



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Cabozantinib

Vom 16. Dezember 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	11
4.	Verfahrensablauf.....	12
5.	Beschluss	14
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	22
B.	Bewertungsverfahren	27
1.	Bewertungsgrundlagen	27
2.	Bewertungsentscheidung.....	27
2.1	Nutzenbewertung	27
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	28
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	29
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	34
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	35
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	35
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	36

5.1	Stellungnahme der Ipsen Pharma GmbH.....	36
5.2	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	100
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) und der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V (DGN).....	105
5.4	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	121
D.	Anlagen.....	125
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	125

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Cabozantinib (Cometriq) erstmalig am 1. August 2014 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 22. Januar 2015 wurde eine Befristung bis zum 1. Juli 2021 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Cometriq am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO am 30. Juni 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

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

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2021 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G21-20) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerFO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Cabozantinib nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cabozantinib (Cometriq) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Dezember 2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cabozantinib zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Studie EXAM

Für die erneute Nutzenbewertung von Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Zulassungsstudie EXAM vor (finaler Datenschnitt vom 28. August 2014). Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, internationale, multizentrische Phase-III-Studie. Die Studie wurde im Zeitraum von Juni 2008 bis September 2020 in 114 Zentren aus 23 Ländern weltweit durchgeführt.

In die Studie wurden Erwachsene mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullären Schilddrüsenkarzinom eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert zugeteilt auf eine Interventionsgruppe, in der Cabozantinib gegeben wurde, oder eine Kontrollgruppe, in der Placebo gegeben wurde. Die Intention-to-Treat-(ITT)-Population besteht aus 219 Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe sowie 111 Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe.

Primärer Endpunkt war das „Progressionsfreie Überleben“ (PFS). Zudem wurden Daten zu den sekundären Endpunkten Gesamtüberleben, zur Morbidität und Lebensqualität unter Verwendung des MDASI-Thy-Fragenkataloges (MD Anderson Symptom Inventory - Thyroid Cancer Module) sowie zu Nebenwirkungen vorgelegt.

Studie EXAMINER

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier außerdem Daten der Studie EXAMINER mit Datenschnitt vom 15. Juli 2020 vor. Es handelt sich hierbei um eine laufende multizentrische, randomisiert-kontrollierte, doppelblinde Phase-IV-Studie.

In dieser Studie werden die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Cabozantinib in einer täglichen Dosierung von 60 mg im Vergleich zu 140 mg bei Erwachsenen mit progressivem, metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom unter Verwendung eines Nicht-Unterlegenheits-Studiendesigns untersucht. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert den beiden Behandlungsarmen zugeteilt. Es erfolgte eine stratifizierte Randomisierung nach RET-M918-Mutationsstatus (positiv, negativ, unbekannt). Ein unbekannter RET-M918-Mutationsstatus war bei bis zu 10% der Teilnehmenden möglich.

Im Cabozantinib-60 mg-Arm wurde die Behandlung mit einer Dosis von 60 mg pro Tag begonnen. Dies wird in der Fachinformation nicht regelhaft empfohlen. Anschließend erfolgten zwei Dosisreduzierungen auf 40 mg und 20 mg. Die mittlere Tagesdosis lag in diesem Studienarm bei 39 mg. Eine Reduzierung auf unter 60 mg ist nicht zulassungskonform. Aus diesem Grund wird die Studie EXAMINER für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. Ein adjustierter indirekter Vergleich liegt nicht vor.

Mortalität

In der Studie EXAM wurde der Endpunkt „Gesamtüberleben“ als sekundärer Endpunkt erhoben. In der Gesamtpopulation zeigt sich für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Relevante Subgruppeneffekte wurden bezüglich des RET-M918T-Mutationsstatus der Patientinnen und Patienten beobachtet. Statistisch signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben zum Vorteil von Cabozantinib zeigten sich in der Subgruppe mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus. In der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus sowie mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus wurden dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen Interventions- und Kontrollarm beobachtet.

Die Aussagekraft und Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Subgruppenanalyse wird durch eine Reihe von Faktoren eingeschränkt. Die Subgruppenanalyse zur Untersuchung des Vorliegens der spezifischen Mutation RET-M918T war im Studienprotokoll nicht prädefiniert. Zudem ist die Reliabilität der im Rahmen der Studie EXAM durchgeführten Bestimmung des RET-Mutationsstatus zu hinterfragen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist der primäre Endpunkt der Studie EXAM. Das PFS wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der Krankheitsprogression oder bis zum Tod. Die Erhebung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der modifizierten „Response evaluation criteria in solid tumors“- (mRECIST)-Kriterien durch ein verblindetes, unabhängiges Komitee zur Bewertung der radiologischen Befunde.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Cabozantinib gegenüber Placebo.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidity“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nach mRECIST-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren.

Die Symptomatik und auch tumorbedingte Symptome wurden in der Studie gesondert mit Hilfe des Fragebogens MDASI-Thy erhoben. Zudem wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität über die Lebensqualitätsskalen des MDASI-Thy erhoben.

Aus den vorliegenden Daten bleibt unklar, ob die statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien – mit einer Verbesserung der Symptomatik oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.

Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden somit nicht zur Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen.

Symptomatik

In der Studie EXAM wurden Daten zur Symptomatik über die Symptomskalen des MDASI-Thy erhoben. Die erforderlichen Rücklaufquoten wurden nur zur Baseline erreicht, sodass keine bewertbaren Daten vorliegen.

Hinsichtlich der Morbidität ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie EXAM wurde die Lebensqualität über die Lebensqualitätsskalen des MDASI-Thy erhoben. Die erforderlichen Rücklaufquoten wurden nur zur Baseline erreicht, sodass keine bewertbaren Daten vorliegen.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmenden traten unerwünschte Ereignisse auf.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE

Bei den schwerwiegenden UE (SUE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Cabozantinib.

UE von besonderem Interesse

Für die schwerwiegenden UE „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Cabozantinib.

Es zeigte sich bei den schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Cabozantinib für „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“ sowie „Gefäßerkrankungen“.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen sich insgesamt deutliche Unterschiede zuungunsten von Cabozantinib, insbesondere bei den schweren und **schwerwiegenden** unerwünschten Ereignissen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Erwachsenen mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen aus der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie EXAM vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Subgruppe der Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cabozantinib, wohingegen in der Subgruppe der Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus sowie in der Subgruppe der Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt. Die Aussagekraft und Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Subgruppenanalyse wird durch eine Reihe von Faktoren eingeschränkt.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich insgesamt deutliche Unterschiede zuungunsten von Cabozantinib, insbesondere bei den schweren und **schwerwiegenden** unerwünschten Ereignissen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse steht hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein statistisch signifikanter Vorteil in einer Subgruppe statistisch signifikante Nachteile bei den Nebenwirkungen für die Gesamtpopulation gegenüber. In der Erstbewertung zu Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde ein geringer Zusatznutzen auch in Erwartung weiterer Erkenntnisse aus den nach Fristablauf vorzulegenden Daten festgestellt. Die zur erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf eingereichten Daten liefern jedoch keine neuen, für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse.

In der Gesamtbewertung stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Erwachsenen mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Bei der vorliegenden Studie EXAM handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für das Gesamtüberleben als niedrig, für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen als hoch eingeschätzt.

Aus der Studie EXAM liegen keine verwertbaren Daten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studienteilnehmenden vor. In der hier vorliegenden fortgeschrittenen, palliativen Therapiesituation werden Daten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen.

Aufgrund dieser Limitationen wird ein Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen festgestellt.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Cabozantinib nach Ablauf der Befristung des Beschlusses vom 22. Januar 2015. Cometriq wurde als Orphan Drug zugelassen zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Erwachsenen mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Es liegt die RCT EXAM vor, in der Cabozantinib mit Placebo verglichen wurde.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Subgruppe mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cabozantinib, bei negativem und unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Für die Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante relevante Unterschiede zuungunsten von Cabozantinib, insbesondere bei den schweren und schwerwiegenden UE.

In der Gesamtbetrachtung steht für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil in einer einzelnen Subgruppe ein insgesamt statistisch signifikanter relevanter Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Gesamtpopulation gegenüber. In der Erstbewertung zu Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde ein geringer Zusatznutzen auch in Erwartung weiterer Erkenntnisse aus den nach Fristablauf vorzulegenden Daten festgestellt. Die zur erneuten Nutzenbewertung eingereichten Daten liefern jedoch keine neuen, für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse.

In der Gesamtbewertung stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Die Aussagekraft der Nachweise wird als „Anhaltspunkt“ eingestuft, insbesondere da keine verwertbaren Daten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegen.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde.

Es liegen Unsicherheiten vor, die die Größe der Zielpopulation betreffen. Dazu gehören die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Stadienklassifikationen sowie die zugrundeliegende Sterberate.

Zusätzlich werden Patientinnen und Patienten, die in einem früheren Stadium mit medullärem Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert werden und erst im Krankheitsverlauf durch einen Progress für die Zielpopulation infrage kommen, nicht berücksichtigt. Da das relative Überleben der Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose im frühen Stadium auch nach

mehreren Jahren sehr hoch ist, wird jedoch die Anzahl dieser Patientinnen und Patienten mit einer Progression im Krankheitsverlauf als gering eingeschätzt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cometriq (Wirkstoff: Cabozantinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Oktober 2021):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2021).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cabozantinib	1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cabozantinib	140 mg	140 mg	1 x 80 mg 3 x 20 mg	365	365 x 80 mg 1095 x 20 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cabozantinib	112 HKP	5 695,60 €	1,77 €	322,00 €	5 371,83 €

Stand Lauer-Tabax: 1. Dezember 2021

HKP: Hartkapseln

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Am 30. Juni 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cabozantinib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Oktober 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 8. November 2021 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 18. November 2021 vorgelegt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Dezember 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Oktober 2013	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	3. November 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. November 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung eines Amendments
AG § 35a	17. November 2021; 1. Dezember 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Dezember 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf: Schilddrüsenkarzinom)

Vom 16. Dezember 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. November 2021 (BAnz AT 24.01.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Cabozantinib in der Fassung des Beschlusses vom 22. Januar 2015 (BAnz AT 30.04.2015 B2), zuletzt geändert am 1. Oktober 2020 werden aufgehoben.**
- 2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Cabozantinib in der Fassung des Beschlusses vom 21. Oktober 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Cabozantinib

Beschluss vom: 16. Dezember 2021
In Kraft getreten am: 16. Dezember 2021
BANz AT 03.02.2022 B1

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. März 2014):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Dezember 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit medullärem Schilddrüsenkarzinom bei progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Cabozantinib:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben nur bei positivem RET- M918T-Mutationsstatus; bei negativem oder unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie EXAM: Cabozantinib vs. Placebo

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Finaler Datenschnitt: 28. August 2014

² Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Oktober 2021) und dem Amendment (veröffentlicht am 16. Dezember 2021) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Cabozantinib		Placebo		Gruppen- unterschied
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert AD ^a
Mortalität					
<i>Gesamt- überleben</i>	219	26,6 [23,20; 31,61] 141 (64,4)	111	21,1 [16,39; 32,36] 77 (69,4)	0,85 [0,64; 1,12] 0,241
Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus (ergänzend dargestellt)					
<i>Positiv</i>	81	44,3 [29,34; 56,44] 44 (54,3)	45	18,9 [14,19; 35,29] 32 (71,1)	0,60 [0,38; 0,94] 0,026 AD=+25,4 Monate
<i>Negativ</i>	75	20,2 [14,92; 26,61] 56 (74,7)	32	21,5 [11,47; 38,08] 24 (75,0)	1,12 [0,70; 1,82] 0,631
<i>Unbekannt</i>	63	26,2 [19,75; 42,35] 41 (65,1)	34	31,4 [12,06; 43,99] 21 (61,8)	0,92 [0,54; 1,56] 0,758

Endpunkt	Cabozantinib		Placebo		Gruppen- unterschied
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert AD ^a
Morbidität					
<i>Progressions- freies Überleben (PFS)^b</i>	219	48,6 [40,1; 59,7] 79 (36,1)	111	17,4 [12,9; 23,6] 60 (54,1)	0,28 [0,19; 0,40] p < 0,0001 AD=+31,2 Wochen
<i>Symptomatik (MDASI)</i>	Keine verwertbaren Daten.				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
MDASI – THY	Keine verwertbaren Daten.				

Endpunkt	Cabozantinib		Placebo		Gruppen- unterschied
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
<i>Gesamt, ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung</i>					
UE	214	214 (100)	109	104 (95,4)	-
SUE	214	189 (88,3)	109	45 (41,3)	2,75 [1,97; 3,83]; < 0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	214	114 (53,3)	109	24 (22,0)	1,87 [1,19; 2,95]; 0,006
Abbruch wegen UE	214	50 (23,4)	109	10 (9,2)	2,71 [1,37; 5,35]; 0,002
<i>Unerwünschte Ereignisse nach SOC</i>					
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	214	25 (11,7)	109	2 (1,8)	4,50 [1,05; 19,26] 0,027
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	214	203 (94,9)	109	67 (61,5)	2,99 [2,25; 3,97] < 0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Be- schwerden am Verabreichungs- ort	214	178 (83,2)	109	66 (60,6)	1,78 [1,34; 2,37] < 0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	214	134 (62,6)	109	37 (33,9)	1,67 [1,16; 2,41] 0,0057
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	214	143 (66,8)	109	34 (31,2)	2,53 [1,74; 3,68] < 0,0001

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	214	7 (3,3)	109	11 (10,1)	0,20 [0,07; 0,54] 0,001
Erkrankungen des Nervensystems	214	148 (69,2)	109	35 (32,1)	2,55 [1,76; 3,70] < 0,0001
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	214	44 (20,6)	109	4 (3,7)	3,69 [1,30; 10,43] 0,008
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	214	31 (14,5)	109	5 (4,6)	2,51 [0,97; 6,52] 0,050
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	214	144 (67,3)	109	48 (44,0)	1,63 [1,17; 2,26] 0,003
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	214	186 (86,9)	109	46 (42,2)	3,91 [2,81; 5,44] < 0,0001
Gefäßerkrankungen	214	114 (53,3)	109	16 (14,7)	3,55 [2,09; 6,02] < 0,0001
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC</i>					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	214	34 (15,9)	109	4 (3,7)	3,36 [1,18; 9,56] 0,016
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	214	17 (7,9)	109	1 (0,9)	6,90 [0,91; 52,38] 0,030
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC</i>					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	214	86 (40,2)	109	6 (5,5)	6,28 [2,73; 14,42] < 0,0001

Endpunkt	Cabozantinib		Placebo		Gruppen- unterschied
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort	214	54 (25,2)	109	11 (10,1)	1,99 [1,03; 3,85] 0,037
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	214	52 (24,3)	109	9 (8,3)	2,16 [1,05; 4,43] 0,031
Erkrankungen des Nervensystems	214	23 (10,7)	109	1 (0,9)	10,30 [1,39; 76,47] 0,005
Gefäßerkrank- ungen	214	27 (12,6)	109	2 (1,8)	6,11 [1,44; 25,83] 0,005

a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
b Daten aus Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Modul 4 A, Stand vom 30.06.2021

Verwendete Abkürzungen:
AD: Absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; k.A.: keine Angabe

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

ca. 50 – 670 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cometriq (Wirkstoff: Cabozantinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Oktober 2021):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit medullärem Schilddrüsenkarzinom bei progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cabozantinib	70 025,64 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

I. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Dezember 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 16. Dezember 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. November 2021 (BAnz AT 24.01.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- Die Angaben zu Cabozantinib in der Fassung des Beschlusses vom 22. Januar 2015 (BAnz AT 30.04.2015 B2), zuletzt geändert am 1. Oktober 2020 werden aufgehoben.
- In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Cabozantinib in der Fassung des Beschlusses vom 21. Oktober 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Cabozantinib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. März 2014):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Dezember 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

- Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit medullärem Schilddrüsenkarzinom bei progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Cabozantinib:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben nur bei positivem RET-M918T-Mutationsstatus; bei negativem oder unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Oktober 2021) und dem Amendment (veröffentlicht am 16. Dezember 2021), sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie EXAM: Cabozantinib vs. Placebo

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Finaler Datenschnitt: 28. August 2014

Endpunkt	Cabozantinib		Placebo		Gruppenunterschied HR [95 %-KI] p-Wert AD ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

Mortalität

<i>Gesamtüberleben</i>	219	26,6 [23,20; 31,61] 141 (64,4)	111	21,1 [16,39; 32,36] 77 (69,4)	0,85 [0,64; 1,12] 0,241
------------------------	-----	--------------------------------------	-----	-------------------------------------	----------------------------

Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus (ergänzend dargestellt)

<i>Positiv</i>	81	44,3 [29,34; 56,44] 44 (54,3)	45	18,9 [14,19; 35,29] 32 (71,1)	0,60 [0,38; 0,94] 0,026 AD = + 25,4 Monate
<i>Negativ</i>	75	20,2 [14,92; 26,61] 56 (74,7)	32	21,5 [11,47; 38,08] 24 (75,0)	1,12 [0,70; 1,82] 0,631
<i>Unbekannt</i>	63	26,2 [19,75; 42,35] 41 (65,1)	34	31,4 [12,06; 43,99] 21 (61,8)	0,92 [0,54; 1,56] 0,758

Morbidität

<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)^b</i>	219	48,6 [40,1; 59,7] 79 (36,1)	111	17,4 [12,9; 23,6] 60 (54,1)	0,28 [0,19; 0,40] p < 0,0001 AD = + 31,2 Wochen
---	-----	-----------------------------------	-----	-----------------------------------	---

Symptomatik (MDASI) Keine verwertbaren Daten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

MDASI – THY Keine verwertbaren Daten.

Endpunkt	Cabozantinib		Placebo		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

Nebenwirkungen

Gesamt, ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung

UE	214	214 (100)	109	104 (95,4)	–
SUE	214	189 (88,3)	109	45 (41,3)	2,75 [1,97; 3,83]; < 0,0001



Endpunkt	Cabozantinib		Placebo		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3)	214	114 (53,3)	109	24 (22,0)	1,87 [1,19; 2,95]; 0,006
Abbruch wegen UE	214	50 (23,4)	109	10 (9,2)	2,71 [1,37; 5,35]; 0,002
<i>Unerwünschte Ereignisse nach SOC</i>					
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	214	25 (11,7)	109	2 (1,8)	4,50 [1,05; 19,26] 0,027
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	214	203 (94,9)	109	67 (61,5)	2,99 [2,25; 3,97] < 0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	214	178 (83,2)	109	66 (60,6)	1,78 [1,34; 2,37] < 0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	214	134 (62,6)	109	37 (33,9)	1,67 [1,16; 2,41] 0,0057
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	214	143 (66,8)	109	34 (31,2)	2,53 [1,74; 3,68] < 0,0001
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	214	7 (3,3)	109	11 (10,1)	0,20 [0,07; 0,54] 0,001
Erkrankungen des Nervensystems	214	148 (69,2)	109	35 (32,1)	2,55 [1,76; 3,70] < 0,0001
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	214	44 (20,6)	109	4 (3,7)	3,69 [1,30; 10,43] 0,008
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	214	31 (14,5)	109	5 (4,6)	2,51 [0,97; 6,52] 0,050
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	214	144 (67,3)	109	48 (44,0)	1,63 [1,17; 2,26] 0,003
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	214	186 (86,9)	109	46 (42,2)	3,91 [2,81; 5,44] < 0,0001
Gefäßerkrankungen	214	114 (53,3)	109	16 (14,7)	3,55 [2,09; 6,02] < 0,0001
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC</i>					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	214	34 (15,9)	109	4 (3,7)	3,36 [1,18; 9,56] 0,016
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	214	17 (7,9)	109	1 (0,9)	6,90 [0,91; 52,38] 0,030
<i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3) nach SOC</i>					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	214	86 (40,2)	109	6 (5,5)	6,28 [2,73; 14,42] < 0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	214	54 (25,2)	109	11 (10,1)	1,99 [1,03; 3,85] 0,037
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	214	52 (24,3)	109	9 (8,3)	2,16 [1,05; 4,43] 0,031
Erkrankungen des Nervensystems	214	23 (10,7)	109	1 (0,9)	10,30 [1,39; 76,47] 0,005



Endpunkt	Cabozantinib		Placebo		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gefäßerkrankungen	214	27 (12,6)	109	2 (1,8)	6,11 [1,44; 25,83] 0,005

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

b Daten aus Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Modul 4 A, Stand vom 30.06.2021

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; k. A.: keine Angabe

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

ca. 50 bis 670 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cometriq (Wirkstoff: Cabozantinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Oktober 2021):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit medullärem Schilddrüsenkarzinom bei progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cabozantinib	70 025,64 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Dezember 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Dezember 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Cabozantinib zur Behandlung der des medullären Schilddrüsenkarzinoms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Juni 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Cabozantinib eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 18. November 2021 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf: Schilddrüsenkarzinom)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.10.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.10.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.
Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-07-01-D-698)

Modul 1

(pdf 590,64 kB)

Modul 2

(pdf 589,93 kB)

Modul 3

(pdf 1,08 MB)

Modul 4

(pdf 5,74 MB)

Modul 4A – Anhang 4-G

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/710/>

01.10.2021 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.10.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(pdf 2,37 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(pdf 404,88 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.10.2021
 - Mündliche Anhörung: 08.11.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.11.2021 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word
(doc 57,50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.10.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Cabozantinib - 2021-07-01-D-698*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 08.11.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.11.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Dezember 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.08.2014 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.11.2016 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 15.10.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.06.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.12.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.05.2021 \(Beschlussfassung wird vorbereitet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. November 2021 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Ipsen Pharma GmbH	21.10.2021
Roche Pharma AG	21.10.2021
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)	23.10.2021
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.10.2021

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Ipsen Pharma GmbH						
Herr Dr. Eitel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Reinart	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Schwenke	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Dr. Wilke	nein	ja	nein	nein	nein	ja
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Janke	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Holzer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)						
Herr Prof. Dr. Fassnacht	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Dr. Weber	-	nein	ja	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Ipsen Pharma GmbH

