

IQWiG-Berichte – Nr. 739

**Cabozantinib
(hepatozelluläres Karzinom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A18-85
Version: 1.0
Stand: 13.03.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Cabozantinib (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.12.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-85

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Christoph F. Dietrich, Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim, Medizinische Klinik 2, Bad Mergentheim

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Deborah Ingenhag
- Catharina Brockhaus
- Judith Gibbert
- Michaela Florina Kerekes
- Ulrike Lampert
- Dominik Schierbaum
- Ulrike Seay
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Cabozantinib, Karzinom – Hepatozelluläres, Nutzenbewertung, NCT01908426

Keywords: Cabozantinib, Carcinoma – Hepatocellular, Benefit Assessment, NCT01908426

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.3.1 Eingeschlossene Studien	7
2.3.2 Studiencharakteristika	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	17
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	17
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	18
2.4.3 Ergebnisse	19
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	23
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	24
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	24
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	27
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	28
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	30
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 C, Abschnitt 3.1).....	30
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 C).....	30
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 C).....	30
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	30
2.7.3.2 Studienpool	31
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 C)	31
2.7.4.1 Studiendesign und Population	31
2.7.4.2 Verzerrungspotenzial	32
2.7.4.3 Ergebnisse.....	34

2.7.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	34
2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	35
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	38
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	38
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 C).....	39
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 C)	39
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 C).....	39
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 C).....	39
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	40
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 C).....	40
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	40
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	40
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	41
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	41
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	42
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)	42
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	42
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	42
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	42
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	46
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3).....	46
3.2.1	Behandlungsdauer	47
3.2.2	Verbrauch	47
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	47
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	47
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	47

3.2.6	Versorgungsanteile	47
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	48
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	49
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	49
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	49
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	50
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	50
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	51
5	Literatur	53
Anhang A	– Kaplan-Meier-Kurven.....	56
Anhang B	– Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	61
Anhang C	– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	74

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cabozantinib	3
Tabelle 3: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cabozantinib	7
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. BSC.....	8
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC.....	9
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC.....	10
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC.....	13
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC.....	14
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC.....	16
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC	17
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC	18
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC.....	19
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC.....	20
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC	21
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cabozantinib vs. BSC.....	25
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Cabozantinib im Vergleich zu BSC.....	27
Tabelle 18: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	28
Tabelle 19: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	49
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	50
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	50
Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC	61

Tabelle 23: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC 66

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 ; in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC..... 67

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC 69

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie CELESTIAL (3. Datenschnitt: 01.12.2017).....	56
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zu SUEs (ohne Progression der Grunderkrankung [siehe Abschnitt 2.7.4.3.2]) aus der Studie CELESTIAL (3. Datenschnitt: 01.12.2017)	56
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 ; ohne Progression der Grunderkrankung [siehe Abschnitt 2.7.4.3.2]) aus der Studie CELESTIAL (3. Datenschnitt: 01.12.2017).....	57
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zu Abbruch wegen UEs (ohne Progression der Grunderkrankung [siehe Abschnitt 2.7.4.3.2]) aus der Studie CELESTIAL (3. Datenschnitt: 01.12.2017).....	57
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie CELESTIAL (3. Datenschnitt: 01.12.2017)	58
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zu Appetit vermindert (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie CELESTIAL (3. Datenschnitt: 01.12.2017)	58
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zu Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie CELESTIAL (3. Datenschnitt: 01.12.2017).....	58
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zu Fatigue (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie CELESTIAL (3. Datenschnitt: 01.12.2017).....	59
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zu Hypertonie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie CELESTIAL (3. Datenschnitt: 01.12.2017).....	59
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zu palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie CELESTIAL (3. Datenschnitt: 01.12.2017).....	59
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zu Schleimhautentzündung (PT, UEs) aus der Studie CELESTIAL (3. Datenschnitt: 01.12.2017).....	60
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zu Stomatitis (PT, UEs) aus der Studie CELESTIAL (3. Datenschnitt: 01.12.2017).....	60

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsagentur)
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatocellular Carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
HCV	Hepatitis-C-Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TAE	transarterielle Embolisation
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cabozantinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.12.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 C (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cabozantinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.12.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden. Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cabozantinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Best supportive Care (BSC) ^b
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCC: hepatozelluläres Karzinom	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Nutzenbewertung liegt 1 relevante Studie (CELESTIAL) vor. Die Studie CELESTIAL ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem HCC, die bereits eine Therapie mit Sorafenib erhalten hatten, eingeschlossen. Ein kurativer Therapieansatz (z. B. Lebertransplantation, chirurgische Resektion, Radiofrequenzablation) durfte für diese Patientinnen und Patienten nicht mehr infrage kommen. Die Patientinnen und Patienten sollten eine Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Weiterhin wurden nur Patientinnen und Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion, entsprechend Child-Pugh-Stadium A eingeschlossen.

In die Studie wurden insgesamt 773 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Cabozantinib + BSC (N = 512) oder Placebo + BSC (N = 261) randomisiert zugeteilt.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten erfolgte nach den Vorgaben der Fachinformation. Laut Studienprotokoll waren die Studienärztinnen und Studienärzte angehalten, Patientinnen und Patienten individuell mit unterstützenden Therapien zur Linderung von Symptomen und Komplikationen im Sinne von BSC zu behandeln.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene, sowie für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs als niedrig eingestuft. Für alle weiteren Endpunkte zu Nebenwirkungen, sowie für den Endpunkt Gesundheitszustand, operationalisiert über die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D), ergibt sich für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Cabozantinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu BSC.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der VAS des EQ-5D, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Cabozantinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In dieser Kategorie wurden in der Studie CELESTIAL keine Endpunkte erhoben.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UEs (SUEs) und schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Cabozantinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu BSC.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Cabozantinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu BSC.

Spezifische UEs

- Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Erkrankungen des Nervensystems (Systemorganklasse [SOC]), Appetit vermindert (bevorzugter Begriff [PT]), Diarrhö (PT), Fatigue (PT), Hypertonie (PT) und palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PT):

Für die Endpunkte Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Appetit vermindert (PT), Diarrhö (PT), Fatigue (PT), Hypertonie (PT) und palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PT) (jeweils schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Cabozantinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu BSC.

- UEs: Schleimhautentzündung (PT) und Stomatitis (PT):

Für die Endpunkte Schleimhautentzündung (PT) und Stomatitis (PT) (jeweils UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Cabozantinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu BSC.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Cabozantinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigt sich ein positiver und mehrere negative Effekte für Cabozantinib im Vergleich zu BSC. Ein positiver Effekt ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben. Demgegenüber stehen mehrere negative Effekte maßgeblich in der Kategorie der schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen zum überwiegenden Teil mit dem Ausmaß

erheblich. Zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor. Die negativen Effekte und die fehlenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellen den Vorteil beim Gesamtüberleben nicht gänzlich infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib.