Datum	21.10.2021
Stellungnahme zu	Cabozantinib/Cometriq®
Stellungnahme von	<i>Ipsen Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das von Ipsen Pharma GmbH (pU) am 30. Juni 2021 beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereichte Dossier zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Cabozantinib bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.“ (Ipsen Pharma GmbH 2021b).</p> <p>Es handelt sich im Folgenden um eine Neubewertung nach Fristablauf für ein Arzneimittel für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt der Zusatznutzen als belegt und es müssen keine Nachweise gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vorgelegt werden.</p> <p>Cabozantinib ist seit dem 21.03.2014 zugelassen für Patienten, die an einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC leiden. Gemeinsam mit dem ebenfalls im Anwendungsgebiet zugelassen Vandetanib bildet Cabozantinib die auch von internationalen Leitlinien empfohlene, im Versorgungsalltag bewährte Standardtherapie.</p>	<p>Für die erneute Nutzenbewertung von Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Zulassungsstudie EXAM vor (finaler Datenschnitt vom 28. August 2014). Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, internationale, multizentrische Phase-III-Studie.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Subgruppe der Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cabozantinib, wohingegen in der Subgruppe der Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus sowie in der Subgruppe der Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt. Die Aussagekraft und Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Subgruppenanalyse wird durch eine Reihe von Faktoren eingeschränkt.</p> <p>Für die Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich insgesamt deutliche Unterschiede zuungunsten von Cabozantinib, insbesondere bei den schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse steht hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein statistisch signifikanter Vorteil in einer Subgruppe statistisch signifikante Nachteile bei den Nebenwirkungen für die Gesamtpopulation gegenüber. In der Erstbewertung zu Cabozantinib</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die EU-Kommission hat mit Entscheidung vom 16.9.2021 die Umwandlung der bedingten Zulassung in eine Standard-Zulassung für das Humanarzneimittel „Cometriq – Cabozantinib“ gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates und zur Aufhebung des Beschlusses C(2014)2043(final) beschlossen (Europäische Kommission 2021). In der aktuellen Zulassung unterliegt Cabozantinib (Cometriq®) keinen spezifische Auflagen und keiner zusätzlichen Überwachung mehr (Europäische Kommission 2021; Ipsen Pharma GmbH 2021b).</p> <p>Im von Ipsen Pharma GmbH vorgelegten Dossier wird der Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu Best Supportive Care anhand der pivotalen Studie EXAM bewertet. Im Vergleich zu der im Jahr 2015 abgeschlossenen Nutzenbewertung liegen mit dem finalen Datenschnitt vom 20. August 2014 keine neuen Daten der EXAM-Studie vor (G-BA 2015). Im damaligen Beschluss wurde festgestellt: „In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen und den fehlenden bewertbaren Daten zu Morbidität und Lebensqualität ergibt sich für Cabozantinib eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens“ (G-BA 2015).</p>	<p>im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde ein geringer Zusatznutzen auch in Erwartung weiterer Erkenntnisse aus den nach Fristablauf vorzulegenden Daten festgestellt. Die zur erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf eingereichten Daten liefern jedoch keine neuen, für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse.</p> <p>In der Gesamtbewertung stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Erwachsenen mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Bei der vorliegenden Studie EXAM handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für das Gesamtüberleben als niedrig, für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen als hoch eingeschätzt.</p> <p>Aus der Studie EXAM liegen keine verwertbaren Daten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studienteilnehmenden vor. In der hier vorliegenden fortgeschrittenen, palliativen Therapiesituation werden Daten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>Aufgrund dieser Limitationen wird ein Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht der Ipsen Pharma GmbH kann der Zusatznutzen für Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care unter Gewichtung folgender Ergebnisse quantifiziert werden.</p> <p>Für den Mortalitätsendpunkt Gesamtüberleben zeigte Cabozantinib bei Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Best Supportive Care. Damit ergibt sich für Mortalität bei Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care. In der Gesamtpopulation und für Patienten mit negativem oder unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Cabozantinib und Best Supportive Care.</p> <p>Für den Morbiditätsendpunkt Progressionsfreies Überleben zeigte Cabozantinib einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Best Supportive Care. Aus Sicht von Ipsen Pharma GmbH stellt der Endpunkt Progressionsfreies Überleben insbesondere im palliativen Setting eine hohe klinische Relevanz für die Kontrolle des Krankheitsverlaufs beim progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom dar (siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung). In der Gesamtschau der Morbidität wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care in dieser Kategorie abgeleitet.</p> <p>Für die Verträglichkeit zeigt Cabozantinib bezüglich der Zeit bis zum ersten UE, der Zeit bis zum ersten SUE, der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), der Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten, und der Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte, ein erwartungsgemäß höheres Risiko einer aktiven Substanz gegenüber Best Supportive Care. Bezüglich Verträglichkeit ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen.</p> <p>Somit ergibt sich insgesamt unter Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte für die Behandlung des progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Erwachsenen ein beträchtlicher Zusatznutzen für Cabozantinib im Vergleich zu Best Supportive Care. Dieser begründet sich in einem beträchtlichen Vorteil im progressionsfreien Überleben und – für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus – im Gesamtüberleben bei einem akzeptablen Verträglichkeitsprofil.</p> <p>Cabozantinib ist eine seit 2014 bewährte Therapieoption in der Behandlung des progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Erwachsenen, die eine nachhaltige und gegenüber der zVT Best Supportive Care bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gezeigt hat. Cabozantinib deckt den therapeutischen Bedarf an Arzneimitteln im vorliegenden Anwendungsgebiet, indem es bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil die Progression der Erkrankung wirksam und sehr deutlich verzögert und</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bei Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus das Leben um 25,4 Monate verlängert (HR [95 % KI]: 0,60 [0,38; 0,94]).</p> <p>Zur Erfüllung der Befristungsaufgaben wurden zusätzlich die Ergebnisse der EXAMINER-Studie dargestellt, die unterschiedliche Darreichungsformen und Dosierungen von Cabozantinib vergleicht. Da zur Behandlung des progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms ausschließlich die Kapselform zugelassen ist (Ipsen Pharma GmbH 2021a, 2021b), stehen aus der EXAMINER-Studie damit keine vergleichenden Daten zur Verfügung. Die Berechnung eines indirekten Vergleichs der Darreichungsform „Tablette“ über den Brückenkomparator „Cabozantinib Darreichungsform Kapsel“ mit der EXAM-Studie wurde – wie vom G-BA richtigerweise festgestellt – nicht durchgeführt, was aufgrund der nicht-vorliegenden Zulassung der Tabletten im Anwendungsgebiet sachgerecht ist.</p> <p>Basierend auf den genannten Ergebnissen im Dossier sieht Ipsen Pharma GmbH in der Gesamtschau einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p>	
<p>G-BA Nutzenbewertung</p> <p>Am 1. Oktober 2021 hat der G-BA auf seiner Internetseite seine Bewertung zu dem von der Ipsen Pharma GmbH eingereichten</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzendossier für Cabozantinib in der Indikation „Behandlung eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms“ veröffentlicht (G-BA 2021).</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme adressiert Ipsen Pharma GmbH folgende allgemeine und vom G-BA angemerkte spezifische Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none">• Allgemeine Aspekte<ul style="list-style-type: none">○ Umwandlung der bedingten Zulassung in eine Standardzulassung• Spezifische Aspekte der Nutzenbewertung<ul style="list-style-type: none">○ Vorteil im Gesamtüberleben bei Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus○ Eignung des progressionsfreien Überlebens als patientenrelevanter und valider Endpunkt○ Verträglichkeitsaspekte (Unterschiede zwischen CSR und post-hoc Analysen in Modul 4)○ Verträglichkeitsaspekte (Auswahl der UE, die in Zusammenhang mit VEGF-Inhibitoren stehen)○ Anmerkung zu Datenschnitten der EXAM-Studie	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">○ Anmerkung zu Imputationsverfahren und Time-to-Event-Analysen○ Anmerkungen zur EXAMINER-Studie	
<p>Umwandlung der bedingten Zulassung in eine Standardzulassung</p> <p>Die EU-Kommission hat mit Entscheidung vom 16.9.2021 die Erteilung einer Standard-Zulassung für das Humanarzneimittel „Cometriq – Cabozantinib“ gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates und zur Aufhebung des Beschlusses C(2014)2043(final) beschlossen (Europäische Kommission 2021). Dort wird festgestellt, dass die spezifischen Auflagen der bedingten Zulassung in Anbetracht der am 10.April 2021 vorgelegten Daten erfüllt sind und es damit angezeigt ist, dass die bedingte Zulassung durch eine Zulassung ohne spezifische Auflagen ersetzt wird, das keiner zusätzlichen Überwachung unterliegt (Europäische Kommission 2021; Ipsen Pharma GmbH 2021b).</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 56, Z. 26 – 33	<p>Anmerkung des G-BA zum Gesamtüberleben bei Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus:</p> <p>„Beim post hoc spezifizierten Merkmal „Positiver RET-M918T-Mutationsstatus“ zeigte sich abweichend vom Gesamteffekt ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben zugunsten von Cabozantinib mit einem HR: 0,60 (95 %-KI: [0,38; 0,94]; $p = 0,026$), während bei negativem und unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus die Effekte nicht statistisch signifikant waren. Der Anteil an Teilnehmenden mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus lag in beiden Behandlungsarmen bei ca. 30 %. Im EPAR wurde die Reliabilität der Bestimmung des Mutationsstatus kritisiert [2]. Im aktuellen Dossier finden sich jedoch keine neuen Informationen zum RET-Mutationsstatus.“ (G-BA 2021)</p> <p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p> <p>Der G-BA berücksichtigt in seiner aktuellen Nutzenbewertung die Ergebnisse der Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus nicht zur Herleitung des Zusatznutzen von Cabozantinib für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dies wird – basierend auf dem EPAR</p>	<p>In der Studie EXAM wurde der Endpunkt „Gesamtüberleben“ als sekundärer Endpunkt erhoben. In der Gesamtpopulation zeigt sich für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Relevante Subgruppeneffekte wurden bezüglich des RET-M918T-Mutationsstatus der Patientinnen und Patienten beobachtet. Statistisch signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben zum Vorteil von Cabozantinib zeigten sich in der Subgruppe mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus. In der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus sowie mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus wurden dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen Interventions- und Kontrollarm beobachtet.</p> <p>Die Aussagekraft und Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Subgruppenanalyse wird durch eine Reihe von Faktoren eingeschränkt. Die Subgruppenanalyse zur Untersuchung des Vorliegens der spezifischen Mutation RET-M918T war im Studienprotokoll nicht prädefiniert. Zudem ist die Reliabilität der im Rahmen der Studie EXAM durchgeführten Bestimmung des RET-Mutationsstatus zu hinterfragen.</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>– mit einer eingeschränkten Reliabilität des Merkmals begründet (EMA 2014; G-BA 2021).</p> <p>Trotz der im EPAR genannten Fragen zur Reliabilität des RET-Status, kommt die EMA zu dem Schluss, dass aufgrund der Ergebnisse zum RET-M918-Mutationsstatus im Anwendungsgebiet folgender Hinweis aufgenommen wird:</p> <p>„Bei Patienten, deren Rearranged during Transfection-(RET)-Mutationsstatus unbekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über die individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden (siehe wichtige Informationen in den Abschnitten 4.4 und 5.1).“ (EMA 2014)</p> <p>Dieser Hinweis als Teil des Zulassungstextes beruht auf dem finalen Datenschnitt der EXAM-Studie:</p> <p>„Die abschließende Analyse des Gesamtüberlebens (OS) wurde nach dem Auftreten von 218 Ereignissen (Todesfällen) durchgeführt und zeigt einen Trend zu einer Zunahme des medianen Überlebens von 5,5 Monaten im Cabozantinib-Arm: Median (Monate) 26,6 unter Cabozantinib vs. 21,1 unter Placebo</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(HR = 0,85 [95 % KI: 0,64; 1,12], p = 0,2409).“ (Ipsen Pharma GmbH 2021b)</p> <p>und</p> <p>„Eine signifikante Verbesserung des OS wurde in der Subgruppe von Patienten beobachtet, die positiv für die RET M918T Mutation waren (n = 81/219 Cabozantinib-Arm): 44,3 Monate im Cabozantinib-Arm vs. 18,9 Monate im Placebo-Arm (HR = 0,60; p = 0,0255). Keine Verbesserung in Bezug auf das OS zeigte sich bei den RET M918T negativen Subgruppen und solchen mit unbekanntem Mutationsstatus.“ (Ipsen Pharma GmbH 2021b)</p> <p>Auch in der ersten Nutzenbewertung von Cabozantinib durch den G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet, die im Jahr 2015 abgeschlossen wurde, wurde bereits der finale Datenschnitt der EXAM-Studie berücksichtigt (G-BA 2015). Im damaligen Verfahren wurden die Ergebnisse in den Subgruppen ECOG-Status und RET-M918T-Mutationsstatus für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtschau zur Herleitung des Zusatznutzens gewürdigt und es wurde auf einen geringen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care befunden (G-BA 2015).</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ipsen Pharma GmbH schlägt vor, den signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben bei Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus zur Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib in der Gesamtschau zu würdigen.</p>	
S. 19, Z. 25 – 27	<p>Anmerkung des G-BA zur Eignung des progressionsfreien Überlebens als patientenrelevanter und valider Endpunkt:</p> <p>„Progressionsfreies Überleben</p> <p>Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.“ (G-BA 2021)</p> <p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p> <p>In der Kategorie Morbidität zieht der G-BA das progressionsfreie Überleben (PFS) in der Nutzenbewertung nicht heran. Dies wird damit begründet, dass kein Bezug zur Symptomatik der betreffenden Patienten bestehe, da die Komponente „Krankheitsprogression“ vom medizinischen Fachpersonal basierend auf morphologischen Beurteilungen bewertet wurde. Damit sei der</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist der primäre Endpunkt der Studie EXAM. Das PFS wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der Krankheitsprogression oder bis zum Tod. Die Erhebung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der modifizierten „Response evaluation criteria in solid tumors“-(mRECIST)-Kriterien durch ein verblindetes, unabhängiges Komitee zur Bewertung der radiologischen Befunde.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Cabozantinib gegenüber Placebo.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nach mRECIST-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren.</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkt in dieser Operationalisierung nicht unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>Ipsen Pharma GmbH ist bewusst, dass die Anerkennung des progressionsfreien Überlebens umstritten ist, vertritt jedoch die Ansicht, dass der Endpunkt valide und patientenrelevant ist und deshalb in der Ableitung des Zusatznutzens von Cabozantinib gewürdigt werden sollte.</p> <p>PFS wird neben dem Gesamtüberleben von der European Medicines Agency (EMA) als eigenständiger und patientenrelevanter primärer Endpunkt anerkannt (EMA 2013, 2020). Nach Angaben des IQWiG ist PFS als Surrogatendpunkt zu bewerten, sofern es als Endpunkt nicht validiert ist (IQWiG 2011).</p> <p>Da das Gesamtüberleben als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt in der Studie untersucht wurde, dient PFS 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.</p> <p>Das Ziel einer palliativen Krebstherapie ist das Hinauszögern eines erneuten Rezidivs sowie des Auftretens von tumorassozierten</p>	<p>Die Symptomatik und auch tumorbedingte Symptome wurden in der Studie gesondert mit Hilfe des Fragebogens MDASI-Thy erhoben. Zudem wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität über die Lebensqualitätsskalen des MDASI-Thy erhoben.</p> <p>Aus den vorliegenden Daten bleibt unklar, ob die statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien – mit einer Verbesserung der Symptomatik oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden somit nicht zur Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Symptomen und der daraus resultierenden Notwendigkeit einer weiteren Therapie mit weiteren therapieassoziierten Nebenwirkungen (Herschbach et al. 2004).</p> <p>Die Angst vor der Progression des Tumors ist eine starke psychosoziale Belastung für die unheilbar kranken Patienten (Herschbach et al. 2004). Krankheitsprogress bedeutet für die Patienten eine erneute Konfrontation mit der lebensbedrohlichen Diagnose, weitere langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlungen sowie schwerwiegende körperliche und seelische Folgen. Unabhängig von der Art der Messung des Progresses einer Krebserkrankung, spürt der Patient die direkten Folgen eines Krankheitsprogresses.</p> <p>Damit beinhaltet das PFS patientenrelevante Faktoren, die durch den Endpunkt Gesamtüberleben allein nicht erfasst werden.</p> <p>In der EXAM-Studie erfolgte die Bewertung des PFS durch ein unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde (IRC, Independent Radiology Review Committee). Auch die Erhebung anhand der modifizierter Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien trägt dazu bei, dass das</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verzerrungspotential gering ist, so dass eine valide Bewertung mit ausreichender Ergebnissicherheit vorliegt.</p> <p>Zum primären Datenschnitt (06.04.2011) zeigte sich in der EXAM-Studie ein statistisch signifikanter und klinisch hoch relevanter Vorteil mit einer HR von 0,28 (95 %-KI: 0,19; 0,40; p< 0,0001) und damit eine Risiko-Reduktion von 72 % für das PFS zugunsten von Cabozantinib im Vergleich zu Best Supportive Care. Die supportive Analyse mit dem Datenschnitt 15.06.2011 bestätigt den signifikanten Vorteil von Cabozantinib (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,20; 0,39]; p< 0,0001).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ipsen Pharma GmbH schlägt vor, das progressionsfreie Überleben zur Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib in der Gesamtschau zu würdigen. Basierend auf den Ergebnissen zum PFS aus der EXAM-Studie liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.</p>	
S. 44, Z. 8 – 13	Anmerkung des G-BA zu Verträglichkeitsaspekten – Unterschiede zwischen CSR und post-hoc Analysen in Modul 4: Progressionsbereinigung	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„In Modul 4 wurden UE, die mit der Erfassung der Progression der Grunderkrankung assoziiert sind, herausgerechnet. Die zusammenfassenden UE, schwere UE und SUE aus Modul 4 stimmen mit dem Anteil an Personen und Häufigkeiten mit denen aus den Studienunterlagen überein. Im Studienbericht konnten jedoch keine Angaben identifiziert werden, inwieweit UE, die mit der Progression der Grunderkrankung assoziiert sind, herausgerechnet wurden.“ (G-BA 2021)</p> <p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p> <p>Es ist zutreffend, dass für das vorgelegte Dossier post-hoc UE, die mit der Erfassung der Progression der Grunderkrankung assoziiert sind, für die zusammenfassenden Endpunkte UE, SUE, schwere UE mit Grad ≥ 3 und UE, die zum Therapieabbruch führen, herausgerechnet wurden. Davon abweichend, wurden im Studienbericht UE, die mit der Progression der Grunderkrankung assoziiert sind, in der Erhebung berücksichtigt. Die Abweichungen zwischen den beiden Analysemethoden sind gering, da nur für wenige Patienten durch das Herausrechnen der Progressionsereignisse in der jeweiligen Kategorie keine Ereignisse aufgetreten sind.</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Tabelle 1 werden die Ergebnisse der beiden Herangehensweisen gegenübergestellt. Von der Grundaussage stimmen die Ergebnisse beider Herangehensweisen überein; quantitativ ergeben sich nur geringe Abweichungen.</p> <p>In den Studiendokumenten der EXAM-Studie finden sich sowohl Angaben zu UE, die zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führten, als auch zu UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten; es finden sich keine Angaben zur Definition, die die beiden Operationalisierungen abgrenzt. Für die für das Dossier durchgeführten post-hoc Analysen wurde der Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“, herangezogen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ipsen Pharma GmbH schlägt vor, die im Nutzendossier präsentierten Ergebnisse zu UE ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen in der Entscheidung zum Zusatznutzen von Cabozantinib heranzuziehen. Sofern die Häufigkeiten aus dem Studienbericht (mit Berücksichtigung von Progressionsereignissen) herangezogen werden, wird gebeten, die post-hoc berechneten</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zugehörigen Hazard-Ratios in der Bewertung heranzuziehen (siehe Tabelle 1).	
S. 45, Z. 9 – 12	<p>Anmerkung des G-BA zu Verträglichkeitsaspekten – Unterschiede zwischen CSR und post-hoc Analysen in Modul 4: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in der Studie XL184-301 (EXAM) (Datenschnitt: 28. August 2014)</p> <p>„In Tabelle 18 sind die UE der Studie XL184-301 (EXAM) dargestellt. Anzahl und Anteil an Personen, insbesondere im Interventionsarm, unterscheiden sich zwischen 1–4 Teilnehmenden (je nach UE) zwischen Modul 4 und Studienbericht. Es wurden die Ergebnisse aus dem Studienbericht-Addendum 2 dargestellt.“ (G-BA 2021)</p> <p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p> <p>Es ist zutreffend, dass sich die Angaben zu unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) geringfügig unterscheiden. Grund dafür ist, dass in den post-hoc Analysen für das Dossier ausschließlich behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse („treatment-emergent adverse events“) berücksichtigt wurden, während im CSR auch Ereignisse erfasst wurden, bei denen nach</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungsbeginn eine Verbesserung des Schweregrads aufgetreten war.</p> <p>In Tabelle 2 werden entsprechend der im CSR verwendeten Methode alle UE mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % in einem Arm zusammen mit post-hoc berechneten Effektschätzern dargestellt. In Tabelle 6 sind demgegenüber nur behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse dargestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ipsen Pharma GmbH schlägt vor, die im Nutzendossier dargestellten Ergebnisse zu häufigen behandlungsbedingten UE in der Entscheidung zum Zusatznutzen von Cabozantinib heranzuziehen (siehe Tabelle 6). Sofern die methodisch abweichend bestimmten Häufigkeiten aus dem Studienbericht herangezogen werden, wird gebeten, die post-hoc berechneten zugehörigen Hazard-Ratios in der Bewertung heranzuziehen (siehe Tabelle 2).</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 49, Z. 2 – 5	<p>Anmerkung des G-BA zu Verträglichkeitsaspekten – Unterschiede zwischen CSR und post-hoc Analysen in Modul 4: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der Studie XL184-301 (EXAM) (Datenschnitt: 28. August 2014)</p> <p>„In Tabelle 19 sind die SUE der Studie XL184-301 (EXAM) für den Datenschnitt 28. August 2014 dargestellt. Anzahl und Anteil an Personen, insbesondere im Interventionsarm, unterscheiden sich zwischen 1–4 Teilnehmenden (je nach UE) zwischen Modul 4 und Studienbericht. Es wurden die Ergebnisse aus dem Studienbericht dargestellt.“ (G-BA 2021)</p> <p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p> <p>Es ist zutreffend, dass sich die Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) geringfügig unterscheiden. Grund dafür ist, dass in den post-hoc Analysen für das Dossier ausschließlich behandlungsbedingte SUE („treatment-emergent serious adverse events“) berücksichtigt wurden, während im CSR auch Ereignisse erfasst wurden, bei denen nach Behandlungsbeginn eine Verbesserung des Schweregrads aufgetreten war.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Tabelle 3 werden entsprechend der im CSR verwendeten Methode alle SUE mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % in einem Arm zusammen mit post-hoc berechneten Effektschätzern dargestellt. In Tabelle 7 sind demgegenüber nur behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dargestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ipsen Pharma GmbH schlägt vor, die im Nutzendossier dargestellten Ergebnisse zu häufigen behandlungsbedingten SUE in der Entscheidung zum Zusatznutzen von Cabozantinib heranzuziehen (siehe Tabelle 7). Sofern die methodisch abweichend bestimmten Häufigkeiten aus dem Studienbericht herangezogen werden, wird gebeten, die post-hoc berechneten zugehörigen Hazard-Ratios in der Bewertung heranzuziehen (siehe Tabelle 3).</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 50, Z. 2 – 8	<p>Anmerkung des G-BA zu Verträglichkeitsaspekten – Unterschiede zwischen CSR und post-hoc Analysen in Modul 4: Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und Inzidenz $\geq 5\%$ in der Studie XL184-301 (EXAM) (Datenschnitt: 28. August 2014)</p> <p>„In Tabelle 20 sind schwere UE mit CTCAE-Grad 3 und 4 gemäß Studienbericht-Addendum 2 (30. März 2015) für die PT dargestellt. Es erfolgte keine Darstellung inklusive CTCAE-Grad 5. Eine Darstellung schwerer UE auf SOC-Ebene konnte ebenfalls nicht identifiziert werden. Die Anzahl und der Anteil an Personen, insbesondere im Interventionsarm, unterscheiden sich zwischen 1–4 Teilnehmenden (je nach UE) zwischen Modul 4 und Studienbericht. Gemäß Modul 4 sollten jedoch schwere UE nach CTCAE-Grad ≥ 3 (inklusive Grad 5) dargestellt werden. Es konnten keine Angaben zu schweren UE auf SOC-Ebene in den Studienunterlagen identifiziert werden.“ (G-BA 2021)</p> <p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p> <p>Es ist zutreffend, dass sich die Angaben zu schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) geringfügig unterscheiden. Grund dafür ist, dass in den post-hoc Analysen für</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>das Dossier ausschließlich behandlungsbedingte schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 („treatment-emergent adverse events grade ≥ 3“) berücksichtigt wurden, während im CSR auch Ereignisse erfasst wurden, bei denen nach Behandlungsbeginn eine Verbesserung des Schweregrads aufgetreten war. Zusätzlich wurden im CSR die schweren UE getrennt nach Grad 3 und 4 sowie Grad 5 dargestellt. Trotz der genannten Punkte sind die Unterschiede in den Häufigkeiten gering.</p> <p>Angaben zu den Häufigkeiten der schweren UE auf SOC-Ebene sind im CSR nur indirekt zu finden, da lediglich eine Darstellung nach einzelnen Schweregraden vorliegt.</p> <p>In Tabelle 4 werden in Anlehnung an die im CSR verwendete Methode alle schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Grad 3 bis 5) mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % in einem Arm zusammen mit post-hoc berechneten Effektschätzern dargestellt. In Tabelle 8 sind demgegenüber nur behandlungsbedingte schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 dargestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ipsen Pharma GmbH schlägt vor, die im Nutzendossier dargestellten Ergebnisse zu häufigen behandlungsbedingten schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Entscheidung zum Zusatznutzen von Cabozantinib heranzuziehen (siehe Tabelle 8).	
S. 51, Z. 23 –25	<p>Anmerkung des G-BA zu Verträglichkeitsaspekten – Unterschiede zwischen CSR und post-hoc Analysen in Modul 4: UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT in der Studie XL184-301 (EXAM) (Datenschnitt: 28. August 2014)</p> <p>„In Tabelle 21 sind die UE, die zum Therapieabbruch führten aus Modul 4 dargestellt. Die Angaben zur Anzahl und dem relativen Anteil an Personen aus Modul 4 unterscheiden sich von denen im Studienbericht-Addendum 2.“ (G-BA 2021)</p> <p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p> <p>Es ist zutreffend, dass sich die Angaben zu UE, die zum Therapieabbruch führten, nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) unterscheiden. Grund dafür ist, dass in den post-hoc Analysen für das Dossier alle UE bei Patienten, die die Therapie aufgrund von UE abgebrochen haben, dargestellt wurden. Im CSR wurden jedoch nur die UE aufgeführt, die als Grund für den Therapieabbruch eingestuft wurden. Der</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vollständigkeit halber findet sich in Tabelle 5 die deskriptive Darstellung der UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT in Übereinstimmung mit der Darstellung im CSR-Addendum 2.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ipsen Pharma GmbH schlägt vor, die im Nutzendossier dargestellten Ergebnisse zu UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus dem Studienbericht-Addendum 2 zu berücksichtigen (siehe auch Tabelle 5).</p>	
S. 24, Z. 19 – 32	<p>Anmerkung des G-BA zu Verträglichkeitsaspekten – Auswahl der UE, die in Zusammenhang mit VEGF-Inhibitoren stehen</p> <p>„Es wurden UE untersucht, die möglicherweise mit VEGFR (VEGF Receptor) in Verbindung stehen. Diese sollten eng überwacht werden. Dosisreduktionen oder Therapieunterbrechungen sollten mit dem Sponsor bei Personen mit einer gastrointestinalen Perforation, einer Wunddehiszenz, die eine medizinische Intervention erfordert, einer schwerwiegenden Blutung, einem nephrotischen Syndrom, einer hypertensiven Krise oder mit thromboembolischen Ereignissen in Erwägung gezogen werden. Weitere Informationen zur genauen Spezifizierung, wie</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beispielsweise die Verwendung von PT, konnten nicht identifiziert werden.</p> <p>Als UE, die im Zusammenhang mit VEGF-Inhibitoren stehen, wurden zudem im Studienbericht genannt: „Hypertonie“, „Blutungen“, „Venenthrombose“, „Gastrointestinale Perforation“, „Gastrointestinale Fistel“, „Abdominale Beckenabszesse“, „Nicht-gastrointestinale Fistel“, „Arterielle Thrombose“, „Proteinurie“, „Wundkomplikation“, „Osteonekrose“, „Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom“.</p> <p><i>Bewertung</i></p> <p>Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar. Es bleibt unklar, wie UE, die in Zusammenhang mit VEGF-Inhibitoren stehen, ausgewählt wurden.“ (G-BA 2021)</p> <p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p> <p>Im Studienbericht wird angegeben, dass basierend auf Publikationen³ zu unerwünschten Ereignissen, die mit der</p>	

³ Eskins ALM, Verweij J. The clinical toxicity profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) targeting angiogenesis inhibitors; Areview. Eur J Cancer 2006;42(18):3127-39.

Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy in cancer. B Journ Cancer 2007;96(12):1788-95.

Verheul HMW, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. Nature Rev Cancer 2007;7:475-85.

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verwendung anderer Inhibitoren des VEGF Signalwegs im Zusammenhang stehen, und weiteren Analysen der Sicherheits-Datenbank die UE, die im Zusammenhang mit VEGF-Inhibitoren stehen, durch den Sponsor ausgewählt wurden.</p> <p>Weitere Spezifizierungen zur Auswahl der UE, die im Zusammenhang mit VEGF-Inhibitoren stehen, konnten auch nachträglich nicht in den Studienunterlagen identifiziert werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	
S. 55, Z. 25 – 33	<p>Anmerkung des G-BA zu Datenschnitten der EXAM-Studie</p> <p>„Gemäß Modul 4 wurde die Studie im September 2020 abgeschlossen. Es bleibt unklar, inwieweit noch Daten erhoben wurden. Der letzte eingereichte Datenschnitt stammt vom 28. August 2014. Gemäß Studienbericht-Addendum 2 vom 30. März 2015 war die Studie noch laufend und ging am 1. Dezember 2014 in die Erhaltungsphase über. In der Erhaltungsphase sollten keine Daten mehr in einer klinischen Datenbank erfasst werden. Es</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Avastin. United States prescribing information. South San Francisco, CA: Genentech, Inc. Sept.2011.

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sollten nur Informationen zu UE und SUE gesammelt werden, die zu Dosismodifikation oder Behandlungsabbruch geführt haben. Zu SUE wurde für den Zeitraum zwischen finalem Datenschnitt für das Gesamtüberleben und Eintritt in die Erhaltungsphase (1. Dezember 2014) im Studienbericht-Addendum 2 berichtet (siehe Abschnitt zur Sicherheit 3.5 bzw. 4.6).“ (G-BA 2021)</p> <p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p> <p>Für die EXAM-Studie werden keine weiteren Datenschnitte durchgeführt und sind auch nicht geplant. Der Datenschnitt vom 28. August 2014 ist final.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine</p>	
S. 78, Z. 31 – 35	<p>Anmerkung des G-BA zu Imputationsverfahren</p> <p>„<u>Umgang mit fehlenden Werten</u>“</p> <p>Generell waren keine Imputationen vorgesehen. Die Werte sollten als fehlend angegeben werden. Bei den Sicherheitsdaten wurden jedoch bei partiell fehlenden Daten umfangreiche Imputationsstrategien angewandt. In der Regel sollte bei</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>fehlenden Angaben, insbesondere bei vollständigem Fehlen der Angaben, das Datum der ersten Dosis imputiert werden.“ (G-BA 2021)</p> <p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p> <p>Für die Sicherheitsendpunkte wurden im Rahmen der üblichen Imputation insbesondere teilweise fehlende Angaben zum Datum des ersten Auftretens des Ereignisses imputiert, um eine Unterschätzung des Auftretens unerwünschter Ereignisse zu vermeiden.</p> <p>Für die patientenberichteten Endpunkte (MDASI-THY – Symptomskalen und MDASI-THY – Lebensqualitätsskala) wurde für die geplanten Time-to-Event Analysen keine Imputation durchgeführt, da für diesen Analysetyp Personen mit fehlenden Angaben zensiert werden. Außerdem wurde auch für die kontinuierlichen Analysen keine Imputation fehlender Werte durchgeführt, da die Tatsache, dass Werte fehlen, mit der empfundenen Symptomatik oder Lebensqualität in Verbindung stehen und damit eine informative Zensierung vorliegen könnte.</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine</p>	
	<p>Anmerkungen zur EXAMINER-Studie</p>	
<p>S. 76, Z. 21 – 26</p>	<p>Anmerkung des G-BA zu Verträglichkeitsaspekten: Progressionsbereinigung</p> <p>„Es erfolgte eine Darstellung aller zusammenfassenden UE sowie eine separate Darstellung der zusammenfassenden UE, ohne diejenigen, die mit einer Progression der Grunderkrankung zusammenhängen. In den Studienunterlagen wurden zusammenfassend UE dargestellt. Es finden sich keine Angaben, inwieweit ein Herausrechnen von UE, die mit einer Progression der Erkrankung assoziiert sind, vorgenommen werden sollte. Gemäß SAP war dies für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, vorgesehen.“ (G-BA 2021)</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p> <p>Es ist zutreffend, dass für das vorgelegte Dossier post-hoc UE, die mit der Erfassung der Progression der Grunderkrankung assoziiert sind, für die zusammenfassenden Endpunkte UE, SUE, schwere UE mit Grad ≥ 3 und UE, die zum Therapieabbruch führten, herausgerechnet wurden. Davon abweichend, wurden im Studienbericht UE, die mit der Progression der Grunderkrankung assoziiert sind, in der Erhebung berücksichtigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ipsen Pharma GmbH bittet – wie auch für die EXAM-Studie – die im Nutzendossier präsentierten Ergebnisse zu UE ohne Berücksichtigung von Progressionsereignissen zu berücksichtigen.</p>	
S. 86, Z. 16 – 25 [...] Z. 34	<p>Anmerkung des G-BA zu Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben</p> <p>„Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist in Tabelle 35 dargestellt.</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>Tabelle 35: Ergebnisse für die post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse zum RET-M918-Mutationsstatus (IxRS) für das Gesamtüberleben aus der Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020 (ITT-Population)</p> <table border="1" data-bbox="315 592 1169 981"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 592 752 751">Studie XL184-401 (EXAMINER) Subgruppenanalyse zum RET-M918-Mutationsstatus (IxRS)</th> <th data-bbox="752 592 960 751">Cabozantinib 60 mg¹⁾ N = 123</th> <th data-bbox="960 592 1169 751">Cabozantinib 140 mg N = 124</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 751 752 927"><i>Positiv</i></td> <td data-bbox="752 751 960 927"></td> <td data-bbox="960 751 1169 927"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 927 752 981">n</td> <td data-bbox="752 927 960 981">63</td> <td data-bbox="960 927 1169 981">65</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 927 752 981">Ereignis, n (%)</td> <td data-bbox="752 927 960 981">28 (44)</td> <td data-bbox="960 927 1169 981">27 (42)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 927 752 981">Median (min; max)</td> <td data-bbox="752 927 960 981">27,0 (19,1; 43,1)</td> <td data-bbox="960 927 1169 981">33,0 (16,3; n. e.)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 927 752 981">[...]</td> <td data-bbox="752 927 960 981">[...]</td> <td data-bbox="960 927 1169 981">[...]</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="315 981 1169 1054">1) Es haben 69 % der Teilnehmenden eine Dosisreduktion zu einer nichtzulassungskonformen Dosierung erhalten.“ (G-BA 2021)</p> <p data-bbox="315 1141 1169 1173">Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p> <p data-bbox="315 1198 1169 1364">Der Abgleich der in der Nutzenbewertung abgebildeten Ergebnisse zur Subgruppenanalyse für den RET-M918-Mutationsstatus (IxRS) beim Endpunkt Gesamtüberleben stimmen weitgehend mit den Angaben im Modul 4 des Dossiers und im Studienbericht überein.</p>	Studie XL184-401 (EXAMINER) Subgruppenanalyse zum RET-M918-Mutationsstatus (IxRS)	Cabozantinib 60 mg ¹⁾ N = 123	Cabozantinib 140 mg N = 124	<i>Positiv</i>			n	63	65	Ereignis, n (%)	28 (44)	27 (42)	Median (min; max)	27,0 (19,1; 43,1)	33,0 (16,3; n. e.)	[...]	[...]	[...]	
Studie XL184-401 (EXAMINER) Subgruppenanalyse zum RET-M918-Mutationsstatus (IxRS)	Cabozantinib 60 mg ¹⁾ N = 123	Cabozantinib 140 mg N = 124																		
<i>Positiv</i>																				
n	63	65																		
Ereignis, n (%)	28 (44)	27 (42)																		
Median (min; max)	27,0 (19,1; 43,1)	33,0 (16,3; n. e.)																		
[...]	[...]	[...]																		

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten mit positiven RET-M918-Mutationsstatus und der zugehörigen Anzahl der Ereignisse ergeben sich für Patienten im Cabozantinib-Arm mit 60 mg Abweichungen: So beträgt die Anzahl der Patienten mit positivem RET-M918-Mutationsstatus 66 (und nicht 63 wie in Tabelle 35 der Nutzenbewertung angegeben). Die zugehörige Anzahl der Ereignisse bei diesen Patienten beträgt 29 (und nicht 28 wie in Tabelle 35 der Nutzenbewertung).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ipsen Pharma GmbH bittet die in dieser Stellungnahme korrigierten Angaben zu berücksichtigen (siehe auch Table 35 im Studienbericht (Exelixis, Inc. 2021) bzw. Tabelle 4-18 in Modul 4 des Dossiers (Ipsen Pharma GmbH 2021c)):</p> <table border="1" data-bbox="315 1139 1171 1390"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 1139 752 1246">Studie XL184-401 (EXAMINER) Subgruppenanalyse zum RET-M918- Mutationsstatus (IxRS)</th> <th data-bbox="752 1139 960 1246">Cabozantinib 60 mg N = 123</th> <th data-bbox="960 1139 1171 1246">Cabozantinib 140 mg N = 124</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 1246 752 1390"><i>Positiv</i></td> <td data-bbox="752 1246 960 1390"></td> <td data-bbox="960 1246 1171 1390"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1289 752 1321">n</td> <td data-bbox="752 1289 960 1321">66</td> <td data-bbox="960 1289 1171 1321">65</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1321 752 1358">Ereignis, n (%)</td> <td data-bbox="752 1321 960 1358">29 (44)</td> <td data-bbox="960 1321 1171 1358">27 (42)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1358 752 1390">Median (min; max)</td> <td data-bbox="752 1358 960 1390">27,0 (19,1; 43,1)</td> <td data-bbox="960 1358 1171 1390">33,0 (16,3; n. e.)</td> </tr> </tbody> </table>	Studie XL184-401 (EXAMINER) Subgruppenanalyse zum RET-M918- Mutationsstatus (IxRS)	Cabozantinib 60 mg N = 123	Cabozantinib 140 mg N = 124	<i>Positiv</i>			n	66	65	Ereignis, n (%)	29 (44)	27 (42)	Median (min; max)	27,0 (19,1; 43,1)	33,0 (16,3; n. e.)	
Studie XL184-401 (EXAMINER) Subgruppenanalyse zum RET-M918- Mutationsstatus (IxRS)	Cabozantinib 60 mg N = 123	Cabozantinib 140 mg N = 124															
<i>Positiv</i>																	
n	66	65															
Ereignis, n (%)	29 (44)	27 (42)															
Median (min; max)	27,0 (19,1; 43,1)	33,0 (16,3; n. e.)															

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<table border="1"> <tr> <td colspan="3"><i>Negativ</i></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>50</td> <td>51</td> </tr> <tr> <td>Ereignis, n (%)</td> <td>25 (50)</td> <td>21 (41)</td> </tr> <tr> <td>Median (min; max)</td> <td>29,4 (14,7, n. e.)</td> <td>33,4 (22,4; n. e.)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><i>Unbekannt</i></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>7</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Ereignis, n (%)</td> <td>5 (71)</td> <td>3 (38)</td> </tr> <tr> <td>Median (min; max)</td> <td>32,6 (4,1, 48,1)</td> <td>21,9 (7,8; n. e.)</td> </tr> </table>	<i>Negativ</i>			n	50	51	Ereignis, n (%)	25 (50)	21 (41)	Median (min; max)	29,4 (14,7, n. e.)	33,4 (22,4; n. e.)	<i>Unbekannt</i>			n	7	8	Ereignis, n (%)	5 (71)	3 (38)	Median (min; max)	32,6 (4,1, 48,1)	21,9 (7,8; n. e.)	
<i>Negativ</i>																										
n	50	51																								
Ereignis, n (%)	25 (50)	21 (41)																								
Median (min; max)	29,4 (14,7, n. e.)	33,4 (22,4; n. e.)																								
<i>Unbekannt</i>																										
n	7	8																								
Ereignis, n (%)	5 (71)	3 (38)																								
Median (min; max)	32,6 (4,1, 48,1)	21,9 (7,8; n. e.)																								
<p>S. 87, Z. 6 – 13 [...] Z. 16- 20</p>	<p>Anmerkung des G-BA zu Verträglichkeitsaspekten: Unterschiede zwischen CSR und post-hoc Analysen in Modul 4: Schwere UE</p> <p>„Tabelle 36: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für die Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020, aus Modul 4 (Sicherheitspopulation)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 991 790 1023">Studie XL184-401 (EXAMINER)</th> <th data-bbox="790 991 981 1023">Cabozantinib</th> <th data-bbox="981 991 1173 1023">Cabozantinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 1046 790 1078">Zusammenfassung der UE</td> <td data-bbox="790 1046 981 1078">60 mg¹⁾²⁾</td> <td data-bbox="981 1046 1173 1078">140 mg²⁾</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1098 790 1129"></td> <td data-bbox="790 1098 981 1129">N = 123</td> <td data-bbox="981 1098 1173 1129">N = 124</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1149 790 1181"></td> <td data-bbox="790 1149 981 1181">n (%)</td> <td data-bbox="981 1149 1173 1181">n (%)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 1200 1173 1232">Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung³⁾</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 1251 1173 1283"><i>Personen mit mindestens einem ...</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1302 790 1334">UE</td> <td data-bbox="790 1302 981 1334">122 (99)</td> <td data-bbox="981 1302 1173 1334">124 (100)</td> </tr> </tbody> </table>	Studie XL184-401 (EXAMINER)	Cabozantinib	Cabozantinib	Zusammenfassung der UE	60 mg¹⁾²⁾	140 mg²⁾		N = 123	N = 124		n (%)	n (%)	Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung³⁾			<i>Personen mit mindestens einem ...</i>			UE	122 (99)	124 (100)	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>			
Studie XL184-401 (EXAMINER)	Cabozantinib	Cabozantinib																								
Zusammenfassung der UE	60 mg¹⁾²⁾	140 mg²⁾																								
	N = 123	N = 124																								
	n (%)	n (%)																								
Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung³⁾																										
<i>Personen mit mindestens einem ...</i>																										
UE	122 (99)	124 (100)																								

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" data-bbox="315 469 1169 576"> <tr> <td data-bbox="315 469 790 523">UE CTCAE-Grade 3–4</td> <td data-bbox="790 469 981 523">94 (76)</td> <td data-bbox="981 469 1169 523">103 (83)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 523 790 576">[...]</td> <td data-bbox="790 523 981 576">[...]</td> <td data-bbox="981 523 1169 576">[...]</td> </tr> </table> <p>1) Es haben 69 % der Teilnehmenden eine Dosisreduktion zu einer nichtzulassungskonformen Dosierung erhalten. 2) Die mediane Expositionszeit für die Interventionsgruppe betrug 11,1 (min; max: 0,4; 60,0) und in der Kontroll-Gruppe 10,1 Monate (0,2; 60,0). Die Beobachtungszeiten sind ähnlich. 3) Es wurden in Modul 4 Angaben zur SOC („Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und zu den PT vorgenommen, die mit einer Progression der Grunderkrankung zusammenhängen.“ (G-BA 2021)</p> <p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p> <p>Laut den Angaben in der Nutzenbewertung werden in Tabelle 36 die Ergebnisse der Nebenwirkungen der EXAMINER aus dem Modul 4 dargestellt. Dabei wird angegeben, dass die Kategorie der schweren UE die CTCAE-Grade 3-4 umfasst. In den in Modul 4 dargestellten post hoc Analysen wurden jedoch alle UE mit CTCAE-</p>			UE CTCAE-Grade 3–4	94 (76)	103 (83)	[...]	[...]	[...]	
UE CTCAE-Grade 3–4	94 (76)	103 (83)								
[...]	[...]	[...]								