Tabelle 3: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden ^b	Best supportive Care (BSC) ^c	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: In die relevante Studie wurden Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium A und mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium B und / oder einem ECOG-PS > 1 übertragen werden können. c: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCC: hepatozelluläres Karzinom</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden. Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cabozantinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Best supportive Care (BSC) ^b
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCC: hepatozelluläres Karzinom	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Cabozantinib (Stand zum 26.09.2018)
- bibliografische Recherche zu Cabozantinib (letzte Suche am 26.09.2018)
- Suche in Studienregistern zu Cabozantinib (letzte Suche am 26.09.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Cabozantinib (letzte Suche am 18.12.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle 5 aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib vs. BSC

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
XL184-309 (CELESTIAL ^b)	ja	ja	nein
a: Exelixis ist Sponsor der Studie und hat die Zulassungs- und Vermarktungsrechte für Europa an den für das Dossier verantwortlichen pU Ipsen Pharma übertragen. b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. BSC: Best supportive Care; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CELESTIAL	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ histologisch oder zytologisch bestätigtem HCC^b, für die ein kurativer Therapieansatz nicht infrage kommt ▪ Vortherapie mit Sorafenib ▪ Child-Pugh-Stadium A ▪ ECOG-PS 0 oder 1 	Cabozantinib + BSC (N = 512) Placebo + BSC (N = 261)	Screening: ≤ 28 Tage ^c Behandlung: bis kein klinischer Nutzen mehr besteht nach Entscheidung des Arztes, inakzeptable Nebenwirkungen, Entscheidung der Patientin oder des Patienten, Notwendigkeit einer anderen systemischen oder lokalen Krebstherapie Beobachtung ^d : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Beendigung der Studie durch den Sponsor	94 Zentren in 19 Ländern: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Hongkong, Irland, Italien, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Polen, Rumänien, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich 09/2013 – laufend ^e Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 15.06.2016^f ▪ 01.06.2017^f ▪ 01.12.2017^g 	primär: Gesamtüberleben sekundär: Gesundheitszustand, UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Patientinnen und Patienten mit fibrolamellärem Karzinom oder gemischtem hepatozellulärem Cholangiokarzinom waren von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>c: Einwilligung der Patientinnen und Patienten sowie Biopsie zur Bestätigung der HCC-Diagnose konnte ≥ 28 Tage vor der Randomisierung erfolgen.</p> <p>d: Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>e: Einschluss letzte Patientin / letzter Patient: 09/2017</p> <p>f: geplante Interimsanalysen nach ca. 311 bzw. 466 Todesfällen; eine finale Analyse war nach ca. 621 Todesfällen geplant</p> <p>g: letzter Datenschnitt vor Initiierung einer geplanten Open-Label-Phase mit der Option zum Therapiewechsel vom Placebo- in den Cabozantinib-Arm (gemäß Studienprotokoll nach Erreichen statistischer Signifikanz im Gesamtüberleben zu einer der beiden geplanten Interimsanalysen, sowie nach Entscheidung des Sponsors und in Rücksprache mit den Zulassungsbehörden möglich)</p> <p>BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; HCC: hepatozelluläres Karzinom; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Intervention	Vergleich
CELESTIAL	Cabozantinib, 60 mg, 1-mal täglich, oral + BSC Die Patientinnen und Patienten sollten mindestens 2 Stunden vor und 1 Stunde nach der Einnahme keine Nahrung zu sich nehmen.	Cabozantinib-Placebo, 1-mal täglich, oral + BSC
<p>Dosisreduktion und -unterbrechung bei inakzeptabler Toxizität:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. Dosisreduktion: von 60 mg auf 40 mg, 2. Dosisreduktion: von 40 mg auf 20 mg ▪ Therapieabbruch sofern die minimale Dosis von 20 mg nicht toleriert wurde oder bei Dosisunterbrechungen > 6 Wochen^a ▪ Eine Dosisreescalation war unter bestimmten Umständen möglich. 		
<p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 2 systemische Krebs therapie-Regimen (auf mindestens 1 der systemischen Vortherapien muss ein Progress erfolgt sein); zusätzliche systemische Therapien nur in Form von adjuvanter oder lokaler Therapie ▪ Radiotherapie ≥ 4 Wochen (bei Knochenmetastasen ≥ 2 Wochen) vor Randomisierung; Radionuklidtherapie ≥ 6 Wochen vor Randomisierung ▪ größere operative Eingriffe ≥ 2 Monate vor Randomisierung 		
<p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BSC wie klinisch angemessen zur Behandlung aller Symptome und Komplikationen ▪ supportive Behandlung mit z. B. Antiemetika, Antidiarrhoika (beides auch prophylaktisch), Analgetika (keine nicht steroidalen entzündungshemmenden Arzneimittel), Antibiotika, G-CSF, Transfusionen, Hormonersatztherapien, systemische Steroide (kurzzeitig), Heparin, Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen ▪ antivirale Therapie bei aktiver HBV-Infektion ▪ palliative Radiotherapie von Knochen- oder Haut- / subkutanen Metastasen eingeschränkt (wenn aus medizinischer Sicht notwendig) 		
<p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere systemische oder lokale Krebstherapien ▪ starke Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4 sollen vermieden werden ▪ Arzneimittel, die die Erythropoese stimulieren ▪ orale Antikoagulanzen in therapeutischer Dosierung (z. B. Warfarin, Clopidogrel) 		
<p>a: Wiederaufnahme der Behandlung nach Genehmigung durch den Sponsor möglich BSC: Best supportive Care; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HBV: Hepatitis-B-Virus; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

Die Studie CELESTIAL ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Studie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem HCC, die bereits eine Therapie mit Sorafenib erhalten hatten, eingeschlossen. Ein kurativer Therapieansatz (z. B. Lebertransplantation, chirurgische Resektion, Radiofrequenzablation) durfte für diese Patientinnen und Patienten nicht mehr infrage kommen. Die Patientinnen und Patienten sollten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Weiterhin wurden nur

Patientinnen und Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion, entsprechend Child-Pugh-Stadium A eingeschlossen.

Die Zulassung von Cabozantinib in der vorliegenden Indikation umfasst Patientinnen und Patienten mit HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden. Eine Einschränkung besteht laut Fachinformation für Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium C, bei denen eine Anwendung von Cabozantinib nicht empfohlen wird [3]. Für Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium B liegt keine Einschränkung vor. Die Studienpopulation deckt somit hinsichtlich des Erkrankungsstadiums das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium B übertragen werden können.

In die Studie wurden insgesamt 773 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Cabozantinib + BSC (N = 512) oder Placebo + BSC (N = 261) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ätiologie der Erkrankung zu Studienbeginn (Hepatitis-B-Virus [HBV] mit oder ohne Hepatitis-C-Virus [HCV], HCV [ohne HBV], andere), geografischer Region (Asien, andere) und extrahepatischer Ausbreitung der Erkrankung und/oder makrovaskuläre Invasion zu Studienbeginn (Ja, Nein).