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	Grad ≥ 3 (d.h. die Grade 3, 4 und 5) einbezogen. Die korrekte Bezeichnung der Kategorie lautet somit: UE CTCAE-Grad ≥ 3 . Vorgeschlagene Änderung: Ipsen Pharma GmbH bittet, in der genannten Tabelle die korrekte Bezeichnung der Kategorie der schweren UE (UE CTCAE-Grad ≥ 3) zu berücksichtigen.																	
S. 88, Z. 14 – 52	<p>Anmerkung des G-BA zu Verträglichkeitsaspekten: Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS)</p> <p>„Tabelle 38: Subgruppenanalyse¹⁾ zum RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS): Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE für die Studie XL184-401 (EXAMINER); Datenschnitt: 15. Juli 2020 (Sicherheitspopulation)</p> <table border="1" data-bbox="315 1003 1171 1342"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 1003 714 1182">Studie XL184-401 (EXAMINER) Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS): Zusammenfassung der UE</th> <th data-bbox="714 1003 943 1182">Cabozantinib 60 mg²⁾³⁾ N = 123</th> <th data-bbox="943 1003 1171 1182">Cabozantinib 140 mg³⁾ N = 124</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="315 1182 1171 1235">Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung⁶⁾</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1235 714 1287">Personen mit mindestens einem ...</td> <td data-bbox="714 1235 831 1287">N⁴⁾</td> <td data-bbox="831 1235 943 1287">n (%)⁵⁾</td> <td data-bbox="943 1235 1059 1287">N⁴⁾</td> <td data-bbox="1059 1235 1171 1287">n (%)⁵⁾</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1287 714 1342">UE</td> <td data-bbox="714 1287 831 1342"></td> <td data-bbox="831 1287 943 1342"></td> <td data-bbox="943 1287 1059 1342"></td> <td data-bbox="1059 1287 1171 1342"></td> </tr> </tbody> </table>	Studie XL184-401 (EXAMINER) Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS): Zusammenfassung der UE	Cabozantinib 60 mg ²⁾³⁾ N = 123	Cabozantinib 140 mg ³⁾ N = 124	Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung⁶⁾			Personen mit mindestens einem ...	N ⁴⁾	n (%) ⁵⁾	N ⁴⁾	n (%) ⁵⁾	UE					Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
Studie XL184-401 (EXAMINER) Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS): Zusammenfassung der UE	Cabozantinib 60 mg ²⁾³⁾ N = 123	Cabozantinib 140 mg ³⁾ N = 124																
Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung⁶⁾																		
Personen mit mindestens einem ...	N ⁴⁾	n (%) ⁵⁾	N ⁴⁾	n (%) ⁵⁾														
UE																		

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Positiv negativ unbekannt	66 50 7	65 (98) 50 (100) 7 (100)	66 50 7	65 (100) 51 (100) 8 (100)
	<i>UE CTCAE-Grad ≥ 3</i> Positiv negativ unbekannt	66 50 7	48 (73) 40 (80) 6 (86)	66 50 7	55 (85) 43 (84) 5 (63)
	<i>SUE</i> Positiv negativ unbekannt	66 50 7	23 (35) 20 (40) 4 (57)	66 50 7	31 (48) 21 (41) 6 (75)
	<i>UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte⁷⁾</i> Positiv negativ unbekannt	66 50 7	17 (26) 16 (32) 1 (14)	66 50 7	25 (38) 19 (37) 3 (38)
	1) Es wurden Subgruppenanalysen durchgeführt für UE nach SOC und PT, für die sich in der Analyse der Gesamtpopulation signifikante Unterschiede ergaben und für die in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Die Auswertung bezieht die SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ nicht ein.				

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2) Es haben 69 % der Teilnehmenden eine Dosisreduktion zu einer nichtzulassungskonformen Dosierung erhalten.</p> <p>3) Die mediane Expositionszeit für die Interventionsgruppe betrug 11,1 Monate (min; max: 0,4; 60,0) und in der Kontroll-Gruppe 10,1 Monate (0,2; 60,0). Die Beobachtungszeiten sind ähnlich.</p> <p>4) Anzahl an Teilnehmenden mit dem jeweiligen Mutationsstatus.</p> <p>5) Anteil an Personen mit dem Ereignis bezogen auf die Anzahl an Personen in der Subgruppe mit dem jeweiligen Mutationsstatus. Es wurden in Modul 4 Angaben zur SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und zu den PT vorgenommen, die mit einer Progression der Grunderkrankung zusammenhängen.</p> <p>6) Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE, oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar. Aus diesem Grund ist die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt.</p> <p>7) Gemäß Modul 4 wurden UE CTCAE-Grad ≥ 3 berichtet.“ (G-BA 2021)</p> <p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p> <p>Der Abgleich der in der Nutzenbewertung abgebildeten Ergebnisse zu den Subgruppenanalysen für den RET-M918-Mutationsstatus (IxRS) bei den zusammenfassenden Endpunkten der</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)							
	<p>Verträglichkeit stimmen weitgehend mit den Angaben im Modul 4 des Dossiers überein. Bei den Angaben zur Gruppengröße für die verschiedenen Ausprägungen des RET-M918-Mutationsstatus ergeben sich für Patienten im Cabozantinib-Arm mit 140 mg Abweichungen: So beträgt die Anzahl der Patienten mit positivem RET-M918-Mutationsstatus 65 (und nicht 66 wie in Tabelle 38 der Nutzenbewertung angegeben), mit negativem RET-M918-Mutationsstatus 51 (und nicht 50 wie in Tabelle 38 der Nutzenbewertung angegeben) und mit unbekanntem RET-M918-Mutationsstatus 8 (und nicht 7 wie in Tabelle 38 der Nutzenbewertung angegeben).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Ipsen Pharma GmbH bittet die in dieser Stellungnahme korrigierten Angaben zu berücksichtigen (siehe auch Tabelle 4-38 in Modul 4 des Dossiers (Ipsen Pharma GmbH 2021c)):</p> <table border="1" data-bbox="315 1163 1171 1342"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 1163 714 1198">Studie XL184-401 (EXAMINER)</th> <th data-bbox="714 1163 943 1198">Cabozantinib</th> <th data-bbox="943 1163 1171 1198">Cabozantinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 1198 714 1342">Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS): Zusammenfassung der UE</td> <td data-bbox="714 1198 943 1342">60 mg N = 123</td> <td data-bbox="943 1198 1171 1342">140 mg N = 124</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="315 1342 1171 1394"> <tr> <td data-bbox="315 1342 1171 1394">Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung</td> </tr> </table>	Studie XL184-401 (EXAMINER)	Cabozantinib	Cabozantinib	Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS): Zusammenfassung der UE	60 mg N = 123	140 mg N = 124	Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung	
Studie XL184-401 (EXAMINER)	Cabozantinib	Cabozantinib							
Subgruppenanalyse zum RET-M918T-Mutationsstatus (IxRS): Zusammenfassung der UE	60 mg N = 123	140 mg N = 124							
Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung									

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
	<i>Personen mit mindestens einem ...</i>	<i>N</i>	<i>n (%)</i>	<i>N</i>	<i>n (%)</i>	
	<i>UE</i>					
	Positiv	66	65 (98)	65	65 (100)	
	negativ	50	50 (100)	51	51 (100)	
	unbekannt	7	7 (100)	8	8 (100)	
	<i>UE CTCAE-Grad ≥ 3</i>					
	Positiv	66	48 (73)	65	55 (85)	
	negativ	50	40 (80)	51	43 (84)	
	unbekannt	7	6 (86)	8	5 (63)	
	<i>SUE</i>					
	Positiv	66	23 (35)	65	31 (48)	
	negativ	50	20 (40)	51	21 (41)	
	unbekannt	7	4 (57)	8	6 (75)	
	<i>UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte</i>					
	Positiv	66	17 (26)	65	25 (38)	
	negativ	50	16 (32)	51	19 (37)	
	unbekannt	7	1 (14)	8	3 (38)	

Literaturverzeichnis

1. Europäische Kommission 2021. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 16.9.2021 zur Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel „Cometriq - Cabozantinib“ gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates und zur Aufhebung des Beschlusses C(2014)2043(final): C(2021) 6853 (final)*. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210916152747/dec_152747_de.pdf, abgerufen am: 05.10.2021.
2. European Medicines Agency (EMA) 2013. *Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf, abgerufen am: 18.05.2021.
3. European Medicines Agency (EMA) 2014. *Assessment report Cometriq: International non-proprietary name: cabozantinib. Procedure No. EMEA/H/C/002640/0000*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cometriq-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 03.04.2020.
4. European Medicines Agency (EMA) 2020. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: Draft Version Revision 6*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf, abgerufen am: 18.05.2021.
5. Exelixis, Inc. 2021. *CLINICAL STUDY REPORT XL184-401 A Randomized, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cabozantinib (XL184) at 60 mg/Day Compared to 140 mg/Day in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer Patients. Data on File*.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Cabozantinib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3084/2015-01-22_AM-RL-XII_Cabozantinib_2014-08-01-D-121_TrG.pdf, abgerufen am: 07.04.2021.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo: Wirkstoff: Cabozantinib. Datum der Veröffentlichung: 1. Oktober 2021*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4926/2021-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Cabozantinib_D-698.pdf, abgerufen am: 01.10.2021.
8. Herschbach P., Keller M., Knight L., Brandl T., Huber B., Henrich G. und Marten-Mittag, B. 2004. *Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire*. British journal of cancer 91 (3), S. 504–511.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011. *Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie Version 1.1: Stand: 21.11.2011*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf, abgerufen am: 18.05.2021.

10. Ipsen Pharma GmbH 2021a. *CABOMETYX® 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Stand: April 2021): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021250>, abgerufen am: 04.10.2021.
11. Ipsen Pharma GmbH 2021b. *COMETRIQ® 20 mg/80 mg Hartkapseln (Stand: September 2021) Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)*.
12. Ipsen Pharma GmbH 2021c. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Cabozantinib (COMETRIQ®), Modul 4A*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4924/2021_06_30_Modul4A_Cabozantinib.pdf, abgerufen am: 01.10.2021.

Anlage I Gegenüberstellung der zusammenfassenden Verträglichkeitsendpunkte ohne bzw. mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung für den Datenschnitt vom 28. August 2014 (post-hoc Analysen und Studienbericht Addendum 2)

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

Studie XL184-301 (EXAM) Zusammenfassung der UE	Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung ¹⁾ (Dossier Modul 4, S. 141)			Mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung		
	Cabozantinib N = 214 n (%)	Placebo N = 109 n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert	Cabozantinib N = 214 n (%)	Placebo N = 109 n (%)	HR [95 %-KI] ⁴⁾ ; p-Wert ⁴⁾
UE ²⁾	214 (100)	104 (95,4)	2,28 [1,75; 2,98]; < 0,0001	214 (100) ⁵⁾	104 (95,4) ⁵⁾	2,28 [1,75; 2,98]; < 0,0001
SUE ²⁾	114 (53,3)	24 (22,0)	1,87 [1,19; 2,95]; 0,0062	114 (53,3) ⁵⁾	26 (23,9) ⁵⁾	1,72 [1,11; 2,67]; 0,0147
UE CTCAE-Grad ≥3 ³⁾	189 (88,3)	45 (41,3)	2,75 [1,97; 3,83]; < 0,0001	189 (88,3)	46 (42,2)	2,69 [1,94; 3,73]; < 0,0001
UE CTCAE-Grad 3–4 ⁶⁾	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	186 (86,9) ⁵⁾	43 (39,4) ⁵⁾	Keine Angabe
UE, die zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führten ⁷⁾	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	46 (21,5) ⁵⁾	9 (8,3) ⁵⁾	Keine Angabe
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten ⁷⁾	50 (23,4)	10 (9,2)	2,71 [1,37; 5,35]; 0,0022	50 (23,4) ⁸⁾	10 (9,2) ⁸⁾	2,71 [1,37; 5,35]; 0,0022

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

2) Die Daten zu den Häufigkeiten der Sicherheitsendpunkte zwischen Modul 4 und Studienbericht-Addendum 2 stimmen überein.

3) In den Studienunterlagen zum finalen Datenschnitt für das Gesamtüberleben (28. August 2014) wurden nur UE CTCAE-Grad 3 und 4, nicht jedoch Grad 5, dargestellt. CTCAE-Grad 5 wurde separat in den Studienunterlagen berichtet.

4) post-hoc berechnet

5) Häufigkeiten stimmen mit dem CSR-Addendum 2, Appendix 14, Seite 82, überein

6) Im CSR-Addendum 2, Appendix 14, Seite 82, finden sich nur Angaben zu UE mit dem schweren UE mit Grad 3 – 4. Die entsprechend der Formatvorlage berechneten Analysen zu UE mit Grad ≥ 3 (Grad 3 – 5) liegen als post-hoc Analysen vor.

Studie XL184-301 (EXAM) Zusammenfassung der UE	Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung ¹⁾ (Dossier Modul 4, S. 141)			Mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung		
	Cabozantinib N = 214 n (%)	Placebo N = 109 n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert	Cabozantinib N = 214 n (%)	Placebo N = 109 n (%)	HR [95 %-KI] ⁴⁾ ; p-Wert ⁴⁾
<p>7) In den Studiendokumenten der EXAM-Studie finden sich sowohl Angaben zu UE, die zum permanenten Abbruch der Studienmedikation führten, als auch zu UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten. Eine Definition, die die beiden Operationalisierungen abgrenzt, liegt nicht vor. Für die für das Dossier durchgeführten post-hoc Analysen wurde der Endpunkt UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, herangezogen.</p> <p>8) Häufigkeiten stimmen mit dem CSR-Addendum 2, Studienbericht, Seite 61, und dem CSR-Addendum 2, Appendix 14, Seite 652, überein</p>						

Anlage II Gegenüberstellung der Verträglichkeitsanalysen auf Ebene der Systemorganklasse (SOC) und bevorzugter Begriffe (PT)

a. Analysen basierend auf der Methode des Studienberichts Addendum 2 (mit post-hoc berechneten Effektschätzern)

Tabelle 2: Ereigniszeitanalysen für UE nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 10\%$ in der EXAM-Studie (basierend auf der im CSR verwendeten Auswertungsmethode, die auch Ereignisse berücksichtigt, bei denen nach Behandlungsbeginn eine Verbesserung des Schweregrads aufgetreten war)

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
EXAM								
Finale Analyse: Datenschnitt 28.08.2014, Sicherheitspopulation								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	214	58 (27,1)	n. e. [39,36; n. e.]	109	17 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4204	1,26 [0,72; 2,19]
Kardiologische Erkrankungen	214	36 (16,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,8010	1,09 [0,54; 2,20]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	214	26 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0263	4,51 [1,05; 19,32]
Endokrine Erkrankungen	214	34 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [20,24; n. e.]	0,0643	2,61 [0,91; 7,49]
Hypothyreose	214	26 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0078	9,33 [1,26; 69,17]
Augenerkrankungen	214	39 (18,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	8 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0949	1,91 [0,88; 4,14]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	214	204 (95,3)	0,3 [0,26; 0,36]	109	67 (61,5)	2,5 [1,02; 5,22]	<0,0001	3,04 [2,29; 4,04]
Abdominale Schmerzen	214	47 (22,0)	n. e. [48,56; n. e.]	109	8 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0194	2,40 [1,12; 5,13]
Obere abdominale Schmerzen	214	24 (11,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	8 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,9558	1,02 [0,45; 2,34]
Obstipation	214	60 (28,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	5,28 [2,28; 12,25]
Diarrhö	214	150 (70,1)	2,7 [2,07; 3,35]	109	39 (35,8)	18,3 [6,54; n. e.]	<0,0001	2,28 [1,60; 3,25]
Mundtrockenheit	214	31 (14,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	9 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4326	1,35 [0,63; 2,87]
Dyspepsie	214	34 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [20,96; n. e.]	0,0051	6,09 [1,44; 25,69]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
Dysphagie	214	33 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	8 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1960	1,67 [0,76; 3,65]
Glossodynies	214	25 (11,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Hämorrhoiden	214	22 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1967	2,01 [0,68; 5,93]
Übelkeit	214	100 (46,7)	19,3 [5,55; n. e.]	109	23 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0006	2,18 [1,38; 3,44]
Mundschmerzen	214	30 (14,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0005	14,48 [1,97; 106,45]
Stomatitis	214	64 (29,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	11,95 [3,75; 38,07]
Erbrechen	214	56 (26,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	13,72 [3,34; 56,33]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	214	179 (83,6)	0,5 [0,49; 0,92]	109	67 (61,5)	2,6 [1,87; 4,93]	<0,0001	1,75 [1,32; 2,32]
Asthenie	214	53 (24,8)	n. e. [42,81; n. e.]	109	16 (14,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2696	1,38 [0,78; 2,44]
Ermüdung	214	91 (42,5)	n. e. [16,13; n. e.]	109	33 (30,3)	n. e. [7,39; n. e.]	0,0548	1,47 [0,99; 2,20]
Schleimhautentzündung	214	54 (25,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	6,88 [2,49; 19,06]
Periphere Ödeme	214	36 (16,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	13 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2647	0,68 [0,35; 1,34]
Fieber	214	26 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	7 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4665	1,37 [0,58; 3,22]
Erkrankungen der Leber und Galle	214	25 (11,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2032	1,87 [0,70; 4,96]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	214	137 (64,0)	7,2 [4,50; 9,82]	109	37 (33,9)	9,9 [5,49; n. e.]	0,0050	1,68 [1,16; 2,43]
Harnwegsinfektion	214	23 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2950	1,91 [0,56; 6,58]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	214	46 (21,5)	53,3 [49,45; n. e.]	109	12 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,9258	1,03 [0,53; 2,00]
Untersuchungen	214	177 (82,7)	1,4 [0,95; 1,87]	109	44 (40,4)	15,0 [5,59; n. e.]	<0,0001	2,53 [1,82; 3,53]
Alaninaminotransferase erhöht	214	52 (24,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0004	4,13 [1,77; 9,65]
Aspartataminotransferase erhöht	214	51 (23,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0004	4,11 [1,76; 9,61]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	214	24 (11,2)	58,0 [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0655	2,98 [0,88; 10,11]
Amylase erhöht	214	20 (9,3)	n. e. [53,42; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1928	0,60 [0,28; 1,30]
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	214	42 (19,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	7,47 [2,31; 24,12]
Thyreotropin im Blut erhöht	214	36 (16,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0059	4,56 [1,39; 14,92]
Lipase erhöht	214	32 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	13 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,8419	0,94 [0,48; 1,81]
Gewicht erniedrigt	214	124 (57,9)	6,5 [4,63; 7,56]	109	12 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	5,44 [3,00; 9,85]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	214	143 (66,8)	2,8 [1,71; 4,53]	109	34 (31,2)	16,0 [11,96; n. e.]	<0,0001	2,50 [1,71; 3,64]
Appetit vermindert	214	105 (49,1)	8,6 [4,63; n. e.]	109	17 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	3,38 [2,02; 5,66]
Hypokalzämie	214	51 (23,8)	n. e. [44,09; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0006	4,40 [1,75; 11,09]
Hypokaliämie	214	31 (14,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0626	2,63 [0,91; 7,55]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	214	144 (67,3)	3,7 [2,46; 6,57]	109	51 (46,8)	7,7 [3,71; 14,16]	0,1522	1,27 [0,91; 1,75]
Arthralgie	214	37 (17,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	9 (8,3)	35,1 [n. e.; n. e.]	0,2963	1,49 [0,70; 3,15]
Rückenschmerzen	214	47 (22,0)	n. e. [47,08; n. e.]	109	16 (14,7)	26,7 [14,16; n. e.]	0,5590	0,84 [0,46; 1,52]
Muskelspasmen	214	32 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1386	2,04 [0,78; 5,32]
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	214	24 (11,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1991	2,00 [0,68; 5,87]
Schmerz in einer Extremität	214	45 (21,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	13 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5766	1,20 [0,64; 2,25]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	214	9 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0010	0,23 [0,09; 0,59]
Erkrankungen des Nervensystems	214	150 (70,1)	1,3 [0,92; 2,37]	109	35 (32,1)	12,5 [7,39; n. e.]	<0,0001	2,55 [1,76; 3,71]
Schwindelgefühl	214	33 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	9 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4548	1,33 [0,63; 2,84]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
Dysgeusie	214	75 (35,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	6,96 [3,03; 15,99]
Kopfschmerzen	214	42 (19,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	10 (9,2)	25,3 [n. e.; n. e.]	0,0783	1,85 [0,92; 3,73]
Parästhesie	214	22 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1299	2,51 [0,73; 8,59]
Psychiatrische Erkrankungen	214	61 (28,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	15 (13,8)	n. e. [18,89; n. e.]	0,1180	1,57 [0,89; 2,80]
Schlaflosigkeit	214	28 (13,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	9 (8,3)	n. e. [18,89; n. e.]	0,8064	0,91 [0,42; 1,97]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	214	48 (22,4)	51,3 [38,87; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0084	3,69 [1,30; 10,43]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	214	34 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0487	2,52 [0,97; 6,54]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	214	144 (67,3)	2,3 [1,22; 3,84]	109	49 (45,0)	7,4 [4,63; 38,37]	0,0067	1,56 [1,13; 2,17]
Husten	214	35 (16,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	18 (16,5)	38,4 [n. e.; n. e.]	0,0797	0,59 [0,32; 1,07]
Dysphonie	214	47 (22,0)	n. e. [51,12; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0331	2,02 [1,04; 3,93]
Dyspnoe	214	40 (18,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	20 (18,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1419	0,66 [0,38; 1,15]
Epistaxis	214	25 (11,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	12 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6299	0,84 [0,42; 1,70]
Schmerzen im Oropharynx	214	36 (16,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0172	2,76 [1,15; 6,58]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	214	186 (86,9)	0,8 [0,62; 0,95]	109	46 (42,2)	7,4 [3,94; n. e.]	<0,0001	3,91 [2,81; 5,43]
Alopezie	214	38 (17,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0002	9,16 [2,21; 38,07]
Trockene Haut	214	43 (20,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	7,37 [2,28; 23,80]
Erythem	214	26 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0115	5,31 [1,25; 22,55]
Änderungen der Haarfarbe	214	73 (34,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	41,89 [5,82; 301,48]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom	214	113 (52,8)	4,9 [2,76; 25,99]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	35,84 [8,86; 145,00]
Ausschlag	214	49 (22,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0500	1,92 [0,99; 3,72]
Gefäßkrankungen	214	117 (54,7)	11,1 [4,67; 18,30]	109	16 (14,7)	n. e. [14,75; n. e.]	<0,0001	3,58 [2,11; 6,08]
Hypertonie	214	70 (32,7)	n. e. [41,33; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	6,98 [2,81; 17,35]
<p>[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>								

Tabelle 3: Ereigniszeitanalysen für SUE nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der EXAM-Studie (basierend auf der im CSR verwendeten Auswertungsmethode, die auch Ereignisse berücksichtigt, bei denen nach Behandlungsbeginn eine Verbesserung des Schweregrads aufgetreten war)

Studie/ Datenschnitt Systemorganklasse/ Preferred Term	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
EXAM								
Finale Analyse: Datenschnitt 28.08.2014, Sicherheitspopulation								
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	214	34 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0161	3,36 [1,18; 9,56]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	214	29 (13,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5914	1,29 [0,51; 3,23]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	214	38 (17,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	7 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2535	1,61 [0,71; 3,68]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	214	18 (8,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0295	6,94 [0,92; 52,62]
Erkrankungen des Nervensystems	214	14 (6,5)	n. e. [56,05; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [18,89; n. e.]	0,0758	5,25 [0,68; 40,67]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	214	13 (6,1)	n. e. [51,32; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	214	29 (13,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	7 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2134	1,69 [0,73; 3,92]
Dyspnoe	214	2 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0022	0,11 [0,02; 0,58]
Gefäßerkrankungen	214	12 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0613	5,63 [0,73; 43,43]
[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: Alter (≤ 65 ; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor								

Tabelle 4: Ereigniszeitanalysen für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der EXAM-Studie (basierend auf der im CSR verwendeten Auswertungsmethode, die auch Ereignisse berücksichtigt, bei denen nach Behandlungsbeginn eine Verbesserung des Schweregrads aufgetreten war)

Studie/ Datenschnitt Systemorganklasse/ Preferred Term	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
EXAM								
Finale Analyse: Datenschnitt 28.08.2014, Sicherheitspopulation								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	214	12 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5470	1,48 [0,41; 5,38]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	214	89 (41,6)	22,1 [14,09; 45,50]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	6,27 [2,73; 14,39]
Diarrhö	214	46 (21,5)	n. e. [44,81; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0007	7,98 [1,92; 33,12]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	214	56 (26,2)	n. e. [44,09; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0424	1,96 [1,01; 3,79]
Asthenie	214	14 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1552	2,83 [0,63; 12,71]
Ermüdung	214	21 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0990	2,69 [0,79; 9,16]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	214	42 (19,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	7 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1439	1,83 [0,80; 4,16]
Untersuchungen	214	72 (33,6)	41,3 [17,77; n. e.]	109	18 (16,5)	n. e. [16,33; n. e.]	0,2435	1,37 [0,80; 2,33]
Alaninaminotransferase erhöht	214	11 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6055	1,50 [0,32; 7,04]
Amylase erhöht	214	11 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	8 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0957	0,45 [0,17; 1,18]
Lipase erhöht	214	23 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	9 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,8288	0,92 [0,41; 2,03]
Gewicht erniedrigt	214	21 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	214	52 (24,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	9 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0310	2,16 [1,05; 4,43]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
Appetit vermindert	214	15 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0929	4,88 [0,63; 37,71]
Hypokalzämie	214	23 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Hypokaliämie	214	13 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6369	1,36 [0,37; 4,99]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	214	26 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2254	1,81 [0,68; 4,82]
Erkrankungen des Nervensystems	214	23 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0047	10,30 [1,39; 76,47]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	214	31 (14,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	13 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6691	0,87 [0,44; 1,68]
Dyspnoe	214	6 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0001	0,17 [0,06; 0,47]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	214	38 (17,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Palmar-plantares Erythro-dysästhesiesyndrom	214	28 (13,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Gefäßerkrankungen	214	30 (14,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0037	6,39 [1,52; 26,96]
Hypertonie	214	19 (8,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]

Anmerkung: Bei der SOC Leber- und Gallenerkrankungen traten in der Re-Analyse (basierend auf der im CSR verwendeten Auswertungsmethode) in beiden Armen weniger als $\geq 5\%$ und weniger als 10 Ereignisse auf. Deshalb wird auf die Darstellung dieser SOC verzichtet.

[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: Alter (≤ 65 ; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein).

CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 5: Ereignisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT in der EXAM-Studie (basierend auf der im CSR verwendeten Auswertungsmethode)

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln		Placebo	
	N	Ereignisse (%)	N	Ereignisse (%)
EXAM				
Finale Analyse: Datenschnitt 28.08.2014, Sicherheitspopulation				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	214	2 (0,9)	109	1 (0,9)
Anämie	214	0 (0,0)	109	1 (0,9)
Hämolytisches urämisches Syndrom	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Thrombozytopenie	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Herzerkrankungen	214	2 (0,9)	109	0 (0,0)
Herzstillstand	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Herzinsuffizienz	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	214	10 (4,7)	109	0 (0,0)
Abdominalschmerz	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Diarrhö	214	3 (1,4)	109	0 (0,0)
Dysphagie	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Dickdarmperforation	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Übelkeit	214	2 (0,9)	109	0 (0,0)
Ösophagusblutung	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Pankreatitis	214	2 (0,9)	109	0 (0,0)
Erbrechen	214	2 (0,9)	109	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	214	7 (3,3)	109	1 (0,9)
Asthenie	214	1 (0,5)	109	1 (0,9)

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln		Placebo	
	N	Ereignisse (%)	N	Ereignisse (%)
Ermüdung	214	2 (0,9)	109	0 (0,0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	214	2 (0,9)	109	0 (0,0)
Schleimhautentzündung	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Ödem peripher	214	2 (0,9)	109	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	214	2 (0,9)	109	1 (0,9)
Cholelithiasis	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Leberzirrhose	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Hyperbilirubinämie	214	0 (0,0)	109	1 (0,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	214	9 (4,2)	109	0 (0,0)
Kolonabszess	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Gallenblasenabszess	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Lungenabszess	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Peritonitis	214	2 (0,9)	109	0 (0,0)
Pneumonie durch Bakterien	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Pneumonie durch Pseudomonas	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Postoperative Wundinfektion	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Mykose der Lunge	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Pyelonephritis	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Septischer Schock	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Superinfektion mit Pilzen	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Wundinfektion	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln		Placebo	
	N	Ereignisse (%)	N	Ereignisse (%)
Trachealblutung	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Untersuchungen	214	8 (3,7)	109	6 (5,5)
Amylase erhöht	214	2 (0,9)	109	3 (2,8)
Aspartataminotransferase erhöht	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Bilirubin im Blut erhöht	214	0 (0,0)	109	1 (0,9)
Elektrokardiogramm QT verlängert	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Lipase erhöht	214	5 (2,3)	109	3 (2,8)
Transaminasen erhöht	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Gewicht erniedrigt	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	214	6 (2,8)	109	1 (0,9)
Appetit vermindert	214	2 (0,9)	109	0 (0,0)
Hyperkalzämie	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Hypokalzämie	214	3 (1,4)	109	0 (0,0)
Hypokaliämie	214	0 (0,0)	109	1 (0,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Schmerz in einer Extremität	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Lebermetastasen	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	214	3 (1,4)	109	0 (0,0)
Dysgeusie	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Lethargie	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln		Placebo	
	N	Ereignisse (%)	N	Ereignisse (%)
Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	214	5 (2,3)	109	0 (0,0)
Nephropathie	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Nephrotisches Syndrom	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Proteinurie	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Nierenversagen	214	3 (1,4)	109	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	214	4 (1,9)	109	1 (0,9)
Akute respiratorische Insuffizienz	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Bronchialblutung	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Dyspnoe	214	0 (0,0)	109	1 (0,9)
Erkrankung des Mediastinums	214	0 (0,0)	109	1 (0,9)
Pneumothorax	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Lungenblutung	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Respiratorische Insuffizienz	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Blutung der Atemwege	214	1 (0,5)	109	0 (0,0)
Trachealfistel	214	2 (0,9)	109	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	214	4 (1,9)	109	0 (0,0)
Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom	214	4 (1,9)	109	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	214	2 (0,9)	109	0 (0,0)
Hypertonie	214	2 (0,9)	109	0 (0,0)
N: Anzahl; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis				

b. Post-hoc Analysen (nur behandlungsbedingte Ereignisse)

Tabelle 6: Ereigniszeitanalysen für UE nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 10 % in der EXAM-Studie (nur behandlungsbedingte Ereignisse)

Studie/ Datenschnitt Systemorganklasse/ Preferred Term	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
EXAM								
Finale Analyse: Datenschnitt 28.08.2014, Sicherheitspopulation								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	214	56 (26,2)	n. e. [33,61; n. e.]	109	18 (16,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5441	1,18 [0,69; 2,04]
Herzerkrankungen	214	38 (17,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6732	1,16 [0,58; 2,33]
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	214	25 (11,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0267	4,50 [1,05; 19,26]
Endokrine Erkrankungen	214	34 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [20,24; n. e.]	0,0688	2,57 [0,90; 7,40]
Hypothyreose	214	26 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0083	9,21 [1,24; 68,39]
Augenerkrankungen	214	40 (18,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	8 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0636	2,04 [0,95; 4,40]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	214	203 (94,9)	0,3 [0,26; 0,36]	109	67 (61,5)	2,5 [1,02; 5,22]	<0,0001	2,99 [2,25; 3,97]
Abdominalschmerz	214	46 (21,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	8 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0194	2,40 [1,12; 5,13]
Schmerzen Oberbauch	214	23 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	8 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,9209	0,96 [0,42; 2,20]
Obstipation	214	60 (28,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	5,28 [2,28; 12,25]
Diarrhö	214	148 (69,2)	2,8 [2,07; 3,55]	109	39 (35,8)	18,3 [6,54; n. e.]	<0,0001	2,24 [1,57; 3,19]
Mundtrockenheit	214	31 (14,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	9 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4326	1,35 [0,63; 2,87]
Dyspepsie	214	33 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [20,96; n. e.]	0,0051	6,09 [1,44; 25,69]
Dysphagie	214	33 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	8 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1960	1,67 [0,76; 3,65]
Glossodynie	214	25 (11,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Übelkeit	214	100 (46,7)	19,3 [5,55; n. e.]	109	23 (21,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0006	2,18 [1,38; 3,44]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
Mundschmerzen	214	30 (14,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0005	14,48 [1,97; 106,45]
Stomatitis	214	64 (29,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	11,95 [3,75; 38,07]
Erbrechen	214	56 (26,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	13,72 [3,34; 56,33]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	214	178 (83,2)	0,5 [0,49; 0,92]	109	66 (60,6)	2,6 [1,87; 4,93]	<0,0001	1,78 [1,34; 2,37]
Asthenie	214	52 (24,3)	n. e. [42,81; n. e.]	109	16 (14,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2916	1,36 [0,77; 2,41]
Ermüdung	214	91 (42,5)	n. e. [16,13; n. e.]	109	33 (30,3)	n. e. [7,39; n. e.]	0,0548	1,47 [0,99; 2,20]
Schleimhautentzündung	214	53 (24,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	6,78 [2,45; 18,79]
Ödem peripher	214	35 (16,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	14 (12,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1850	0,64 [0,33; 1,24]
Fieber	214	26 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	7 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4665	1,37 [0,58; 3,22]
Leber- und Gallenerkrankungen	214	26 (12,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1816	1,92 [0,73; 5,08]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	214	134 (62,6)	7,2 [4,44; 9,82]	109	37 (33,9)	9,9 [5,49; n. e.]	0,0057	1,67 [1,16; 2,41]
Harnwegsinfektion	214	22 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2950	1,91 [0,56; 6,58]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	214	43 (20,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	12 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,9589	0,98 [0,50; 1,92]
Untersuchungen	214	175 (81,8)	1,4 [0,95; 1,87]	109	44 (40,4)	15,0 [5,59; n. e.]	<0,0001	2,51 [1,80; 3,50]
Alaninaminotransferase erhöht	214	52 (24,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0004	4,13 [1,77; 9,65]
Aspartataminotransferase erhöht	214	51 (23,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0004	4,11 [1,76; 9,61]
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	214	23 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0655	2,98 [0,88; 10,11]
Amylase erhöht	214	17 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1697	0,58 [0,27; 1,27]
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	214	42 (19,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	7,47 [2,31; 24,12]
Thyreotropin im Blut erhöht	214	36 (16,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0059	4,56 [1,39; 14,92]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
Lipase erhöht	214	29 (13,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	13 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6896	0,87 [0,45; 1,70]
Gewicht erniedrigt	214	124 (57,9)	6,5 [4,63; 7,46]	109	12 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	5,49 [3,03; 9,95]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	214	143 (66,8)	2,6 [1,64; 4,21]	109	34 (31,2)	16,0 [11,96; n. e.]	<0,0001	2,53 [1,74; 3,68]
Appetit vermindert	214	104 (48,6)	8,6 [4,63; n. e.]	109	17 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	3,38 [2,02; 5,65]
Hypokalzämie	214	51 (23,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0004	4,52 [1,80; 11,37]
Hypokaliämie	214	31 (14,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0626	2,63 [0,91; 7,55]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	214	144 (67,3)	3,7 [2,17; 6,51]	109	53 (48,6)	7,0 [3,71; 14,16]	0,1965	1,23 [0,89; 1,70]
Arthralgie	214	34 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	8 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1825	1,70 [0,77; 3,72]
Rückenschmerzen	214	48 (22,4)	n. e. [41,46; n. e.]	109	16 (14,7)	26,7 [14,16; n. e.]	0,6511	0,87 [0,48; 1,58]
Muskelspasmen	214	32 (15,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1386	2,04 [0,78; 5,32]
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	214	23 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,3832	1,55 [0,58; 4,15]
Schmerz in einer Extremität	214	45 (21,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	13 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5074	1,24 [0,66; 2,32]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	214	7 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0005	0,20 [0,07; 0,54]
Erkrankungen des Nervensystems	214	148 (69,2)	1,3 [0,92; 2,37]	109	35 (32,1)	12,5 [7,39; n. e.]	<0,0001	2,55 [1,76; 3,70]
Schwindelgefühl	214	33 (15,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	9 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,4548	1,33 [0,63; 2,84]
Dysgeusie	214	75 (35,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	6,96 [3,03; 15,99]
Kopfschmerzen	214	42 (19,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	10 (9,2)	25,3 [n. e.; n. e.]	0,0783	1,85 [0,92; 3,73]
Psychiatrische Erkrankungen	214	61 (28,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	15 (13,8)	n. e. [18,89; n. e.]	0,1180	1,57 [0,89; 2,80]
Schlaflosigkeit	214	28 (13,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	9 (8,3)	n. e. [18,89; n. e.]	0,8064	0,91 [0,42; 1,97]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	214	44 (20,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0084	3,69 [1,30; 10,43]
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	214	31 (14,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0497	2,51 [0,97; 6,52]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	214	144 (67,3)	2,3 [1,18; 3,78]	109	48 (44,0)	7,4 [4,63; n. e.]	0,0033	1,63 [1,17; 2,26]
Husten	214	35 (16,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	17 (15,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1562	0,65 [0,35; 1,19]
Dysphonie	214	46 (21,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0331	2,02 [1,04; 3,93]
Dyspnoe	214	41 (19,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	20 (18,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1765	0,68 [0,39; 1,19]
Epistaxis	214	25 (11,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	12 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6299	0,84 [0,42; 1,70]
Schmerzen im Oropharynx	214	38 (17,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0081	3,04 [1,28; 7,21]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	214	186 (86,9)	0,8 [0,62; 0,95]	109	46 (42,2)	7,4 [3,94; n. e.]	<0,0001	3,91 [2,81; 5,44]
Alopezie	214	37 (17,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0002	9,13 [2,20; 37,94]
Trockene Haut	214	43 (20,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	7,37 [2,28; 23,80]
Erythem	214	25 (11,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0129	5,20 [1,22; 22,14]
Änderungen der Haarfarbe	214	73 (34,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	42,10 [5,85; 302,97]
Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom	214	113 (52,8)	4,9 [2,76; 25,99]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	35,84 [8,86; 145,00]
Ausschlag	214	49 (22,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0464	1,94 [1,00; 3,75]
Gefäßerkrankungen	214	114 (53,3)	11,1 [5,19; 20,04]	109	16 (14,7)	n. e. [14,75; n. e.]	<0,0001	3,55 [2,09; 6,02]
Hypertonie	214	68 (31,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	6,95 [2,79; 17,29]
Anmerkung: Bei den PT Hämorrhoiden und Parästhesie traten in beiden Armen weniger als $\geq 10\%$ Ereignisse auf. Deshalb wird auf die Darstellung dieser PT verzichtet.								

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
<p>[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>								

Tabelle 7: Ereigniszeitanalysen für SUE nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der EXAM-Studie (nur behandlungsbedingte Ereignisse)

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
EXAM								
Finale Analyse: Datenschnitt 28.08.2014, Sicherheitspopulation								
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	214	34 (15,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	4 (3,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0161	3,36 [1,18; 9,56]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	214	28 (13,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5136	1,36 [0,54; 3,39]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	214	36 (16,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	7 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2630	1,60 [0,70; 3,66]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	214	17 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0301	6,90 [0,91; 52,38]
Erkrankungen des Nervensystems	214	13 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [18,89; n. e.]	0,0758	5,25 [0,68; 40,67]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	214	29 (13,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	7 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2134	1,69 [0,73; 3,92]
Dyspnoe	214	3 (1,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0022	0,11 [0,02; 0,58]
Gefäßerkrankungen	214	11 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0807	5,15 [0,66; 40,02]
Anmerkung: Bei der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege traten in beiden Armen weniger als $\geq 5\%$ Ereignisse auf. Deshalb wird auf die Darstellung dieser PT verzichtet.								
[1] gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: Alter (≤ 65 ; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein).								
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor								

Tabelle 8: Ereigniszeitanalysen für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der EXAM-Studie (nur behandlungsbedingte Ereignisse)

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
EXAM								
Finale Analyse: Datenschnitt 28.08.2014, Sicherheitspopulation								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	214	12 (5,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,5470	1,48 [0,41; 5,38]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	214	86 (40,2)	25,5 [15,54; n. e.]	109	6 (5,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	<0,0001	6,28 [2,73; 14,42]
Diarrhö	214	43 (20,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0008	7,84 [1,89; 32,57]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	214	54 (25,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0369	1,99 [1,03; 3,85]
Asthenie	214	14 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1552	2,83 [0,63; 12,71]
Ermüdung	214	21 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0990	2,69 [0,79; 9,16]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	214	41 (19,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	7 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,1465	1,82 [0,80; 4,14]
Untersuchungen	214	69 (32,2)	n. e. [19,35; n. e.]	109	18 (16,5)	n. e. [16,33; n. e.]	0,2889	1,33 [0,78; 2,27]
Alaninaminotransferase erhöht	214	11 (5,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6055	1,50 [0,32; 7,04]
Amylase erhöht	214	9 (4,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	8 (7,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0806	0,42 [0,16; 1,14]
Lipase erhöht	214	21 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	9 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6694	0,84 [0,37; 1,88]
Gewicht erniedrigt	214	20 (9,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	214	52 (24,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	9 (8,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0310	2,16 [1,05; 4,43]
Appetit vermindert	214	15 (7,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0929	4,88 [0,63; 37,71]

Studie/ Datenschnitt	Cabozantinib Kapseln			Placebo			Behandlungseffekt	
	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	N	Ereignisse (%)	Median [95 % KI] in Monaten	Logrank-p-Wert [1]	Hazard Ratio [95 % KI] [1]
Hypokalzämie	214	23 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Hypokaliämie	214	13 (6,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	3 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6369	1,36 [0,37; 4,99]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	214	25 (11,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	5 (4,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,2254	1,81 [0,68; 4,82]
Erkrankungen des Nervensystems	214	23 (10,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	1 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0047	10,30 [1,39; 76,47]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	214	31 (14,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	13 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,6691	0,87 [0,44; 1,68]
Dyspnoe	214	7 (3,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	11 (10,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0001	0,17 [0,06; 0,47]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	214	39 (18,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom	214	28 (13,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
Gefäßkrankungen	214	27 (12,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	2 (1,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0050	6,11 [1,44; 25,83]
Hypertonie	214	17 (7,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	109	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	–	n. b. [n. b.; n. b.]
<p>Anmerkung: Bei der SOC Leber- und Gallenerkrankungen traten in beiden Armen weniger als $\geq 5\%$ Ereignisse auf. Deshalb wird auf die Darstellung dieser SOC verzichtet. [1] gemäß Cox-Regressionsmodell. Der p-Wert für den Log-Rank-Test ist stratifiziert nach: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein). CTCAE: Common terminology criteria for adverse events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>								

5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	22. Oktober 2021
Stellungnahme zu	Cabozantinib (Cometriq) [®] Vorgangsnummer 2021-07-01-D-698 Ipsen Pharma GmbH Neubewertung nach Fristablauf: Schilddrüsenkarzinom
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 18 Tab. 4; Seite 19 Zeile 24 - 33; Seite 20 Zeile 10 - 20	<p>Anmerkung: <u>Nichtberücksichtigung des progressionsfreien Überlebens (PFS) als patientenrelevanten Endpunkt in der Kategorie Morbidität</u></p> <p>Am 01.10.2021 wurde die Nutzenbewertung zu Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf: Schilddrüsenkarzinom) veröffentlicht (1). Dabei wird der aus Sicht von Roche patientenrelevante Vorteil des signifikant verlängerten progressionsfreien Überlebens nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Patientenrelevanz des gewählten Endpunktes „Progressionsfreies Überleben“ für die Morbidität begründet sich nach Auffassung von Roche folgendermaßen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und Therapie sind auch heute noch viele Krebserkrankungen, wenn sie ein fortgeschrittenes Stadium erreicht haben, nicht heilbar. In vielen Fällen erreicht die bestmögliche onkologische Krankenbehandlung eine zeitlich begrenzte Stabilisierung 	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist der primäre Endpunkt der Studie EXAM. Das PFS wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der Krankheitsprogression oder bis zum Tod. Die Erhebung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der modifizierten „Response evaluation criteria in solid tumors“- (mRECIST)-Kriterien durch ein verblindetes, unabhängiges Komitee zur Bewertung der radiologischen Befunde.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Cabozantinib gegenüber Placebo.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nach mRECIST-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Erkrankung, sowie eine ebenfalls zeitlich begrenzte Besserung des Gesundheitszustands, die sich nicht notwendigerweise in einer Verlängerung des Überlebens ausdrücken muss.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der EXAM-Studie (XL184-301) ist das PFS definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression bestimmt nach mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) oder Tod jeglicher Ursache. Die Beurteilung des PFS erfolgte durch ein verblindetes, unabhängiges Komitee (IRC). Die Verwendung bildgebender Methoden entspricht den Empfehlungen der Zulassungsbehörden (2, 3). Wird in der palliativen Situation eine Progression der Erkrankung nachgewiesen, erfolgt zeitnah die Umstellung auf eine alternative Therapie. Dabei kann die Progression symptomatisch und/oder bildgebend festgestellt werden. • Roche sieht das progressionsfreie Überleben als patientenrelevanten Endpunkt, da die Therapieentscheidung in der Onkologie maßgeblich von der Krankheitsprogression abhängig gemacht wird und häufig das Kriterium für einen Wechsel des Therapieschemas darstellt. Das gilt auch für die 	<p>Die Symptomatik und auch tumorbedingte Symptome wurden in der Studie gesondert mit Hilfe des Fragebogens MDASI-Thy erhoben. Zudem wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität über die Lebensqualitätsskalen des MDASI-Thy erhoben.</p> <p>Aus den vorliegenden Daten bleibt unklar, ob die statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien – mit einer Verbesserung der Symptomatik oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden somit nicht zur Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom (4). Die optimale Behandlung der Erkrankung zur Reduktion/Stabilisierung der Erkrankung ist als unmittelbar patientenrelevant anzusehen und wäre nach Auffassung von Roche im Zusammenhang mit der Morbidität zu diskutieren.</p> <ul style="list-style-type: none">• Vor diesem Hintergrund stellt für Roche der im Dossier dargestellte Endpunkt progressionsfreies Überleben, festgestellt mithilfe bildgebender Verfahren, einen validen, anerkannten, patientenrelevanten Endpunkt für die Operationalisierung der Morbidität dar. <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Das progressionsfreie Überleben, festgestellt mithilfe bildgebender Verfahren, sollte als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf: Schilddrüsenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 1.10.2021.
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [EMA/CHMP/205/95 REv.5] [aufgerufen am: 20.10.2021].
3. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline [EMA/768937/2012]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf [aufgerufen am: 20.10.2021].
4. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]. *Ann Oncol*; 30(12):1856–83, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz400.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) und der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V (DGN)