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten erfolgte nach dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema und entsprach den Vorgaben der Fachinformation [3]. Gemäß der Fachinformation soll die Dosis der Studienmedikation bei inakzeptabler Toxizität reduziert werden. Eine Dosisreduktion aufgrund unerwünschter Ereignisse (UEs) war bei 326 (64 %) bzw. 34 (13 %) der Patientinnen und Patienten im Cabozantinib + BSC- bzw. Placebo + BSC-Arm notwendig. Laut Studienprotokoll waren die Studienärztinnen und Studienärzte angehalten, Patientinnen und Patienten individuell mit unterstützenden Therapien zur Linderung von Symptomen und Komplikationen im Sinne von BSC zu behandeln. Dies sollte insbesondere Schmerztherapie, Maßnahmen bei Leberdekomensation, zur Behandlung von Infektionen, zur Unterstützung der Ernährung, zur psychologischen Unterstützung und zur Behandlung von Anämie beinhalten.

Die Behandlung mit der Studienmedikation konnte über den Progress hinaus erfolgen, solange bis kein klinischer Nutzen mehr bestand nach Entscheidung des Arztes oder eines der weiteren Kriterien für den Therapieabbruch zutraf: inakzeptable Nebenwirkungen, Entscheidung der Patientin oder des Patienten, Notwendigkeit einer anderen systemischen oder lokalen Krebstherapie.

Nach Abbruch der Studienmedikation konnten andere systemische oder lokale Folgetherapien ohne Einschränkung durchgeführt werden. Eine systemische, nicht radiologische Krebstherapie erhielten 28 % bzw. 33 % der Patientinnen und Patienten im Cabozantinib + BSC- bzw. Placebo + BSC-Arm. Eine lokal lebergerichtete, nicht radiologische Krebstherapie erhielten 3,7 % bzw. 5,4 % der Patientinnen und Patienten im Cabozantinib + BSC- bzw. im Placebo + BSC-Arm.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesundheitszustand und UEs.

Datenschnitte

Der pU legt in dem vorliegenden Dossier insgesamt 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt: 15.06.2016 (1. Interimsanalyse)
- 2. Datenschnitt: 01.06.2017 (2. Interimsanalyse)
- 3. Datenschnitt: 01.12.2017 (Zusatzanalyse)

Die Studie CELESTIAL ist aktuell noch laufend. Gemäß Studienprotokoll waren für den primären Endpunkt Gesamtüberleben 2 Interimsanalysen nach ca. 311 bzw. 466 Todesfällen, sowie eine finale Analyse nach 621 Todesfällen geplant. Die geplanten Interimsanalysen entsprechen dem 1. und 2. Datenschnitt. Im Studienprotokoll war zusätzlich die Option einer Open-Label-Phase mit der Möglichkeit zum Therapiewechsel vom Placebo + BSC- in den Cabozantinib + BSC-Arm (Cross-over) festgehalten. Diese Option war lediglich nach Erreichen statistischer Signifikanz im Gesamtüberleben zu einer der beiden geplanten Interimsanalysen, sowie nach Entscheidung des Sponsors und in Rücksprache mit den Zulassungsbehörden möglich. Die statistische Signifikanz beim Gesamtüberleben zum Vorteil von Cabozantinib wurde mit dem 2. Datenschnitt vom 01.06.2017 erreicht. Nach dem 01.12.2017 wurde die Studie entblindet und die Patientinnen und Patienten im Placeboarm erhielten die Möglichkeit zum Cross-over. Somit handelt es sich bei dem vom pU vorgelegten 3. Datenschnitt um den letzten Datenschnitt vor Initiierung der oben beschriebenen Open-Label-Phase mit Möglichkeit zum Cross-over vom Placebo + BSC- in den Cabozantinib + BSC-Arm. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts war die Randomisierung noch nicht abgeschlossen, erst im September 2017 wurde die geplante Fallzahl der Studie erreicht. Deswegen sind zum 3. Datenschnitt noch 66 Patientinnen und Patienten hinzugekommen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der 3. Datenschnitt zum 01.12.2017 herangezogen. Zu diesem Datenschnitt liegen für alle eingeschlossenen Endpunkte Auswertungen vor. Dies weicht vom Vorgehen des pU insoweit ab, als dass dieser den 2. und den 3. Datenschnitt gemeinsam heranzieht. Ergebnisse zum 1. Datenschnitt legt der pU für den Endpunkt Gesamtüberleben als Sensitivitätsanalyse vor.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich:
 Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
CELESTIAL	
Mortalität	
Gesamtüberleben	alle 8 Wochen bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Beenden der Studie durch den Sponsor
Morbidität	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis Woche 8 nach Progress der Erkrankung oder bis zum Behandlungsabbruch
gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach Abbruch der Behandlung
BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Nur der Endpunkt Gesamtüberleben sollte in der Studie CELESTIAL bis zum Ende der Studienteilnahme erhoben werden. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Morbidität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt. Der Gesundheitszustand, erhoben über die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D), sollte lediglich bis Woche 8 nach Progress der Erkrankung oder bis zum Behandlungsabbruch erhoben werden. Endpunkte zu Nebenwirkungen sollten lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben werden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Charakteristika Kategorie	Cabozantinib + BSC	Placebo + BSC
CELESTIAL	N ^a = 512	N ^a = 261
Alter [Jahre], Median [Min; Max]	64 [22; 86]	64 [24; 86]
Geschlecht [w / m], %	19 / 81	17 / 83
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)		
weiß	286 (56)	141 (54)
schwarz oder afro-amerikanisch	9 (2)	11 (4)
asiatisch	169 (33)	90 (34)
amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0 (0)	1 (0)
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohner	4 (1)	0 (0)
mehrere	0 (0)	1 (0)
andere	6 (1)	1 (0)
nicht berichtet	38 (7)	16 (6)
geografische Region, n (%)		
Australien / Neuseeland	18 (4)	13 (5)
Asien	124 (24)	66 (25)
Europa	255 (50)	119 (46)
Nordamerika (Kanada / USA)	115 (22)	63 (24)
ECOG-PS, n (%)		
0	267 (52)	146 (56)
1	244 (48)	115 (44)
2	1 ^b (0)	0 (0)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], Median [Min; Max]	16,9 [0,2; 263,0]	16,3 [0,4; 208,8]
Child-Pugh-Stadium, n (%)		
A (Score 5–6)	502 (98)	258 (99)
B (Score 7–9)	9 (2)	3 (1)
fehlend	1 (0)	0 (0)
Ausbreitung der Erkrankung zu Studienbeginn ^e , n (%)		
Pfortader-Invasion	108 (21)	69 (26)
Gallengang-Invasion	10 (2)	15 (6)
makrovaskuläre Invasion	143 (28)	85 (33)
extrahepatische Ausbreitung	396 (77)	197 (75)
andere	5 (1)	2 (1)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie	Cabozantinib + BSC	Placebo + BSC
Charakteristika		
Kategorie		
CELESTIAL	N ^a = 512	N ^a = 261
Anzahl an vorhergehenden systemischen, nicht radiologischen Krebstherapie-Regimen für fortgeschrittenes HCC, n (%)		
0	3 ^d (1)	0 (0)
1	357 (70)	191 (73)
2	147 (29)	69 (26)
≥ 3 ^e	2 (0)	1 (0)
Ätiologie der Erkrankung ^e , n (%)		
Hepatitis B (ohne Hepatitis C)	177 (35)	95 (36)
Hepatitis C (ohne Hepatitis B)	118 (23)	57 (22)
Hepatitis B und C	9 (2)	4 (2)
Alkoholismus	121 (24)	42 (16)
nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH)	54 (11)	26 (10)
andere	107 (21)	66 (25)
Therapieabbruch, n (%)	464 (91) ^f	248 (95) ^f
Studienabbruch, n (%)	383 (75) ^g	202 (77) ^g
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: Patientin oder Patient hatte einen ECOG-PS von 1 zum Zeitpunkt des Screenings c: Berücksichtigung in mehr als einer Kategorie möglich d: Diese 3 Patientinnen und / oder Patienten hatten eine systemische Therapie nur adjuvant erhalten. e: Diese Patientinnen bzw. Patienten haben mehrere Krebstherapie-Regimen mit Sorafenib und / oder Sorafenib in Kombination mit anderen Wirkstoffen erhalten. f: Der häufigste Grund für den Therapieabbruch in beiden Studienarmen war die Krankheitsprogression (Cabozantinib-Arm 49 %, Vergleichsarm 69 %). g: Der häufigste Grund für den Studienabbruch in beiden Studienarmen war das Versterben der Patientinnen und Patienten (Cabozantinib-Arm 74 %, Vergleichsarm 75 %). BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; HCC: hepatozelluläres Karzinom; m: männlich; Min: Minimum; Max: Maximum; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den beiden Behandlungsarmen sind weitgehend vergleichbar. Die Teilnehmenden wiesen ein medianes Alter von 64 Jahren auf und waren zu etwas über 80 % männlich. Etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten (ca. 53 %) hatte einen ECOG-PS von 0 zum Zeitpunkt des Studienbeginns, wobei Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 1 von der Studie ausgeschlossen waren. Entsprechend der Einschlusskriterien befanden sich über 98 % der Teilnehmenden im Child-Pugh-Stadium A. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten (ca. 77 %) wies zu Studienbeginn eine extrahepatische Ausbreitung der Erkrankung auf. Der