Datum	22. Oktober 2021
Stellungnahme zu	Cabozantinib (Cometriq®)
Stellungnahme von	<i>DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Nuklearmedizin)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Neurologie)

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die erneute Nutzenbewertung von Cabozantinib (Cometriq®) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren festgelegten Frist durchgeführt. Cabozantinib ist zugelassen für die Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei erwachsenen Patient*innen mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Cabozantinib hat den Status eines Medikamentes für seltene Leiden (Orphan Drug). Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer (pU)</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>beträchtlich</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Im Unterschied zu Vandetanib (Erstlinientherapie) und Selpercatinib (Zweitlinientherapie) hat Cabozantinib einen Orphan-Drug-Status in dieser Indikation. Deshalb wurde vom G-BA keine Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt. Standard bei Therapie-fähigen und -bedürftigen Patient*innen ist die Therapie mit einem Multikinase-Inhibitor, also hier der Vergleich 				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer (pU)		G-BA		Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	beträchtlich	-	-	-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer (pU)		G-BA																			
Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	-	beträchtlich	-	-	-																		

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Neurologie)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit Vandetanib. Ein indirekter Vergleich der Zulassungsstudien der beiden TKI ist allerdings aufgrund relevanter Unterschiede im Studiendesign nicht möglich.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung von Cabozantinib ist EXAM, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit einer Cabozantinib-Dosierung von 140 mg. Die Datenlage hat sich seit der letzten Bewertung nicht substantiell geändert. • Cabozantinib führte zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,28) und zu einer Reduktion krankheitsassoziierter Symptome. • In der Gesamtpopulation der Patient*innen führte Cabozantinib nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Crossover war in der Studie nicht zugelassen, allerdings ist die Postprogressionstherapie nicht sorgfältig dokumentiert. • In den Subgruppen der Patient*innen mit der RET-Mutation <i>M918T</i> führte Cabozantinib zur Verlängerung der Überlebenszeit. Die Zulassungsstudie war allerdings nicht dazu angelegt, Unterschiede in diesen Subgruppen nachzuweisen. • Nebenwirkungen sind unter Cabozantinib häufig und führen bei der Mehrzahl der Patient*innen zu Dosisreduktionen. • Im Dossier werden zusätzlich die Daten von EXAMINER, einer randomisierten Studie zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit einer Dosis von 60 mg in Tablettenform im Vergleich zu 140 mg als Kapsel präsentiert. Hier zeigt sich formal keine Unterlegenheit der niedrigeren Dosierung, numerisch sind die Ergebnisse etwas ungünstiger. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Cabozantinib den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). 	

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Neurologie)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Cabozantinib ist einer von zwei wirksamen, oralen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) zur Erstlinientherapie von Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, progredientem, medullärem Schilddrüsenkarzinom.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist ein seltener, von den C-Zellen der Schilddrüsen ausgehender Tumor. MTC machen etwa 5% aller neu diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome aus. Die Zahl aller Neuerkrankten an Schilddrüsenkarzinom in Deutschland wurde für das Jahr 2016 auf 5.280 Frauen und 2.500 Männer geschätzt [1]. Bei 20-25% der MTC Patient*innen besteht eine genetische Prädisposition.</p> <p>Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im lokal begrenzten Stadium besteht eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation. Der individuelle Krankheitsverlauf von MTC-Patient*innen mit fortgeschrittener Erkrankung ist sehr variabel. Chemotherapie ist lediglich bei aggressiven Verläufen im fortgeschrittenen Stadium eine Therapieoption (off label) auf Basis kleiner Fallserien. Die Remissionsraten liegen unter 20% [2-5].</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Eine zentrale Rolle in der Pathogenese des MTC spielt das <i>RET</i> Protoonkogen. <i>RET</i> Mutationen sind bei etwa 95% der Patient*innen mit genetischer Prädisposition nachweisbar. Beim sporadischem MTC sind <i>RET</i> Mutationen in mehr als der Hälfte der Patient*innen nachweisbar, bei 85% als Mutation <i>M918T</i>. Neben <i>RET</i>- spielen auch <i>RAS</i>-Mutationen eine wichtige Rolle in der Pathogenese des medullären Schilddrüsenkarzinom. Beim fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom liegen <i>RET</i>-Mutationen in bis zu 90% der Fälle vor [6]. Die Aktivierung weiterer Tyrosinkinasen ist relevant für Progression und Metastasierung [3].</p> <p>Bei etwa 10% der Patient*innen besteht bereits bei Erstdiagnose eine metastasierte Erkrankung. Bei weiteren 20-40% treten Metastasen im weiteren Krankheitsverlauf auf. Ein sensitiver und spezifischer Parameter in der Nachsorge ist die Bestimmung von Calcitonin.</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Neurologie)

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
<p>Die Therapiesituation beim fortgeschrittenen und metastasierten MTC hat sich in den letzten 10 Jahren durch die Zulassung der beiden Multikinase-Inhibitoren Cabozantinib und Vandetanib deutlich verbessert. Ihr Einsatz erfolgt unabhängig vom Vorliegen einer RET-Mutation.</p> <p>Cabozantinib ist ein Multikinase-Inhibitor. Sein Ziel sind die Signalwege von RET, MET und VEGFR. Alle drei Zielstrukturen sind relevant in der Pathogenese des metastasierten MTC.</p> <p>Ergebnisse zur Erstlinientherapie mit TKI sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: TKI - Therapie bei Patient*innen mit aggressivem und symptomatischem Verlauf eines medullären Schilddrüsenkarzinoms</p>							
Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ² (OR ³)	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
ZETA, D4200C0005 8 [7]	fortgeschritten	Placebo	Vandetanib	331	13 vs 45 ⁶ p < 0,001	19,3 vs 30,5 0,46 ⁷ p < 0,001	0,89 n. s. ⁸
	fortgeschritten, aggressiv und symptomatisch	Placebo	Vandetanib	186	16,7 vs 44,4 4,00 p < 0,0001	16,0 vs n.e. 0,47 p < 0,0024	1,06 n. s.
EXAM [8]	fortgeschritten, Progress in der Bildgebung	Placebo	Cabozantinib	330	fehlt	17,4 vs 54,0 0,28 p < 0,0001	21,1 vs 26,6 0,85 n. s.
	fortgeschritten, Progress in der Bildgebung; RET Mutation M918T	Placebo	Cabozantinib	126	fehlt	17,4 vs 60,6 0,15 p < 0,0001	18,9 vs 44,3 0,60 p = 0,0255

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Neurologie)

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
EXAMINER	fortgeschritten, (37% vorbehandelt);	Cabozantinib 140 mg	Cabozantinib 60 mg	247	fehlt	13,9 vs 11,0 1,24 n. u. ⁹	33,0 vs 29,4 1,12 n. u.		
	fortgeschritten, (37% vorbehandelt); RET Mutation M918T	Cabozantinib 140 mg	Cabozantinib 60 mg	111	fehlt	10,7 vs 8,5 1,38 n. u.	33,0 vs 27,0 1,07 n. u.		
<p>¹ N - Anzahl Patient*innen; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Wochen; ⁴ HR - Hazard Ratio, OR – Odds Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio bzw. Odds Ratio für Neue Therapie; ⁸ n.s. – nicht signifikant; ⁹ n.u. – nicht unterlegen;</p>									

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Neurologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Cabozantinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Entsprechend dem Orphan-Drug-Status von Cabozantinib hat der G-BA keine ZVT festgelegt. Im klinischen Alltag war bis vor etwa 10 Jahren Best Supportive Care bei Patient*innen mit MTC angezeigt. Dem entsprach das Design der Zulassungsstudie, in der Cabozantinib gegenüber Placebo verglichen wurde.</p> <p>Seit der Zulassung von Vandetanib wird dieser TKI bei Patient*innen mit aggressivem und symptomatischem Verlauf eingesetzt. In der klinischen Situation muss Cabozantinib gegenüber Vandetanib verglichen werden. Erschwert wird ein solcher Vergleich dadurch, dass die ZETA-Studie zur Zulassung von Vandetanib andere Selektionskriterien als EXAM hatte. Auch erfolgte die Bewertung des Ansprechens in der einen Studie lokal, in der anderen Studie per Central review. Die Unterschiede der beiden Studien werden auch in den Ergebnissen der jeweiligen Kontrollarme sichtbar [7, 9].</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Neurologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist EXAM, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-3-Basket-Studie bei Patient*innen mit der histologisch bestätigten Diagnose eines nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms. Crossover (Switching) war in EXAM nicht erlaubt.</p> <p>Zusätzlich ausgewertet wurden die Ergebnisse von 124 Patient*innen mit Nachweis einer <i>RET</i>-Mutation M918T.</p> <p>Letzter Datenschnitt bei EXAM für die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit war am 15. Juni 2014.</p> <p>Im Dossier werden zusätzlich die Daten von EXAMINER, einer randomisierten Studie zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit einer Dosis von 60 mg vs 140 mg in Tablettenform im Vergleich zu 140 mg als Kapsel präsentiert. Hier zeigt sich formal keine Unterlegenheit der niedrigeren Dosierung, numerisch sind die Ergebnisse etwas ungünstiger.</p> <p>Datenschnitt bei EXAMINER war am 15. Juli 2020.</p> <p>Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].</p>	<p>Für die erneute Nutzenbewertung von Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Zulassungsstudie EXAM vor (finaler Datenschnitt vom 28. August 2014). Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, internationale, multizentrische Phase-III-Studie. Die Studie wurde im Zeitraum von Juni 2008 bis September 2020 in 114 Zentren aus 23 Ländern weltweit durchgeführt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier außerdem Daten der Studie EXAMINER mit Datenschnitt vom 15. Juli 2020 vor. Es handelt sich hierbei um eine laufende multizentrische, randomisiert-kontrollierte, doppelblinde Phase-IV-Studie.</p> <p>Im Cabozantinib-60 mg-Arm wurde die Behandlung mit einer Dosis von 60 mg pro Tag begonnen. Dies wird in der Fachinformation nicht regelhaft empfohlen. Anschließend erfolgten zwei Dosisreduzierungen auf 40 mg und 20 mg. Die mittlere Tagesdosis lag in diesem Studienarm bei 39 mg. Eine Reduzierung auf unter 60 mg ist nicht</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Neurologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zulassungskonform. Aus diesem Grund wird die Studie EXAMINER für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. Ein adjustierter indirekter Vergleich liegt nicht vor.
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patient*innen mit malignen Erkrankungen. Sie war einer der sekundären Endpunkte in der Zulassungsstudie. Hier zeigte sich in EXAM kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p> <p>In der Subgruppenanalyse von Patient*innen mit einer RET-Mutation M918T führte die Therapie mit Cabozantinib zur signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. In der Kaplan-Meier-Analyse scheinen sich die Überlebenskurven nach 5 Jahren anzunähern.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Subgruppe der Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cabozantinib, wohingegen in der Subgruppe der Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus sowie in der Subgruppe der Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt. Die Aussagekraft und Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Subgruppenanalyse wird durch eine Reihe von Faktoren eingeschränkt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Neurologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war primärer Endpunkt von EXAM. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Cabozantinib. Die Daten zur objektiven Ansprechrate haben wir im Dossier nicht gefunden. In der Publikation der Zulassungsstudie zeigte sich hier ein sehr deutlicher Vorteil zugunsten von Cabozantinib.</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist der primäre Endpunkt der Studie EXAM. Das PFS wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der Krankheitsprogression oder bis zum Tod. Die Erhebung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der modifizierten „Response evaluation criteria in solid tumors“- (mRECIST)-Kriterien durch ein verblindetes, unabhängiges Komitee zur Bewertung der radiologischen Befunde.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Cabozantinib gegenüber Placebo.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nach mRECIST-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Neurologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Symptomatik und auch tumorbedingte Symptome wurden in der Studie gesondert mit Hilfe des Fragebogens MDASI-Thy erhoben. Zudem wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität über die Lebensqualitätsskalen des MDASI-Thy erhoben.</p> <p>Aus den vorliegenden Daten bleibt unklar, ob die statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien – mit einer Verbesserung der Symptomatik oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden somit nicht zur Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität wurden mittels eines für Patient*innen mit Schilddrüsenkarzinom entwickelten Fragebogens, dem MD Anderson Symptom Inventory – Thyroid Cancer Module erhoben. Bei den Ergebnissen zeigen sich positive und negative Effekte. Hier überlagern sich positive Einflüsse von Cabozantinib auf krankheitsassoziierte Symptome mit negativen Einflüssen durch belastende Nebenwirkungen.</p>	<p>In der Studie EXAM wurde die Lebensqualität über die Lebensqualitätsskalen des MDASI-Thy erhoben. Die erforderlichen Rücklaufquoten wurden nur zur Baseline erreicht, sodass keine bewertbaren Daten vorliegen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Neurologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Cabozantinib behandelten Patient*innen auftraten, waren Diarrhoe (15,9%), Hand-Fuß-Syndrom (12,6%), Fatigue (9,3%) und Hypertonie (8,4%). In einer klinisch orientierten Bewertung sind die Nebenwirkungen relevant und potenziell für den Patient*innen belastend. Sie führten in der Zulassungsstudie bei einer Mehrzahl der Patient*innen zu einer oder mehreren Dosisreduktionen von Cabozantinib und haben in der Praxis dazu geführt, dass Schilddrüsenkarzinomzentren in Deutschland die Behandlung bei vielen Patient*innen mit einer reduzierten Dosis beginnen.</p>	Bei den Nebenwirkungen zeigen sich insgesamt deutliche Unterschiede zuungunsten von Cabozantinib, insbesondere bei den schweren und <i>schwerwiegenden</i> unerwünschten Ereignissen.
	<p>4. 4. Dosierung</p> <p>Aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate von Cabozantinib in der Dosierung von 140 mg wurde EXAMINER zu Wirksamkeit und Verträglichkeit einer niedrigen Dosis von 60 mg durchgeführt. Die Daten zeigen numerisch eine Unterlegenheit der niedrigen Dosierung im Vergleich zu den 140 mg von EXAM, formal wurde die Nicht-Unterlegenheit allerdings nicht belegt.</p>	Im Cabozantinib-60 mg-Arm wurde die Behandlung mit einer Dosis von 60 mg pro Tag begonnen. Dies wird in der Fachinformation nicht regelhaft empfohlen. Anschließend erfolgten zwei Dosisreduzierungen auf 40 mg und 20 mg. Die mittlere Tagesdosis lag in diesem Studienarm bei 39 mg. Eine Reduzierung auf unter 60 mg ist nicht

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Neurologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zulassungskonform. Aus diesem Grund wird die Studie EXAMINER für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patient*innen-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Cabozantinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [10, 11].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Cabozantinib 3</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Das <i>RET</i>-mutierte MTC ist eine kleine, distinkte Tumorentität. Formal erfüllt es die Kriterien einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug Status). Cabozantinib hat einen Orphan-Drug-Status. Darin unterscheidet es sich von Vandetanib und von Selpercatinib.</p>	In der Gesamtbewertung stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Erwachsenen mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Neurologie), AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Cabozantinib war nach Vandetanib der zweite, für die Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten, medullären Schilddrüsenkarzinoms zugelassene TKI [12-14]. Cabozantinib führt zu einer hoch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, bei Patient*innen mit RET-Mutation M918T auch zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Die individuell sehr unterschiedlich ausgeprägten Nebenwirkungen erfordern eine individuelle Doseinstellung und vor allem bei Patient*innen ohne Nachweis einer <i>RET</i>-Mutation M918T eine sorgfältige Abwägung von Nutzen und Schaden.</p>	<p>Erkrankung als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015/2016, Häufigkeiten und Trends: Schilddrüse, 12. Ausgabe; 118 – 121, 2019.
2. Roman S, Lin R, Sosa JA: Prognosis of medullary thyroid cancer. *Cancer* 107:34-42, 2006. DOI [10.1002/cncr.22244](https://doi.org/10.1002/cncr.22244)
3. Hadoux J, Schlumberger M. Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31(3): 335–347, 2017. DOI: [10.1016/j.beem.2017.04.009](https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.04.009)
4. Wu LT, Averbuch SD, Ball DW et al.: Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Cancer* 73:432-436, 1994. DOI: [10.1002/1097-0142\(19940115\)73:2<432::aid-cncr2820730231>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940115)73:2<432::aid-cncr2820730231>3.0.co;2-k)
5. Deutschbein T, Matuszczyk A, Moeller LC et al.: Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: a single-center experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 119:540-543, 2011. DOI: [10.1055/s-0031-1279704](https://doi.org/10.1055/s-0031-1279704)
6. Romei C, Ciampi R, Casella F et al.: RET mutation heterogeneity in primary advanced medullary thyroid cancers and their metastases. *Oncotarget* 9:9875-9884, 2018. DOI: [10.18632/oncotarget.23986](https://doi.org/10.18632/oncotarget.23986)
7. Wells Jr SA, Robinson BG, Gagel RF et al.: Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 30:134-141, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.35.5040](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5040)
8. Schlumberger M, Elisei R, Müller S et al.: Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 28:2813-2819, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdx479](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx479)
9. Kreissl M, Bastholt L, Elisei R et al.: Efficacy and Safety of Vandetanib in Progressive and Symptomatic Medullary Thyroid Cancer: Post Hoc Analysis From the ZETA Trial. *J Clin Oncol* 38:2773-2781, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.02790](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02790)
10. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
11. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
12. Oba T, Chino T, Soma A et al.: Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors

for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Endocr J* 67:1215-1226, 2020. DOI: [10.1507/endocrj.EJ20-0171](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0171)

13. [Koehler VF, Adam P, Frank-Raue K et al.](#): Real-World Efficacy and Safety of Cabozantinib and Vandetanib in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid* 31:459-469, 2021. DOI: [10.1089/thy.2020.0206](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0206)
14. Efstathiadou ZA, Tsentidis C, Bargiota A et al.: Benefits and Limitations of TKIs in Patients with Medullary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J* 10:125-129, 2021. DOI: [10.1159/000509457](https://doi.org/10.1159/000509457)
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249>

5.4 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	21.10.2021
Stellungnahme zu	Cabozantinib (Cometriq)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Oktober 2021 eine erneute Nutzenbewertung zu Cabozantinib (Cometriq) von Ipsen Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Cabozantinib ist u. a. zugelassen für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. In der ersten Nutzenbewertung sah der G-BA einen geringen Zusatznutzen. Die Befristung des Beschlusses wurde aufgrund der noch laufenden Studie EXAM verlängert.</p> <p>In der zusammenfassenden Darstellung sieht die G-BA-Geschäftsstelle ausschließlich negative Effekte bei Nebenwirkungen. Die positiven Effekte beim Gesamtüberleben für eine Subgruppe (Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus) sowie Vorteile beim progressionsfreien Überleben werden dabei nicht berücksichtigt. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Der Hersteller beansprucht einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Erwachsenen mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen aus der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie EXAM vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Subgruppe der Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cabozantinib, wohingegen in der Subgruppe der Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus sowie in der Subgruppe der Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt. Die Aussagekraft und Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Subgruppenanalyse wird durch eine Reihe von Faktoren eingeschränkt.</p> <p>Für die Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich insgesamt deutliche Unterschiede zuungunsten von Cabozantinib, insbesondere bei den schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse steht hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein statistisch signifikanter Vorteil in einer Subgruppe statistisch signifikante Nachteile bei den Nebenwirkungen für</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Gesamtpopulation gegenüber. In der Erstbewertung zu Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde ein geringer Zusatznutzen auch in Erwartung weiterer Erkenntnisse aus den nach Fristablauf vorzulegenden Daten festgestellt. Die zur erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf eingereichten Daten liefern jedoch keine neuen, für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse.</p> <p>In der Gesamtbewertung stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Erwachsenen mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbezüglichen und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA der relevante Endpunkt PFS nicht berücksichtigt wurde. Der Ausschluss widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diesen Studienendpunkt als bewertungsrelevant und nutzentragend einstufte.</p> <p>Der ausgeschlossene Endpunkt ist nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und vor dem Hintergrund der Therapiesituation einer multiresistenten Infektionskrankheit auch vom besonderen gesellschaftlichen Stellenwert. Er sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist der primäre Endpunkt der Studie EXAM. Das PFS wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der Krankheitsprogression oder bis zum Tod. Die Erhebung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der modifizierten „Response evaluation criteria in solid tumors“- (mRECIST)-Kriterien durch ein verblindetes, unabhängiges Komitee zur Bewertung der radiologischen Befunde.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Cabozantinib gegenüber Placebo.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>„Krankheitsprogression“ erfolgt nach mRECIST-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Die Symptomatik und auch tumorbedingte Symptome wurden in der Studie gesondert mit Hilfe des Fragebogens MDASI-Thy erhoben. Zudem wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität über die Lebensqualitätsskalen des MDASI-Thy erhoben.</p> <p>Aus den vorliegenden Daten bleibt unklar, ob die statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien – mit einer Verbesserung der Symptomatik oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS werden somit nicht zur Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen.</p>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Cabozantinib

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. November 2021

von 12:01 Uhr bis 12:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Reinart

Herr Dr. Schwenke

Herr Dr. Wilke

Herr Dr. Eitel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Janke

Frau Holzer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Wünsch

Frau Ehrhart

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE):**

Herr Prof. Dr. Fassnacht

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft Nuklearmedizin e. V. (DGN):**

Herr Dr. Weber

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:01 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Mit einminütiger Verspätung sind wir sehr gut im Plan. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben wieder Anhörmontag und beschäftigen uns unter dem Tagesordnungspunkt 4.1.3 mit Cabozantinib zur Behandlung des progredienten nicht resektablen lokal fortgeschrittenen und metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung, dieser Orphan-Anhörung, die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. Oktober 2021, zu der Stellung genommen haben Ipsen Pharma als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin und die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Roche Pharma AG und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zunächst wieder die obligatorische Kontrolle der Anwesenheit, die notwendig ist, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für Ipsen Pharma sind zugeschaltet Frau Dr. Reinart, Herr Dr. Schwenke, Herr Dr. Wilke, Herr Dr. Eitel, dann ist Herr Professor Wörmann von der DGHO zugeschaltet – nein, er ist noch nicht da –, Herr Professor Dr. Fassnacht von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, Herr Dr. Weber von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Frau Janke und Frau Holzer von Roche und Herr Dr. Rasch, immer noch treu dabei, vom vfa. Herr Rasch gehört mittlerweile zum Inventar, weil der das volle Programm immer mitmachen muss. Wir passen jetzt auf, wenn sich Herr Wörmann einwählt. Wie gesagt, vor sieben Minuten war er noch hier.