Großteil der Teilnehmenden (ca. 71 %) hatte zuvor 1 und ca. 28 % 2 systemische, nicht radiologische Krebstherapie-Regimen für fortgeschrittenes HCC erhalten, wobei alle Patientinnen und Patienten mit Sorafenib vorbehandelt waren.

Die Anzahl der Therapieabbrüche (ca. 92 %) und Studienabbrüche (ca. 76 %) ist zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Therapieabbrüche erfolgten meist aufgrund einer Krankheitsprogression, während der häufigste Grund für einen Studienabbruch das Versterben der Patientinnen und Patienten war.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Cabozantinib + BSC	Placebo + BSC
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
CELESTIAL	N = 509	N = 261
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	3,94 [0,3; 43,3]	2,20 [0,4; 27,7]
Mittelwert (SD)	6,19 (6,19)	3,76 (3,61)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben	k. A.	k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben	
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus		

Die mediane Behandlungsdauer war im Cabozantinib + BSC-Arm mit 3,94 Monaten fast doppelt so lange wie im Placebo + BSC-Arm mit 2,20 Monaten. Angaben zur Beobachtungsdauer liegen für keinen der Endpunkte vor. Der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sollte jedoch nur bis Woche 8 nach Progress der Erkrankung oder bis zum Behandlungsende und Nebenwirkungen nur bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben werden. Daraus lässt sich schließen, dass für den Endpunkt Gesundheitszustand, sowie die Endpunkte zu Nebenwirkungen die Beobachtungsdauer im Cabozantinib + BSC-Arm deutlich länger war als im Placebo + BSC-Arm.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
CELESTIAL	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie CELESTIAL wird als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollen folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 C) weitere Endpunkte zur Morbidität heranzieht und spezifische UEs nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert für alle Endpunkte auf dem 3. Datenschnitt, während der pU für alle Endpunkte den 2. und 3. Datenschnitt gemeinsam betrachtet (siehe Abschnitt 2.3.2).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Endpunkte						
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^a	Abbruch wegen UEs ^a	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ^a	Spezifische UEs ^b
CELESTIAL	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja

a: ohne Progress der Grunderkrankung (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)
 b: Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Erkrankungen des Nervensystems (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3), Appetit vermindert (PT, CTCAE-Grad ≥ 3), Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3), Fatigue (PT, CTCAE-Grad ≥ 3), Hypertonie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3), palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (PT, CTCAE-Grad ≥ 3), Schleimhautentzündung (PT, UEs) und Stomatitis (PT, UEs).
 c: Endpunkt nicht erhoben

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienebene	Endpunkte						
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^a	Abbruch wegen UEs ^a	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ^a	Spezifische UEs ^b
CELESTIAL	N	N	H ^c	– ^d	H ^e	N	H ^e	H ^e

a: ohne Progress der Grunderkrankung (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)
b: Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Erkrankungen des Nervensystems (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3), Appetit vermindert (PT, CTCAE-Grad ≥ 3), Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3), Fatigue (PT, CTCAE-Grad ≥ 3), Hypertonie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3), palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (PT, CTCAE-Grad ≥ 3), Schleimhautentzündung (PT, UEs) und Stomatitis (PT, UEs).
c: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden; im Studienverlauf stark sinkender Rücklauf von Fragebogen, der sich zwischen den Behandlungsarmen unterscheidet
d: Endpunkt nicht erhoben
e: hoher Anteil potenziell informativer Zensurierung
BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions 5 Levels; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial für das Ergebnis zu dem Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für die Ergebnisse zu dem Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die VAS des EQ-5D, wird abweichend vom pU das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Grund dafür ist, dass in die Auswertung ein relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten (> 10 %) nicht eingegangen ist, sowie ein im Verlauf der Studie stark sinkender Rücklauf von Fragebogen, der sich zwischen den beiden Behandlungsarmen unterscheidet (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird bis auf den Endpunkt Abbruch wegen UEs das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Grund dafür ist eine potenziell informative Zensurierung (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu UEs insgesamt als niedrig, ohne die einzelnen Endpunkte getrennt voneinander zu betrachten.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Cabozantinib + BSC mit Placebo + BSC bei Patientinnen und Patienten mit HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene

Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang A dargestellt. Eine Auflistung der häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbruch wegen UEs ist in Anhang B dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cabozantinib + BSC		Placebo + BSC		Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC HR [95 %-KI]; p-Wert ^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 (%)	
CELESTIAL					
Mortalität					
Gesamtüberleben	512	10,3 [9,1; 11,6] 381 (74,4 ^b)	261	8,2 [6,9; 9,6] 197 (75,5 ^b)	0,78 [0,66; 0,93]; 0,006
Nebenwirkungen					
UEs ^c (ergänzend dargestellt)	509	k. A.	261	k. A.	–
SUEs ^c	509	10,8 [6,9; 13,3] 230 (45,2 ^b)	261	10,5 [6,9; 27,9] 86 (33,0 ^b)	1,31 [1,02; 1,69]; 0,035
schwere UEs ^c (CTCAE-Grad ≥ 3)	509	1,0 [1,0; 1,1] 428 (84,1 ^b)	261	4,1 [3,7; 5,6] 132 (50,6 ^b)	2,60 [2,13; 3,18]; < 0,001
Abbruch wegen UEs ^c	509	19,7 [13,5; n. b.] 176 (34,6 ^b)	261	n. e. [12,6; n. b.] 46 (17,6 ^b)	1,64 [1,18; 2,28]; 0,003
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)	509	n. e. 46 (9,0)	261	n. e. 5 (1,9)	4,10 [1,62; 10,37]; 0,001
Appetit vermindert (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	509	n. e. 29 (5,7)	261	n. e. 2 (0,8)	5,75 [1,36; 24,27]; 0,007
Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	509	n. e. 49 (9,6)	261	n. e. [15,4; n. b.] 4 (1,5)	5,34 [1,92; 14,86]; < 0,001
Fatigue (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	509	n. e. 56 (11,0 ^b)	261	n. e. 10 (3,8)	2,66 [1,35; 5,24]; 0,003
Hypertonie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	509	n. e. [21,9; n. b.] 81 (15,9 ^b)	261	n. e. 5 (1,9)	8,31 [3,36; 20,54]; < 0,001
palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)	509	n. e. 85 (16,7 ^b)	261	n. e. 0 (0)	n. b.; < 0,001
Schleimhautentzündung (PT, UEs)	509	n. e. 70 (13,8 ^b)	261	n. e. 5 (1,9)	7,40 [2,98; 18,35]; < 0,001
Stomatitis (PT, UEs)	509	n. e. 70 (13,8 ^b)	261	n. e. 5 (1,9)	7,34 [2,96; 18,21]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

<p>a: HR, KI: stratifiziertes Cox-Regressionsmodell; p-Wert: stratifizierter log-Rank Test; Stratifizierungsfaktoren: Ätiologie der Erkrankung (HBV [mit oder ohne HCV], HCV [ohne HBV], Andere), geografische Region (Asien, Andere) und extrahepatische Ausbreitung der Erkrankung und / oder makrovaskuläre Invasion (Ja, Nein)</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: ohne Progress der Grunderkrankung (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis vs.: versus</p>
--

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Cabozantinib + BSC			Placebo + BSC			Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC
	Endpunktkategorie	N ^a	Werte	Änderung	N ^a	Werte	
Endpunkt		Studienbeginn	Studienende		Studienbeginn	Studienende	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
		MW (SD)	MW (SE) ^b		MW (SD)	MW (SE) ^b	
CELESTIAL							
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c	447	k. A. ^d	-7,35 (1,37)	242	k. A. ^d	-2,77 (1,52)	-4,59 [k. A.]; < 0,001 Hedges' g ^e : -0,26 [-0,41; -0,10]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben						
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden.</p> <p>b: MMRM stratifiziert nach den Faktoren Ätiologie der Erkrankung (HBV [mit oder ohne HCV], HCV [ohne HBV], Andere), geografische Region (Asien, Andere) und extrahepatische Ausbreitung der Erkrankung und / oder makrovaskuläre Invasion (Ja, Nein) (siehe Abschnitt 2.7.4.3.1)</p> <p>c: negative Werte bedeuten eine Verschlechterung des Gesundheitszustands</p> <p>d: Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vom 01.06.2017 lagen für die bis zu diesem Zeitpunkt randomisierten Patientinnen und Patienten folgende Werte zu Studienbeginn vor: 73,53 (18,9) im Cabozantinib-Arm und 76,15 (16,22) im Vergleichsarm.</p> <p>e: Effektschätzung für das Hedges' g: Quotient aus Mittelwertdifferenz und der gepoolten Standardabweichung aus beiden Behandlungsarmen zum Ausgangswert (siehe Abschnitt 2.7.4.3.1)</p> <p>BSC: Best supportive Care; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für alle anderen Endpunkte zu Nebenwirkungen, sowie den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Cabozantinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu BSC.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der VAS des EQ-5D, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Cabozantinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In dieser Kategorie wurden in der Studie CELESTIAL keine Endpunkte erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs

Für SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Cabozantinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu BSC.

Dies weicht von der Einschätzung des pU insoweit ab, als dass dieser einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ableitet.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Cabozantinib + BSC im Vergleich zu

Placebo + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu BSC.

Dies weicht von der Einschätzung des pU insoweit ab, als dass dieser einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ableitet.

Abbruch wegen UEs

Für Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Cabozantinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu BSC.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Spezifische UEs

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Erkrankungen des Nervensystems (Systemorganklasse [SOC]), Appetit vermindert (bevorzugter Begriff [PT]), Diarrhö (PT), Fatigue (PT), Hypertonie (PT) und palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom (PT):

Für die Endpunkte Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Appetit vermindert (PT), Diarrhö (PT), Fatigue (PT), Hypertonie (PT) und palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom (PT) (jeweils schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Cabozantinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu BSC.

UEs: Schleimhautentzündung (PT) und Stomatitis (PT)

Für die Endpunkte Schleimhautentzündung (PT) und Stomatitis (PT) (jeweils UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Cabozantinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Cabozantinib im Vergleich zu BSC.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der spezifische UEs nicht für die Bewertung heranzieht.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre; 65 bis < 75 Jahre; 75 bis < 85 Jahre; ≥ 85 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- geografische Region (Asien [ohne Japan]; Europa / Australien / Neuseeland; Nordamerika [Kanada / USA]; Andere)
- extrahepatische Ausbreitung der Erkrankung und / oder makrovaskuläre Invasion zu Studienbeginn (ja; nein)

Die oben genannten Merkmale waren für den Endpunkt Gesamtüberleben prädefiniert.

Subgruppenanalysen liegen für alle Endpunkte bis auf den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und die Endpunkte zu spezifischen UEs vor.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergeben sich keine Effektmodifikationen für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [4].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs gehen die meisten Ereignisse auf schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zurück, daher wird der Endpunkt der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Bei den spezifischen UEs Schleimhautentzündung und Stomatitis war die Mehrheit der aufgetretenen UEs jeweils nicht schwerwiegend / nicht schwer, daher werden diese spezifischen UEs der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cabozantinib vs. BSC