Wir würden zunächst gerne dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend a) zum Wirkstoff im konkreten Anwendungsgebiet, b) zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen, und dann werden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Ich sehe, dass sich Herr Dr. Eitel meldet. Bitte schön, Herr Eitel, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Eitel (Ipsen): Vielen Dank, Herr Vorsitzender, für die einleitenden Worte. – Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir bedanken uns für die Einladung zur Anhörung zu Cabozantinib, dieses Mal für Cometriq in der Indikation medulläres Schilddrüsenkarzinom bei erwachsenen Patienten mit progredienter nicht resektabler lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Cometriq ist bereits seit 2014 zugelassen und hat sich als sichere und effektive Therapie in dieser Indikation vielfach bewährt. Aufgrund einer Befristung der ersten Nutzenbewertung haben wir im Juli dieses Jahres erneut ein Dossier eingereicht. Die Befristung bezog sich primär auf die von der EMA nachgeforderten Daten der sogenannten EXAMINER-Studie und der daraus resultierenden Conditional approval, also der eingeschränkten Zulassung.

Nachdem die EXAMINER-Studie zum Vergleich zweier Dosierungen von Cabozantinib nun abgeschlossen ist, hat die EMA diese Einschränkung aufgehoben. Cometriq ist nun ohne weitere Auflagen zugelassen. Die EXAMINER-Studie hat zwei unterschiedliche Dosierungsregimes von Cabozantinib in verschiedener Darreichungsform miteinander verglichen. Hier wurde geprüft, ob mit der zugelassenen Dosierung für Cometriq die beste Balance zwischen Wirksamkeit und Nebenwirkungsspektrum bei der Therapie von erwachsenen Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom gefunden wurde. Die Ergebnisse der EXAMINER-Studie bestätigten dies. Damit leiten wir im Dossier den Zusatznutzen weiterhin auf Basis der EXAM-Studie ab, deren Datenlage sich im Vergleich zum letzten Dossier nicht geändert hat.

Bevor ich nun auf die Indikation von Cabozantinib näher eingehe, möchte ich zunächst gerne meine Kollegin und Kollegen vorstellen: Frau Dr. Nina Reinart aus unserer medizinischen Abteilung, Herr Dr. Carsten Schwenke für Fragen zur Methodik und Statistik sowie Herr

Dr. Alexander Wilke, Director Market Access für versorgungsökonomische Fragestellungen. Mein Name ist Dr. Andreas Eitel, ich bin Senior Manager Market Access und für das onkologische Portfolio bei Ipsen zuständig.

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom ist eine seltene Erkrankung, und dies ist auch der Grund, warum von der EMA der Orphan-Drug-Status zuerkannt wurde. Bei Patienten, die an einem medullären Schilddrüsenkarzinom erkrankt sind, zeigt sich oftmals ein über Jahre hinweg langsames Tumorwachstum, und sie benötigen viele Jahre lang nur lokale Maßnahmen, um diese Erkrankung zu kontrollieren. Wenn aber diese Therapieoptionen ausgeschöpft sind, der Tumor nicht mehr kontrollierbar ist und dies zu einem deutlichen und schnellen Tumorwachstum führt, kommen medikamentöse Therapieoptionen zum Einsatz. Eine dieser Optionen ist Cabozantinib. Cabozantinib blockiert spezifische Tyrosinkinase-Rezeptoren, die an Tumorwachstum und Angiogenese, pathologischem Knochenumbau, Arzneimittelresistenz und metastatischem Fortschreiten von Krebszellen beteiligt sind. Cabozantinib hemmt neben den VEGF-Rezeptoren ebenfalls die MET- und AXL-Rezeptoren, weshalb wir hier von einem Multitarget-Tyrosinkinase-Inhibitor sprechen. Dies ist für die Reduktion der Resistenzentwicklung und die Überwindung vorhandener Resistenzen maßgeblich. Cabozantinib stellt eine potente Therapieoption dar, die aber neben positiven Effekten auch Nebenwirkungen hervorruft, die so im Best-Supportive-Care-Vergleichsarm nicht zu finden sind und die im ersten Verfahren bereits diskutiert wurden.

Cometriq durchlief bereits im Jahr 2014 das AMNOG-Verfahren, und laut Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 22. Januar 2015 wurde Cometriq ein quantifizierbarer Zusatznutzen mit Ausmaß gering zugesprochen. Damals war die EXAM-Studie die Basis für das Dossier und den abgeleiteten Zusatznutzen. Auch in dem aktuellen Dossier wurde die EXAM-Studie dargestellt, da es für Cabozantinib in Bezug auf das medulläre Schilddrüsenkarzinom keine weiteren wissenschaftlichen vergleichenden Daten gibt, die berücksichtigt werden konnten. Die EXAMINER-Studie ist ergänzend dargestellt, in der zwei Dosierungen von Cabozantinib verglichen wurden.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der finalen Analyse vom 28. August 2014 herangezogen. Zum Zeitpunkt dieser finalen Analyse gibt es einen numerischen, aber nicht statistisch signifikanten Vorteil für Cabozantinib mit einem medianen Überleben von 27 Monaten im Vergleich zu 21 Monaten bei Placebo. In der Gruppe mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib mit einem medianen Überleben von 44 Monaten im Vergleich zu 19 Monaten bei Placebo. Zwischen der Cabozantinib-Gruppe und der Placebo-Gruppe ergibt sich damit ein Unterschied von 25 Monaten, während sich für Patienten mit negativem oder unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten.

In der Gesamtschau ist für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care in der Gesamtpopulation nicht belegt, während sich für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen ergibt. Das progressionsfreie Überleben ist aufgrund der aus der Krankheitsprogression entstehenden körperlichen und psychosozialen Belastungen für die Betroffenen relevant und wird in onkologischen Studien neben dem Gesamtüberleben von der EMA als eigenständiger und patientenrelevanter primärer Endpunkt anerkannt. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in der Cabozantinib-Gruppe elf Monate und in der Placebo-Gruppe vier Monate. Damit ergibt sich hier zwischen der Cabozantinib-Gruppe und der Placebo-Gruppe ein Unterschied von über sieben Monaten. Der Vergleich zwischen der Cabozantinib-Gruppe und der Placebo-Gruppe zeigte hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens einen statistisch signifikanten und klinisch hochrelevanten Vorteil mit einer Hazard Ratio von 0,28 und damit eine Risikoreduktion von 72 Prozent. Die supportive Datenanalyse vom 15. Juni 2011 bestätigt diesen signifikanten Vorteil in der Cabozantinib-Gruppe.

Uns ist bekannt, dass die Anerkennung des progressionsfreien Überlebens innerhalb des Gemeinsamen Bundesausschusses durchaus kontrovers diskutiert wird, vertreten jedoch die Ansicht, dass das progressionsfreie Überleben einen validen patientenrelevanten Endpunkt darstellt und ziehen dieses daher zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

In der Gesamtschau ergibt sich daraus für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care und flankiert den Zusatznutzen im Gesamtüberleben für die Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus.

Zusammenfassend zeigen sich deutliche Vorteile gegenüber Best Supportive Care. Somit ergibt sich insgesamt unter Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte für die Behandlung des progredienten nicht resektablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Erwachsenen ein beträchtlicher Zusatznutzen für Cabozantinib im Vergleich zu Best Supportive Care. Dieser begründet sich in einem beträchtlichen Vorteil im progressionsfreien Überleben und für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus im Gesamtüberleben bei einem akzeptablen Verträglichkeitsprofil. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Eitel, für diese Einführung. – Ich möchte sofort an diese und an Ihren letzten Satz mit dem akzeptablen Verträglichkeitsprofil anknüpfen. Deshalb eine Frage an die Kliniker: Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme auf die klinisch relevanten und potenziell für die Patientinnen und Patienten belastenden Nebenwirkungen hingewiesen. Deshalb hier noch mal eine Nachfrage: Ist in dieser Hinsicht eine bestimmte Patientengruppe besonders betroffen, oder welche Bedeutung hat das Sicherheitsprofil hinsichtlich des therapeutischen Einsatzes in der Versorgung, auch mit Blick auf die unbestreitbar vorhandenen positiven Effekte?

Herr Eitel hat sehr deutlich herausgestellt, dass er hier einen sehr positiven Effekt bei der Patientenpopulation mit positiver RET-M918T-Mutation sieht. Welche Bedeutung hat diese Patientenpopulation in der klinischen Versorgung? Das wären die zwei Dinge, über die ich gerne am Anfang mit den Klinikern sprechen würde. Vielleicht, Herr Professor Fassnacht, oder Herr Dr. Weber, können Sie etwas dazu sagen? Ich habe noch nicht gesehen, dass Herr Wörmann wieder zurückgekommen ist. Dann können wir über diese Punkte in die allgemeine Diskussion eintreten. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Fassnacht, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Ich kann gerne anfangen. – Das mit den Nebenwirkungen ist ein relevanter Punkt, das ist keine Frage. Wir können aber nicht ausmachen, dass eine besondere Gruppe besonders anfällig ist. Es ist möglicherweise, weil eines der Probleme Magen-Darm und ein anderes das Hand-Fuß-Syndrom ist, wenn ein Patient da schon, warum auch immer, eine gewisse Vorproblematik hat, dann tritt das vielleicht etwas häufiger auf. Aber im Endeffekt ist das in der Realität doch etwas ein – – Das muss man probieren. Gerade bei den Magen-Darm-Problemen ist ein wesentlicher Punkt, zu sagen: Diarrhö, also Durchfall, ist eine der durchaus nicht so seltenen Wirkungen bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom. Das heißt, das haben die Patienten krankheitsbedingt. Dann wird man sich manchmal denken, das wird dadurch noch schlimmer, das ist aber nur teilweise der Fall. Manchmal wird es sogar deutlich besser und ist gerade symptomatisch. Weil die Calcitonin-Spiegel heruntergehen, wird das sogar eher besser, sodass die Patienten da sogar einen Benefit haben. Das muss man tatsächlich etwas probieren. Es ist ein relevantes Problem, weil bei einem Teil der Patienten – das zeigte sich auch in den Studien – die Dosis reduziert werden muss. In dieser Studie wurde auch eine niedrigere Dosis getestet, zum Teil musste abgesetzt werden, das ist immer ungünstig, sodass man es nicht negieren kann. Aber das ist aus meiner Sicht durchaus managbar.

Zu der anderen Frage mit der Mutation: Tatsächlich würde ich behaupten, bis vor eins, zwei Jahren haben wir den Mutationsstatus trotz dieser schon lange bekannten Daten nicht wesentlich in unser Patientenmanagement einbezogen. Tatsächlich hat es in den letzten eins,

zwei Jahren wieder etwas Aufwind bekommen. Das liegt aber eher an anderen Substanzen, weil es noch spezifischere RET-Inhibitoren gibt, die man erst einmal in Studien, aber mittlerweile auch für eine Zweitlinientherapie zugelassen hat, sodass das tatsächlich noch relevanter wird. In jedem Fall sind die Patienten mit dieser RET-Mutation der Großteil der Patienten, und insofern spielt es in der klinischen Versorgung, glaube ich, momentan noch keine so entscheidende Rolle, weil wir die Substanz fast unabhängig einsetzen würden, aber wenn man alle testen würde, wäre das mit Abstand die größte Patientengruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Fassnacht. – Gibt es dazu Ergänzungen aus Ihrer Sicht, Herr Weber?

Herr Dr. Weber (DGN): Ich kann mich den Ausführungen des Kollegen, Professor Fassnacht, nur anschließen. Ich habe keine relevanten zusätzlichen Punkte, die noch unerwähnt geblieben sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Weber. – Herr Wörmann, sind Sie mittlerweile wieder da? – Nein, das ist noch nicht der Fall. – Möchte der pU noch etwas dazu ergänzen? – Nicht. Dann bitte ich um Fragen aus dem Auditorium. Wer möchte? – Frau Müller, KBV, Herr Marx, GKV-SV. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Das ist heute mit dieser parallel laufenden BfArM-Sitzung etwas chaotisch. – Ich habe eine Frage. Sie haben das angesprochen, Herr Professor Fassnacht auf die Frage von Herrn Hecken, wegen des RET-Status und wegen der Nebenwirkungen, dass die Dosis in der Praxis wegen der Nebenwirkungen reduziert werden, teilweise auch ganz abgesetzt würde. Nun wurde hier ergänzend zur ersten Bewertung auch die EXAMINER-Studie eingereicht, die zwei verschiedene Dosierungen verglichen hat, 60 mg und 140 mg. Die 140 mg sind sehr hoch, haben viele Nebenwirkungen, wie man gesehen hat. Von der Fachberatung Medizin wurde die Dosisreduktion zu einer nichtzulassungskonformen Dosierung diskutiert. Es wurde thematisiert, dass de facto auch im 60-mg-Arm in dieser Studie lediglich 39 mg gegeben wurden. Jetzt habe ich zwei Fragen dazu. Die eine: Entspricht das in etwa der Praxis? Also, könnte es sein, dass im Prinzip selbst dieser niedriger dosierte Arm in Bezug auf die Versorgungspraxis, die Erfahrung mit den Nebenwirkungen, etwas überdosiert ist? Die Frage geht auch an den pU. Die zweite Frage ist in Bezug auf die vergleichende EXAM-Studie: Waren da auch diese Dosisreduktionen möglich? Oder, um es etwas deutlicher auszudrücken: Sind die Vorteile im Gesamtüberleben, die sich bei den RET-Mutierten gezeigt haben, insofern möglicherweise auf die Praxis übertragbar, da häufiger reduziert wird? Das Gleiche gilt auch für die Nebenwirkungen. Oder ist das nicht der Fall?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Müller. Nur, damit hier keine Mysterien im Raum stehen: BfArM ist parallel Expertengruppe Off Label use. Da wir uns hier jetzt im ähnlichen Therapiegebiet austoben, hat es Überschneidungen gegeben. – Ich höre, Herr Wörmann hüpft auch von einer Veranstaltung zu den anderen. Wer möchte auf die Frage antworten? – Der pU war als Erster adressiert oder Herr Professor Fassnacht oder Herr Dr. Weber? – Will keiner antworten? Bitte schön, Herr Fassnacht, Sie müssen. Der pU hat Pause, dann machen Sie es.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Ich kann mich gerne dazu äußern. – Es ist keine Frage, 60 mg sind deutlich besser verträglich. Tatsächlich wird manchmal auch von 60 mg noch etwas weiter reduziert, ist aber aus meiner klinischen Erfahrung eher selten notwendig. Aber auch da gibt es Patienten, die das nicht vertragen. Es gibt durchaus innerhalb der Schilddrüsenszene, sage ich einmal, etwas unterschiedliche Konzepte. Es ist durch diese neue Studie nicht endgültig aufgelöst worden, ob man sagt, man fängt hoch an und steigert nach unten, oder man fängt niedrig an und versucht, wenn es gut vertragen wird, nach oben zu gehen. Die EXAMINER-Studie hat gezeigt, dass das statistisch nicht unterlegen ist. Wenn man sich die Zahlen aber genau anschaut, ist es scheinbar doch zumindest einen Tick schlechter. Das heißt, wenn ich einen Patienten habe, der zum Beispiel 100 mg, auch wenn es da formal nicht getestet wurde, gut verträgt, sehe ich durchaus einen Grund, dann auch von 60 mg auf

100 mg zu steigern, sodass wir das in der realen Praxis flexibel einsetzen und an den individuellen Patienten anpassen. Aber auch 60 mg sind für den einen oder anderen zu viel; das muss man zugeben, das ist manchmal so, aber der Großteil der Patienten kommt mit der Dosis meines Erachtens schon hin und kann sogar vielleicht einen Tick mehr vertragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Fassnacht. – Herr Schwenke hat sich jetzt für den pU dazu gemeldet und sich damit heute als Mitglied der Schilddrüsenszene offenbart, die Herr Professor Fassnacht eben als Gruppe aufgemacht hat. – Bitte schön, Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Ich wollte nur kurz etwas zu der EXAM-Studie sagen. Frau Müller, Sie haben gefragt, wie das mit der Dosisreduzierung war. Wie immer in klinischen Studien ist es so, dass man eine Dosierung festlegt, auf die die Patienten titriert werden sollen, dass danach immer eine Dosisreduktion für jeden Patienten möglich ist. Das heißt, wenn ein Patient auf der hohen Dosis war – Das mit der Dosis haben wir, wenn ich es richtig in Erinnerung habe, 2015 schon einmal diskutiert, dass diese initiale Dosierung mit 140 mg und dann eine mögliche Runtertitrierung oder Runterdosierung für den Patienten offensichtlich eine ganz gute Variante ist. Das hat sich auch mit der EXAMINER-Studie gezeigt, wenn man direkt mit 60 mg einsteigt – und Herr Fassnacht hat es schon gesagt –: Die Dosierung ist zu einem gewissen Punkt patientenindividuell, nur hat sich jetzt in der Studie gezeigt, dass die 140 mg als Startdosis nicht schlecht sind und dementsprechend ein ganz gutes Abwägen zwischen Wirksamkeit und Sicherheit ist; natürlich immer für die Population, nicht für den einzelnen Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Ich habe mir im Vorfeld das Protokoll noch einmal angeschaut und die Stellungnahmen und die möglichen adressierten Fragen gesehen und habe mir dann gesagt: Und täglich grüßt das Murmeltier; denn genau die Diskussion hatten wir damals mit Blick auf die Nebenwirkungen. Auch damals sind wir, glaube ich, zum gleichen Fazit gekommen, dass man irgendeinen Startpunkt setzen und davon abgeleitet schauen muss, was patientenindividuell dann die richtige Dosis ist. – Frau Müller, haben Sie eine Nachfrage dazu, oder ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, das ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann habe ich jetzt Herrn Marx vom GKV-Spitzenverband und danach Frau Rissling von der FB Med. – Herr Marx, bitte.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Noch eine Frage an die Kliniker. Herr Fassnacht ist jetzt schon darauf eingegangen, aber haben sich durch die EXAMINER-Studie weitere neue Erkenntnisse für Sie, für die Praxis, ergeben? Was würden Sie aus der neuen Studie für die Praxis ableiten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Fassnacht und dann Herr Weber.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Aus meiner Sicht haben sich derzeit keine wesentlichen Änderungen damit ergeben. Diese gewisse Flexibilität hatten wir vorher schon. Es ist, glaube ich, für uns wichtig, dass gezeigt wurde, dass auch die 60 mg durchaus noch wirkungsvoll sind. Das ist das, was wir von unserer klinischen Erfahrung her vermutet hätten. Somit hat es unsere klinische Einschätzung bestätigt. Ansonsten, glaube ich, hat sich für unser, zumindest für mein persönliches Management nichts geändert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Fassnacht. – Herr Weber.

Herr Dr. Weber (DGN): Ich muss zugeben, dass ich technische Probleme hatte und die Frage leider nicht hören konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marx, können Sie sie noch mal wiederholen?

Herr Dr. Weber (DGN): Ich glaube, dass es potenziell ein Problem dieser Browser-Applikation ist, denn ich kann Sie hören, aber ich konnte Herrn Marx durchgehend nicht hören.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marx, probieren Sie es noch einmal, vielleicht klappt es dann.

Herr Dr. Marx: Ich wollte fragen, ob sich durch diese EXAMINER-Studie noch neue Erkenntnisse für die Praxis ergeben haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Haben Sie es verstanden?

Herr Dr. Weber (DGN): Leider nicht. Ich sehe die Anzeige, dass die Kamera an sei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marx wollte wissen, ob sich durch die jetzt vorliegende EXAMINER-Studie für Sie in der Praxis neue Erkenntnisse gegenüber dem Status quo von vor fünf Jahren ergeben haben. Herr Fassnacht hat die Frage dahin gehend beantwortet, dass er gesagt hat, nein, für mich hat es nur den „Beleg“ – Beleg in Anführungszeichen; so hat er es nicht gesagt –, aber für mich hat es die Hypothese bestätigt, die ich eigentlich vorher schon hatte, dass auch 60 mg ein probates Therapieregime sind, das Wirksamkeit entfaltet, wenn es notwendig ist, die Dosis abzusenken. Aber ansonsten hat er gesagt, bei ihm gibt es, sage ich mal, keine neuen Erkenntnisse, die in irgendeiner Form seine Therapieentscheidung bezogen auf hier betroffene Patienten beeinflussen. Das hatte Herr Marx auch an Sie als Frage gerichtet.

Herr Dr. Weber (DGN): Verstanden. – Ich würde mich dem weitgehend anschließen. Ich denke, dass sich das auch mit dem deckt, was vorab zur Erfahrung vorlag und sich deshalb die Gesamtkonstellation nicht wesentlich verändert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir jetzt Frau Rissling von der FB Med. Bitte schön, Frau Rissling.