Endpunktkategorie Endpunkt	Cabozantinib vs. BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW der Änderung seit Studienbeginn bis Studienende Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: 10,3 vs. 8,2 Monate HR: 0,78 [0,66; 0,93] p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI ₀ < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	MW: -7,35 vs. -2,77 MD: -4,59 [k. A.] p < 0,001 Hedges' g: -0,26 [-0,41; -0,10] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben		
Nebenwirkungen		
SUEs	Median: 10,8 vs. 10,5 Monate HR: 1,31 [1,02; 1,69] HR: 0,76 [0,59; 0,98] ^d p = 0,035 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
schwere UEs (CTCAE- Grad ≥ 3)	Median: 1,0 vs. 4,1 Monate HR: 2,60 [2,13; 3,18] HR: 0,38 [0,31; 0,47] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	Median: 19,7 vs. n. e. Monate HR: 1,64 [1,18; 2,28] HR: 0,61 [0,44; 0,85] ^d p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Nervensystems (CTCAE- Grad ≥ 3)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 4,10 [1,62; 10,37] HR: 0,24 [0,10; 0,62] ^d p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cabozantinib vs. BSC
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Cabozantinib vs. BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MW der Änderung seit Studienbeginn bis Studienende Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Appetit vermindert (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 5,75 [1,36; 24,27] HR: 0,17 [0,04; 0,74] ^d p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 5,34 [1,92; 14,86] HR: 0,19 [0,07; 0,52] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Fatigue (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,66 [1,35; 5,24] HR: 0,38 [0,19; 0,74] ^d p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Hypertonie (CTCAE- Grad ≥ 3)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 8,31 [3,36; 20,54] HR: 0,12 [0,05; 0,30] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: n. e. vs. n. e. HR: n. b. ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Schleimhautentzündung	Median: n. e. vs. n. e. HR: 7,40 [2,98; 18,35] HR: 0,14 [0,05; 0,34] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Stomatitis	Median: n. e. vs. n. e. HR: 7,34 [2,96; 18,21] HR: 0,14 [0,05; 0,34] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cabozantinib vs. BSC
(Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e: Im Vergleichsarm sind keine Ereignisse aufgetreten, sodass das Hazard Ratio (HR) nicht berechnet werden kann. In der vorliegenden Situation wird ausschließlich zur Ausmaßbestimmung als Annäherung das relative Risiko (RR) asymptotisch selbst berechnet: 87,85 [5,47; 1410,22]; umgedrehte Effektrichtung: RR: 0,01 [0,00; 0,18] (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Cabozantinib im Vergleich zu BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	<p>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Abbruch wegen UEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ spezifische UEs, darunter Erkrankungen des Nervensystems (CTCAE-Grad ≥ 3), Appetit vermindert (CTCAE-Grad ≥ 3), Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3), Fatigue (CTCAE-Grad ≥ 3), Hypertonie (CTCAE-Grad ≥ 3) und palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (CTCAE-Grad ≥ 3): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich <p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ spezifische UEs, darunter Schleimhautentzündung und Stomatitis: jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Endpunkte aus dieser Kategorie wurden nicht erhoben</p>	
<p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

In der Gesamtschau zeigt sich ein positiver und mehrere negative Effekte für Cabozantinib im Vergleich zu BSC. Ein positiver Effekt ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben. Demgegenüber stehen mehrere negative Effekte maßgeblich in der Kategorie der schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen zum überwiegenden Teil mit dem Ausmaß erheblich. Zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor. Die negativen Effekte und die fehlenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellen den Vorteil beim Gesamtüberleben nicht gänzlich infrage, führen jedoch zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden ^b	Best supportive Care (BSC) ^c	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: In die relevante Studie wurden Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium A und mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium B und / oder einem ECOG-PS > 1 übertragen werden können (siehe Abschnitt 2.3.2). c: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCC: hepatozelluläres Karzinom</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der insgesamt einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY et al.
Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2018; 379(1): 54-63.

Exelixis. A study of cabozantinib (XL184) vs placebo in subjects with hepatocellular carcinoma who have received prior sorafenib (CELESTIAL): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.10.2017 [Zugriff: 21.12.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01908426>.

Exelixis. Eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie der Phase 3 zu Cabozantinib (XL184) gegenüber Placebo bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom, die vorher Sorafenib erhalten haben [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 5 December 2018 [Zugriff: 21.12.2018]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00005304>.

Exelixis. A phase 3, randomized, double-blind, controlled study of cabozantinib (XL184) vs placebo in subjects with hepatocellular carcinoma who have received prior sorafenib [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 21.12.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001001-91.

Exelixis. A phase 3, randomized, double-blind, controlled study of cabozantinib (XL184) vs placebo in subjects with hepatocellular carcinoma who have received prior sorafenib: study XL184-309; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2016.

Exelixis. A phase 3, randomized, double-blind, controlled study of cabozantinib (XL184) vs placebo in subjects with hepatocellular carcinoma who have received prior sorafenib: study XL184-309; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2016.

Exelixis. A phase 3, randomized, double-blind, controlled study of cabozantinib (XL184) vs placebo in subjects with hepatocellular carcinoma who have received prior sorafenib: study XL184-309; clinical study report addendum [unveröffentlicht]. 2018.

Exelixis. A phase 3, randomized, double-blind, controlled study of cabozantinib (XL184) vs placebo in subjects with hepatocellular carcinoma who have received prior sorafenib: study XL184-309; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

Ipsen Pharma. A phase 3, randomized, double-blind, controlled study of cabozantinib (XL184) vs placebo in subjects with hepatocellular carcinoma who have received prior sorafenib: study XL184-309; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 C, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt im vorliegenden Anwendungsgebiet BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. Unter BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Damit schließt sich der pU der Festlegung des G-BA an.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 C)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib als Monotherapie für die Behandlung des HCC bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von RCTs.

Die vom pU angeführten Ein- und Ausschlusskriterien sind geeignet relevante Studien zu identifizieren. Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 C)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Hierbei wurden keine weiteren relevanten Studien identifiziert.

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib für die Behandlung des HCC bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC umfasst die Studie CELESTIAL.

Die Studie CELESTIAL ist für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung geeignet und wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 C)

2.7.4.1 Studiendesign und Population

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika für die Bewertung befindet sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.2.5.1 und 4.2.5.2).

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, in Modul 4 C Anhang 4-E detaillierte Informationen zu Studienziel, Methodik und Studienresultaten gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements tabellarisch darzustellen und den Patientenfluss der Studie gemäß CONSORT-Flowchart abzubilden.

Das Design der Studie CELESTIAL ist weitgehend hinreichend beschrieben. Allerdings fehlen Angaben zum Studienverlauf, wie zur Behandlungsdauer oder der Beobachtungsdauer. Diese Angaben werden, soweit vorhanden, den weiteren Studienunterlagen entnommen und in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt (siehe Tabelle 10). Eine detaillierte Beschreibung der Studie, sowie der verfügbaren Datenschnitte findet sich in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Population

Der pU benennt Merkmale anhand derer er die Patientinnen und Patienten der Studienpopulation charakterisiert. Diese werden nicht vollständig in der vorliegenden Nutzenbewertung wiedergegeben. Für die Beschreibung der Population sind Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, geografische Region, ECOG-PS, Child-Pugh-Stadium, Ausbreitung der Erkrankung zu Studienbeginn, Ätiologie der Erkrankung und Anzahl an vorhergehenden systemischen, nicht radiologischen Krebstherapie-Regimen für fortgeschrittenes HCC ausreichend. Zusätzlich werden Angaben zur Krankheitsdauer, sowie der Anzahl der Therapie- und Studienabbrecher dargestellt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU deckt die Studienpopulation der CELESTIAL-Studie die für die Fragestellung relevante Patientenpopulation vollständig ab. Der pU gibt an, dass bis auf 3 Patientinnen und Patienten im Cabozantinib + BSC-Arm alle Patientinnen und Patienten der CELESTIAL-Studie die ihnen gemäß Randomisierung zugeordnete Studienmedikation in der in Deutschland gemäß Fachinformation vorgesehenen Dosierung und Verabreichungsform erhalten haben, wobei Dosisreduktionen möglich waren. Weiter führt der pU aus, dass die präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien, die Charakteristika der Interventionen sowie der Studienpopulation in der CELESTIAL-Studie für eine gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er nennt die untersuchten