Frau Dr. Rissling: Schönen guten Tag! Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar zur EXAM-Studie. Sie haben sich in der schriftlichen Stellungnahme noch mal zu den Diskrepanzen bei den Sicherheitsdaten zwischen dem Studienbericht und dem Dossier geäußert. Hier handelte es sich nur um Diskrepanzen von ein bis zwei Personen.

Ich habe aber noch eine Frage zu den UE, die zum Therapieabbruch führen, weil in der Anzahl an Personen doch größere Unterschiede zu beobachten sind, die einen Therapieabbruch hatten. Könnten Sie sich dazu äußern, was es für Unterschiede in der Operationalisierung bzw. in der Auswertung gibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke als Mitglied der Schilddrüsencommunity.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Genau. – Bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, ist zu bedenken: Im Studienreport gab es zwei Operationalisierungen, einmal ein dauerhaftes Therapieabsetzen und Therapieabsetzen. Wir konnten leider im Nachhinein nicht mehr evaluieren, was die wirklichen Definitionen waren. Wir haben die UE genommen, die zum Therapieabbruch geführt haben. Der Unterschied zusätzlich zwischen Studienreport und Dossier war, dass im Studienreport nur die unerwünschten Ereignisse berücksichtigt sind, die explizit als Grund für den Abbruch definiert waren oder vielmehr vom Prüfarzt markiert wurden, wohingegen wir im Dossier alle aufgenommen haben, die zu diesem Zeitpunkt vorlagen. Ein Beispiel: Sie haben einen Patienten, der Fatigue und Diarrhö hat, und der Prüfarzt sagt, wegen der Diarrhö hört der Patient jetzt mit der Therapie auf. Dann ist im Studienreport nur Diarrhö dargestellt, im Dossier ist aber, wie es bei den anderen Verfahren auch immer ist, sowohl Fatigue als auch Diarrhö der Fall, das heißt, auch die unerwünschten Ereignisse, die zum gleichen Zeitpunkt erhoben oder berichtet wurden, aber nicht zwangsläufig diese Markierung haben, dass genau dieses zum Abbruch geführt hat. Ich denke auch, dass das im Vergleich zum Studienreport vollständiger ist, wobei der Studienreport nicht entsprechend der Verfahrensordnung erstellt ist, sondern nur das Dossier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Rissling, ist das okay, oder?

Frau Dr. Rissling: Nein, ich habe noch eine kurze Gegenfrage. Für das Dossier berufen Sie sich auf die Daten für die UE, die zum Therapieabbruch führen, nicht für den dauerhaften Therapieabbruch?

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Das kann ich bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Schwenke. – Nachfrage, Frau Rissling, oder sonst okay? – Wer hat sonst noch Fragen? – Keine mehr? – Okay. Ich sehe keine weiteren Fragen. – Herr Dr. Bartmann von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

Herr Dr. Bartmann: Schönen guten Tag! Ich wollte zu den unerwünschten Ereignissen bzw. den Dosisreduktionen nachfragen. Ich habe Professor Fassnacht so verstanden, dass das mit den 60 mg eigentlich als eine übliche Dosierung angenommen werden kann, die sich in ihrer Bilanz so am geeignetsten erwiesen hat. Ich wollte jetzt noch mal bezüglich dieses Ergebnisses in der Studie EXAMINER nachfragen, wo doch bis zu 70 Prozent eine Dosisreduktion erhalten haben, und nachfragen, inwieweit man in Anbetracht der Tatsache, dass doch ein Großteil der Patienten dann unterdosiert war, von einer Grenze der Wirksamkeit ausgehen kann. Können Sie dazu vielleicht noch etwas sagen, Herr Professor Fassnacht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bartmann. – Also, ich hatte Herrn Fassnacht differenzierter verstanden. Er hat gesagt, wir haben gesehen – ich will ihm nicht vorweggreifen –, dass es eine Reihe von Patienten gibt, bei denen man bei 60 mg sagen kann, okay, das ist es, darunter geht nichts mehr, aber darüber hinaus noch durchaus differenziertere Dosierungen notwendig sind. Aber bitte schön, Herr Professor Fassnacht.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Herr Hecken, Sie erkennen das wunderbar. Wie Sie das mit der Schilddrüsenszene schon erkannt haben, so haben Sie das auch hier sozusagen bestens erkannt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich bin Mitglied aller Szenen, ich habe ein komplettes Portfolio.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Genau, so ist es, so ist mir das schon klar. – Im Prinzip würde ich das auch so sehen. Es ist individuell sehr unterschiedlich. Wir haben einzelne Patienten gesehen, die mit erstaunlich niedrigen Dosen sehr wohl ein klinisches Ansprechen und einen klinischen Benefit haben. Aber natürlich sinkt die Wahrscheinlichkeit, je tiefer ich gehe, je höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass es zu einem Therapieversagen kommt. Das muss man schon so sehen. Das heißt, ich würde durchaus propagieren, dass man die höchstmöglich verträgliche Dosis für den individuellen Patienten findet und so wählt, wenn sie auf Dauer langfristig gut vertragen wird. Wie gesagt, nur weil das vorhin angedeutet wurde: Es gibt durchaus Leute in dieser jetzt mehrfach zitierten Szene, die durchaus umgekehrt anfangen. Die fangen hoch an und gehen nach unten. Das ist durchaus umstritten. Wir in unserem Zentrum zum Beispiel besprechen sogar beide Optionen mit dem Patienten, und dann gibt es Patienten, die sagen: Wenn ich einmal Nebenwirkungen habe, dann höre ich auf, und dem ist es lieber, dass man niedrig anfängt, und der andere sagt: Nein, ich brauche doch sofort einen hohen Effekt und will hoch anfangen, sodass es selbst innerhalb eines Zentrums von Patient zu Patient nicht immer die gleiche Startdosis ist. Es macht auch einen Unterschied, in welchem Allgemeinzustand der Patient ist. Da gibt es eine gewisse Individualität, die es einfach in so einer Tumorerkrankung braucht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Aber ich will noch einmal auf Herrn Bartmann zurückkommen. Ich hatte Sie so verstanden, dass es unter 60 mg kritisch wird, weil Sie sagen, einige Patienten kommen mit einer erstaunlich niedrigen Dosierung aus.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Wir haben auch schon Patienten unter 60 mg gesehen, die ein Ansprechen hatten, aber tatsächlich würde man nicht tiefer anfangen wollen; das ist keine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, es gibt dann auch eine Placebowirkung von aktiven Komparatoren, wenn man in die Globuli-Dosierung kommt, wobei dann entscheidend ist, ob man links oder rechts herum dreht, wie ich das schon mal gehört habe. – Herr Schwenke erklärt uns das jetzt. Herr Schwenke, Globuli links oder rechts herum?

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Für Globuli bin ich, glaube ich, nicht die richtige Ansprechperson.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das macht mich jetzt aber doch betroffen. – Bitte schön, Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Ich wollte nur sagen: Die EMA hat auf der Basis der EXAMINER-Studie die Startdosis von 140 mg bestätigt. Von daher gehen wir davon aus, dass die übliche Startdosis schon üblicherweise im Bereich von 140 mg starten sollte, natürlich patientenindividuell. Herr Fassnacht hat es schon angesprochen. In der Studie geht es nur um die Population; es geht nicht um einzelne Patienten. Das ist der Unterschied zwischen der Studie und der klinischen Entwicklung und den Patienten später.

Aber wegen der Unterdosierung: Wir sehen eigentlich nicht wirklich eine Unterdosierung. Wir sehen, dass Patienten, die mit einer hohen Dosis in der Studie starten, dann runtertitriert werden oder eine Dosisreduktion erfahren, trotzdem eine Wirksamkeit haben. Wir sehen explizit im Gesamtüberleben bei den Patienten mit dem RET-M918T-Mutationsstatus eine sehr gute Wirksamkeit, wo ein Effekt von plus 25 Monaten herauskommt. Auch beim progressionsfreien Überleben sehen wir einen großen Unterschied. Von daher sehen wir schon, dass mit dieser Startdosis von 140 mg und dann einer Dosisreduktion trotzdem eine wirklich sehr gute Wirksamkeit erreicht werden kann, in der Population, wie gesagt, nicht bei dem einzelnen Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bartmann, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Bartmann: Ja, vielen Dank. – Wenn es erlaubt ist, hätte ich noch eine Nachfrage. Die bezieht sich auf den RET-Mutationsstatus. Wenn ich das richtig verstanden habe, war die Auflage der EMA, hier in den letzten Jahren weitere Erkenntnisse zu liefern. Jetzt wollte ich nachfragen, ob man derartige Erkenntnisse tatsächlich hat gewinnen können, auch vor dem Hintergrund des Gesamtüberlebens und der Unterscheidung, dass man dann im Gesamtüberleben den Vorteil nicht sieht, obwohl der Großteil der Patienten offensichtlich eine RET-Mutationsituation hat, also diese Patienten, die dann profitieren. Gibt es da weitergehende Erkenntnisse, die über EXAM hinausgehen? Können Sie dazu noch mal Stellung nehmen? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dazu hat Herr Fassnacht eben schon Stellung dazu genommen. Ich würde ihm deshalb das Wort erteilen. Er hat, glaube ich, eben gesagt, da gibt es – und da war das mit der Community gefallen, genauso wie bei der Dosierung – Diskussionen, und wenn ich ihn richtig verstanden habe, hat er gesagt, wenn der Status als Voraussetzung für eine Therapieentscheidung überhaupt erhoben wird, dann wird die Masse der Patienten „Gott sei Dank“ – in Anführungszeichen – diesen Status haben, sodass sie hier auf diesen negativen RET-Mutationsstatus ansprechen. Wenn ich das richtig abgespeichert habe, hat er eben gesagt, würde er die Therapieentscheidung nicht davon abhängig machen, ob er diesen Wirkstoff zum Einsatz bringt. Aber Entschuldigung, Herr Fassnacht, vielleicht habe ich Sie auch falsch verstanden. Wenn ich Sie falsch verstanden hätte, dann bitte ich, das mit Abscheu und Empörung zu korrigieren.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Nein, kein Grund zur Empörung. Sie haben das richtig verstanden, dass wir es zumindest in der Regel bisher nicht routinemäßig bei jedem Patienten getestet haben. Man muss auch sagen, zum Teil auch in Ermangelung anderer Therapieoptionen und der Annahme, dass nicht die Patienten, bei denen kein Status bekannt war, prinzipiell auch einen Benefit hatten, zumindest was das progressionsfreie Überleben und zum Teil auch, was die Symptomatik betrifft. Ob es aber von der Firma noch neue

Erkenntnisse gibt – ich glaube, dazu muss sich die Firma äußern –, weiß ich nicht genau. Aus meiner Sicht hat sich da nichts geändert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Fassnacht. – Herr Dr. Wilke hat sich gemeldet, bitte.

Herr Dr. Wilke (Ipsen): Neue Erkenntnisse sind mir nicht bekannt. Das, was wir in den Daten herausgefunden haben, haben wir im Dossier aufgezeigt, dass wir bei positivem RET-M918T-Mutationsstatus im progressionsfreien Überleben einen signifikanten Vorteil und gerade bei diesen Patienten im Gesamtüberleben einen Vorteil nachweisen konnten. Das ist die Kernaussage davon, was im Dossier aufgearbeitet wurde und woraus wir einen Zusatznutzen abgeleitet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Wilke. – Frau Müller, KBV.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe noch eine konkretisierende Nachfrage an die Fachgesellschaften. Sie haben mehrfach gesagt, dass der RET-Mutationsstatus zumindest bisher nicht regelhaft erhoben wurde, also nicht bei allen, und das mit neueren Optionen jetzt tendenziell etwas häufiger geschehen würde oder weil es auch andere Optionen gibt. Wie würden Sie schätzen, bei wie viel Prozent der Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom wird der RET-Mutationsstatus derzeit ungefähr bestimmt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Fassnacht.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Ich glaube, das kann man so pauschal nicht sagen, weil es Zentren wie unseres gibt, wo wir auch Wissenschaft mit dieser Erkrankung machen. Bei uns, würde ich denken, bekommt das jeder Patient bestimmt, aber das ist sicher nicht auf alle Kollegen, die diese Patienten behandeln, zu übertragen. Ich habe keine genauen Zahlen. Ich kann sagen, bei uns bekommen das alle Patienten, aber ich glaube nicht, dass das überall so ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Fassnacht. – Herr Weber, haben Sie dazu Erkenntnisse?

Herr Dr. Weber (DGN): Es hat letztlich noch einmal Daten hierzu gegeben, die mir so übermittelt wurden. Da ist die Rede davon, dass es in Deutschland in annähernd 20 Prozent der Fälle Untersuchungen dazu gibt. Es scheint im europäischen Vergleich ungefähr gleichauf zu liegen, also etwa 20 Prozent der Fälle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): In denen der RET-Status erhoben wird, oder in denen ein negativer – Das ist jetzt entscheidend. Sie sagen, bei 80 Prozent wird es einfach nicht gemacht. Ist das so zu verstehen, Herr Weber, dass nach den Erhebungen nur bei 20 Prozent der Patienten der RET-Mutationsstatus als Basis für die nachfolgende Therapieentscheidung erhoben wird? – Ich verstehe Sie nicht, Herr Dr. Weber. – Er ist weg. – Dann habe ich Frau Rissling, bitte schön. Das müssen wir noch mal nachschauen. – Frau Rissling.

Frau Dr. Rissling: Ich habe auch eine Frage zum RET-Mutationsstatus. Für die EXAM-Studie wurde im EPAR bereits die Reliabilitätsbestimmung des Mutationsstatus kritisiert, und auch die Daten der aktuellen Nutzenbewertung beruhen auf diesem als weniger valide beurteilten Mutationsstatus. In der EXAMINER-Studie wurde auch wieder dieser RET-Mutationsstatus bestimmt. Meine Frage ist: Handelt es sich hier um den gleichen Bestimmungsweg? Könnten Sie etwas zur Reliabilität oder Validität sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann vom pU etwas dazu sagen? – Alle schauen betroffen vor sich. Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Ipsen): Das müssen wir in der Tat nachschauen. Ich kann jetzt so konkret nicht sagen, welcher Test das bei der EXAMINER war. Allerdings ist die EXAM die relevante Studie für uns, und da ist es in der Tat so: Die EMA hat die Reliabilität damals im Verfahren diskutiert, hat auch die Daten herangezogen. Das heißt, sie war schon überzeugt, dass die

Daten so belastbar sind, dass es dann in die Fachinformation überführt und jetzt noch mal mit dem Streichen der Befristung oder der bedingten Zulassung bestätigt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Schwenke. – Herr Dr. Wilke, bitte.

Herr Dr. Wilke (Ipsen): Ich wollte auch gerne anbieten, dass wir noch mal nachschauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bis Freitag sollten die Daten vorliegen. Okay? – Wir haben noch zwei Fragen. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank noch mal. – Also einmal die Frage, die Sie eben präzisiert hatten, Herr Professor Hecken, bei wie viel Prozent ungefähr – ich weiß, genau kann man das nicht immer sagen – in der Praxis der RET-Mutationsstatus derzeit überhaupt bestimmt wird mit den Optionen, die man zur Verfügung hat und nicht in der Vergangenheit. Die zweite Frage ist: Es wurde gesagt, der überwiegende Anteil der Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom ist RET-mutiert. Mit wie viel Prozent kann man das ungefähr eingrenzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich kann jetzt nur noch mal fragen. Ich weiß nicht, ob Herr Weber wieder da ist, der eben die 20 Prozent in den Raum geworfen hat. Sonst könnte Herr Fassnacht noch einmal sagen, dass es bei ihm im Zentrum zu 100 Prozent gemacht wird sind, weil er auch Wissenschaft betreibt. Aber wie viel Prozent positiv RET-mutiert sind, dazu könnte er vielleicht etwas sagen.

Herr Wörmann ist auch wieder da, vielleicht kann er uns weiterhelfen. – Ich würde es noch einmal mit Herrn Fassnacht probieren Sie haben es im Prinzip schon zweimal gesagt, dann nehmen wir es noch mal zu Protokoll. Herrn Weber würde ich dann noch mal fragen, ob er uns wieder hört und dann Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Ich glaube tatsächlich, dass meine Einschätzung wäre, dass zumindest in den letzten zwei, drei Jahren der Prozentsatz deutlich gestiegen ist. Aber vielleicht hat Herr Weber aktuellere Informationen. Mein Gefühl wäre, zumindest, wenn ich mit den Kollegen rede, dass das jetzt doch mehr gemacht wird und hätte erwartet, dass der Anteil deutlich über 20 Prozent ist. Ich hätte, aber das ist eine absolute Schätzung, gesagt, dass es Minimum 50 Prozent sind, und innerhalb derer, die getestet werden, hat ein Großteil zumindest eine RET-Mutation. Es gibt sehr wenige – ich erinnere mich an nur zwei, drei Ausnahmen bei uns –, die eine ganz andere, eine RAS-Mutation oder irgendetwas anderes haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann, ich weiß nicht, inwieweit Sie der Diskussion gefolgt sind, weil Sie die BfArM-Parallelveranstaltung auch noch mit Ihrem Sachverstand bereichern mussten. Es sind immer dieselben Leute, die überall auftreten müssen. Wir diskutieren gerade darüber: Wir waren erstaunt, weil Herr Weber eben auf eine Publikationen verwiesen hat, dass in der klinischen Praxis eigentlich nur etwa 20 Prozent nach den Erkenntnissen, die er hatte, im Rahmen der Vorbereitung einer Therapieentscheidung daraufhin getestet werden, ob sie eine RET-Mutation haben oder nicht. Dem versuchen wir uns jetzt irgendwie zu nähern, wie sich das aus der klinischen Praxis, aus Ihrer Sicht darstellt.

Dann war die zweite Frage, wenn man es denn in 100 Prozent der Fälle täte, wie viel Prozent der Patienten eine solche RET-Mutation hätten. Herr Professor Fassnacht hat ausgeführt, dass das die überwiegende Mehrheit der Patienten sei. Das haben Sie gerade noch mitgehört. Er sagt, vom Bauchgefühl her müsste sich in den letzten Jahren etwas getan haben, sodass eigentlich doch deutlich über 20 Prozent der Patienten irgendwie auf das Vorliegen einer RET-Mutation getestet werden. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen; wenn nicht, dann ergehen wir uns weiter in den Gefilden des noch zu Erforschenden. Also, wie viel Prozent werden jetzt praktisch getestet? Führen wir hier eine Phantomdiskussion? Das ist doch die Frage, die sich mir stellt, und setzen eine Testung und eine Spezifikation voraus, die in der Praxis nie gemacht wird, sondern nach dem Motto: Jeder bekommt das Zeug oder nicht. Die zweite Frage ist:

Wenn man testen würde, wie viel Prozent – also die überwiegende Mehrheit oder auch nicht – hätten dann eine RET-Mutation? Das ist im Prinzip ganz simpel.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Also, Charité-Diskussion dazu: Ich bin völlig auf der Seite von Herrn Fassnacht, ich würde auch denken, dass es in der Testung deutlich an die 50 Prozent geht, weil es inzwischen eine hohe Bereitschaft dazu gibt, anzuerkennen, dass das notwendig ist. Dazu kommt speziell bei dieser Erkrankung die familiäre Komponente. Es ist notwendig zu wissen, ob jemand eine familiäre Situation dahinter hat oder nicht. Ich glaube, dafür ist auch die hohe Bereitschaft gestiegen, gerade was seltene Erkrankungen angeht. Ich bin völlig auf der Seite von Herrn Fassnacht. Ich glaube auch, die Zahlen sind weit über 50 Prozent, wenn getestet wird. – Wir hatten in unsere Stellungnahme sogar 90 Prozent hineingeschrieben.

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

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Dann nehme ich jetzt auf jeden Fall mit, dass es sozusagen im Mittelwert deutlich über 50 Prozent sind und tendenziell mit steigender Tendenz. Ich nehme mit, dass von den Getesteten ein Großteil eine RET-Mutation aufweist, wobei dann bei mir die nächste Frage kommt: Woher kommt die Subgruppe der nicht RET-Mutierten in der Studie, die immerhin so substanzial ist, dass man eine getrennte Bewertung vorgenommen hat, wenn die in der Praxis kaum existent oder wenig existent sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber vielleicht hat es für eine Habilitationsschrift gereicht. Man weiß es nicht. – Welche Abstimmung war technisch schwierig? Unsere oder die beim BfArM?

Frau Dr. Müller: Nein, die beim BfArM. Jeder wird dort mitgezählt, auch wenn er nicht anwesend ist, wenn er sich eingeschaltet hat. Das ist das Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Soll ich Herrn Broich maßregeln, oder ist es so gutgegangen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, es gibt wichtigere Themen zu maßregeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sonst rufe ich ihn gleich an, wobei wir uns immer auf gesittetem Niveau maßregeln, meistens unter Hinzunahme einer Flasche Regaliali. Dann geht das gut.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist, glaube ich, hier nicht notwendig. Ich glaube, das lässt sich auf einer unteren Ebene klären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor, das freut mich. – Gut. Okay, gibt es weitere Fragen? – Keine mehr. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, zusammenfassend die letzten 50 Minuten zu reflektieren. Wer möchte das tun? Macht das wieder Herr Eitel?

Herr Dr. Eitel (Ipsen): Ja, sehr gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann haben Sie das Wort, Herr Eitel.

Herr Dr. Eitel (Ipsen): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich möchte mich bei allen Beteiligten für die ausführliche Diskussion bedanken. Ich bin überzeugt, dass wir den patientenrelevanten Mehrwert von Cabozantinib in dieser Indikation, über die wir heute gesprochen haben, in der Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms, darlegen konnten. Ich habe eingangs erwähnt, es zeigen sich in der Gesamtschau doch einige Vorteile gegenüber Best Supportive Care. Diese – wir haben es gerade intensiver diskutiert – begründen sich in dem aus unserer Sicht beträchtlichen Vorteil im progressionsfreien Überleben und für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus im Gesamtüberleben und das letztlich bei einem akzeptablen Verträglichkeitsprofil. Wir sind deshalb der festen Überzeugung, dass Cabozantinib in dieser Indikation wirklich einen deutlichen Mehrwert hat – im Sinne eines quantifizierbaren Zusatznutzens für Patienten in der Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Eitel, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an die Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. Denjenigen, die uns jetzt verlassen, wünsche ich einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 12:55