Aspekte zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 C (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu der Studie CELESTIAL, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 C (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene, sowie für die Ergebnisse zu dem Endpunkt Gesamtüberleben ist für die vorliegende Nutzenbewertung vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Die Bewertung mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird geteilt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu dem Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) als niedrig. Diese Einschätzung wird nicht geteilt. Bei der Bewertung der Ergebnisse für diesen Endpunkt ist unter dem Aspekt „Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips“ nicht berücksichtigt, dass in die Auswertungen für diesen Endpunkt relevante Anteile von Patientinnen und Patienten gar nicht eingegangen sind (> 10 %). Darüber hinaus, war für diesen Endpunkt lediglich eine Erhebung bis 8 Wochen nach Krankheitsprogression bzw. bis Therapieabbruch geplant. Die vom pU angegebenen Rücklaufquoten beziehen sich nicht auf alle zu dem jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befindlichen Patientinnen und Patienten, sondern lediglich auf die Patientinnen und Patienten unter Behandlung. Bezogen auf alle Patientinnen und Patienten, die sich zu dem jeweiligen Zeitpunkt in der Studie befinden, zeigt sich eine frühzeitig stark sinkende Rücklaufquote und zwischen den Therapiearmen zunehmend unterschiedliche Anteile an unvollständig beobachteten Patientinnen und Patienten. Abweichend vom pU wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse dieses Endpunkts als hoch verzerrt eingestuft.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse als niedrig, gibt jedoch keine separate Bewertung für einzelne UE-Endpunkte an. Somit bleibt unklar, ob es sich hierbei um eine gemeinsame Bewertung aller Endpunkte zu den Nebenwirkungen handelt, oder für einzelne Endpunkte keine Bewertung des Verzerrungspotenzials durchgeführt wurde. Für die Ergebnisse zu dem Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und spezifische UEs wird das Verzerrungspotenzial jedoch als hoch eingestuft.

Die Endpunkte zu den Nebenwirkungen werden lediglich bis 30 Tage nach Abbruch der Behandlung erhoben, wobei die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts vom 01.12.2017 im Cabozantinib + BSC-Arm fast doppelt so lang war wie im Placebo + BSC-Arm (3,94 vs. 2,20 Monate). Bei den 91 % bzw. 95 % der Patientinnen und Patienten, die die Behandlung mit Cabozantinib + BSC bzw. mit Placebo + BSC abgebrochen haben, war der Grund überwiegend eine Progression der Erkrankung. Diese trat bereits sehr früh im Studienverlauf auf und darüber hinaus früher im Placebo + BSC- als im

Cabozantinib + BSC-Arm. Dieser Abbruchgrund ist potenziell informativ für das Auftreten von UEs. Damit ist eine informative Zensierung in einem deutlichen Umfang möglich. Die Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells, dass es sich bei den Zensierungen um nicht informative Zensierungen handelt, ist potenziell verletzt. Aufgrund der potenziell informativen Zensierung wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und der Endpunkte zu spezifischen UEs als hoch eingestuft.

2.7.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 C (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) gibt der pU an ein stratifiziertes Modell verwendet zu haben, bei dem es sich vermutlich um ein gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) handelt mit Ausgangswert, Behandlungsgruppe, Visite und Stratifikationsfaktoren der Randomisierung als unabhängigen Variablen. Der pU macht keine Angaben im Modul 4 C (Abschnitt 4.3.1.3.1.4) zur Methodik der in den Ergebnistabellen dargestellten gepoolten Standardabweichung und der standardisierten Mittelwertdifferenz. Aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass es sich hierbei um die gepoolte Standardabweichung aus beiden Behandlungsarmen zum Ausgangswert handelt und bei der standardisierten Mittelwertdifferenz um den Quotienten aus Mittelwertdifferenz und dieser gepoolten Standardabweichung. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird diese standardisierte Mittelwertdifferenz als Schätzung für das bei der Relevanzbewertung verwendete Hedges' g herangezogen.

Metaanalysen

Da im Dossier nur 1 Studie identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet. Das ist nachvollziehbar.

Sensitivitätsanalysen

Bei den in Modul 4 C (Abschnitt 4.2.5.4) vom pU als Sensitivitätsanalysen beschriebenen Auswertungen handelt es sich nicht um methodische Faktoren, sondern lediglich um Auswertungen zu anderen Datenschnitten (1. Datenschnitt: 15.06.2016 und 3. Datenschnitt: 01.12.2017) als den, den der pU in diesem Kapitel angibt primär heranzuziehen (2. Datenschnitt: 01.06.2017). Die Auswertung basierend auf dem 3. Datenschnitt vom 01.12.2017 wird in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.3.2). Der pU selber zieht neben dem 2. auch den 3. Datenschnitt heran. Für den Endpunkt Gesamtüberleben gibt der pU an eine Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des Einflusses von systemischer oder lokaler nicht protokollkonformer Therapie durchzuführen ohne jedoch Ergebnisse hierzu vorzulegen. Diese Sensitivitätsanalyse ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie CELESTIAL war das Gesamtüberleben operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache.

Morbidität

- progressionsfreies Überleben (PFS): nicht eingeschlossen

Der Endpunkt PFS war in der Studie CELESTIAL operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod jedweder Ursache, je nachdem was zuerst auftrat. Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgte mithilfe bildgebender Verfahren adaptiert nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien Version 1.1 [5].

Der pU schätzt das PFS aufgrund der aus der Krankheitsprogression entstehenden körperlichen und psychosozialen Belastungen als patientenrelevant ein. Er beschreibt, dass eine Progression weitere Interventionen erforderlich machen kann, krankheits- als auch behandlungsassoziierte Symptome verstärken kann und eine direkt spürbare Belastung für die Patientinnen und Patienten darstelle. Die Angst vor einer Progression des Tumors sei eine starke Belastung für die Patientinnen und Patienten [6]. Unabhängig von der Art der Messung, spüre die Patientin oder der Patient die direkten Folgen eines Krankheitsprogresses. Der pU führt weiter aus, dass auch die European Medicines Agency (EMA) das PFS als patientenrelevanten Endpunkt anerkenne [7,8].

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt. Die Beurteilung der Progression für den Endpunkt PFS beruht ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und nicht auf einer von den Patientinnen und Patienten wahrnehmbaren Symptomatik. Aus dieser Operationalisierung ergibt sich keine Patientenrelevanz für den Endpunkt PFS. Auch die Berücksichtigung des PFS durch die EMA, ist kein Nachweis für die Patientenrelevanz dieses Endpunkts.

Zusammenfassend wird das PFS in der vorliegenden Operationalisierung daher nicht als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen.

- Gesamtansprechen: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtansprechen war in der Studie CELESTIAL operationalisiert über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem bestätigten vollständigen Ansprechen oder einem bestätigten partiellen Ansprechen entsprechend der oben genannten RECIST-Kriterien. Ein bestätigtes Ansprechen lag vor, wenn das Ergebnis nach ≥ 28 Tagen erneut bestätigt wurde.

Der pU gibt an, dass eine Kontrolle der Progression wichtig sei insbesondere, wenn lebenswichtige Organe durch den Tumor betroffen seien. Die Patientenrelevanz des Endpunkts

sei dadurch gegeben, dass für das Gesamtansprechen ein direkter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben und der Lebensqualität gezeigt worden sei. Hierzu führt der pU 2 Publikationen an [9,10].

Der Endpunkt Gesamtansprechen wird in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen. Zur fehlenden Patientenrelevanz dieses Endpunktes gelten grundsätzlich die zum PFS aufgeführten Argumente.

Die Ausführungen des pU beschreiben das Gesamtansprechen als Surrogat für Gesamtüberleben und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das Gesamtüberleben wurde in der Studie CELESTIAL jedoch als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die vom pU genannte Quelle zum Zusammenhang von Gesamtansprechen und gesundheitsbezogener Lebensqualität ist nicht geeignet, die Validität des Gesamtansprechens als Surrogat für diesen Endpunkt zu belegen. Beispielsweise wurden Patientinnen und Patienten mit HCC in dieser Quelle nicht untersucht [10].

- Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D): eingeschlossen

In der Studie CELESTIAL wurde der Gesundheitszustand über den EQ-5D anhand einer VAS von 0 bis 100 erhoben, auf welcher die Patientin bzw. der Patient die Frage hinsichtlich ihres bzw. seines Gesundheitszustands zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei steht 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Der pU legt im Dossier für die EQ-5D VAS MMRM-Auswertungen vor, die gemäß Studienprotokoll a priori geplant waren (siehe Abschnitt 2.7.4.3.1). Weiterhin legt der pU Ereigniszeitanalysen zu Patientinnen und Patienten mit einer definitiven Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte auf der VAS gegenüber dem Ausgangswert vor, zeigt jedoch die Validität dieser Responsekriterien nicht.

Für die Nutzenbewertung werden die MMRM-Auswertungen herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CELESTIAL nicht erhoben.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs sollte daher lediglich ergänzend dargestellt werden, jedoch liegen keine Ergebnisse vor.

- SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs: eingeschlossen

In der Studie CELESTIAL wurden UEs bis zu 30 Tage nach Ende bzw. Abbruch der Behandlung beobachtet. Der pU legt in Modul 4 C für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs sowohl auf der Ebene der Gesamtraten als auch auf den Ebenen SOC und PT des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Ereigniszeitanalysen vor. Der pU gibt an, Ereignisse, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen, von der Auswertung auszuschließen und legt im Dossier für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen Auswertungen ohne Berücksichtigung der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) vor.

Diese Auswertungen zu SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Aus dem Dossier des pU geht hervor, dass es sich bei dem Großteil der unter der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) erfassten Ereignisse um die Grunderkrankung oder Metastasierung handelt.

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Erkrankungen des Nervensystems (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)
- Appetit vermindert (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)
- Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)
- Fatigue (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)
- Hypertonie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)
- palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)
- Schleimhautentzündung (PT, UEs)
- Stomatitis (PT, UEs)

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und daraus folgenden Beobachtungszeiten zwischen den beiden Studienarmen (siehe Tabelle 10) werden für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen betrachtet.

Bei dem spezifischen UE palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) sind im Placebo + BSC-Arm keine Ereignisse aufgetreten, sodass das Hazard Ratio nicht berechnet werden kann. Für die Ausmaßbestimmung wird annäherungsweise das relative Risiko (RR) herangezogen. Es ergibt sich ein großer Effekt, der zu einer Einstufung als höherer

Schaden mit dem Ausmaß erheblich führt (Cabozantinib + BSC: 85 Ereignisse [16,7 %] vs. Placebo + BSC: 0 Ereignisse; RR [95 %-KI]: 87,85 [5,47; 1410,22]; umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens: RR [95 %-KI]: 0,01 [0,00; 0,18]). In der vorliegenden Situation wird davon ausgegangen, dass sich wegen des großen Effekts das Ausmaß auch bei vergleichbarer Beobachtungsdauer in den Behandlungsarmen nicht ändern würde.

2.7.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4 hinausgehenden Anmerkungen.

2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 C in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Der pU gibt an, den Interaktionstest wann immer möglich auf Basis von individuellen Patientendaten durchzuführen. Eine genaue Beschreibung des hierfür verwendeten Modells fehlt. Aus Modul 4 C Abschnitt 4.3.1.3.2 geht jedoch hervor, dass ein unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell mit dem zusätzlichen Interaktionsterm aus Behandlung und Subgruppenmerkmal verwendet wurde. Die verwendete Methodik ist sachgerecht.

Subgruppenmerkmale

Der pU untersucht in seiner Bewertung eine Reihe von Subgruppenmerkmalen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale als relevant erachtet und für die Bewertung herangezogen:

- Alter (< 65 Jahre; 65 bis < 75 Jahre; 75 bis < 85 Jahre; ≥ 85 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- geografische Region (Asien [ohne Japan]; Europa / Australien / Neuseeland; Nordamerika [Kanada / USA]; Andere)
- extrahepatische Ausbreitung der Erkrankung und / oder makrovaskuläre Invasion zu Studienbeginn (ja; nein)

Von den oben genannten Subgruppenmerkmalen waren alle für den Endpunkt Gesamtüberleben prädefiniert. Für den Endpunkt Gesamtüberleben, sowie SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs liegen zu allen oben genannten Merkmalen Subgruppenanalysen vor. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) legt der pU jedoch nur Subgruppenanalysen für die Auswertung über die Zeit bis zur Verschlechterung vor, nicht aber für die in der Nutzenbewertung herangezogene MMRM-Auswertung. Subgruppenanalysen zu spezifischen UEs liegen nicht vor.

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 C)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cabozantinib herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 C)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cabozantinib herangezogen.

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 C)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cabozantinib herangezogen.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 C)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass es sich bei der relevanten Studie CELESTIAL um einen Nachweis des Evidenzlevels 1b handelt und eine gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vorliege. Die von ihm herangezogenen Endpunkte seien in ihren Operationalisierungen valide und patientenrelevant. Der pU gibt an, dass die Auswertungen des 3. Datenschnitts (01.12.2017) die Auswertungen der 2. Interimsanalyse (01.06.2017) bestätigen, was für eine hohe Robustheit und Sicherheit der Ergebnisse spreche. Das Verzerrungspotenzial sei sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene niedrig. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte kann aus Sicht des pU für alle Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

In Bezug auf die Beurteilung der Patientenrelevanz der Endpunkte, sowie der endpunktübergreifenden (Studienebene) und endpunktspezifischen Ergebnissicherheit wird auf die entsprechenden Kapitel in dieser Nutzenbewertung verwiesen (siehe Abschnitte 2.4.2, 2.7.4.2 und 2.7.4.3.2).

2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

In der Gesamtschau stuft der pU den Zusatznutzen von Cabozantinib im Vergleich zu BSC bei Erwachsenen mit HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, als nicht quantifizierbar ein.

Für die Ausmaßbestimmung zieht der pU für alle Endpunkte sowohl die Auswertungen zur 2. Interimsanalyse (2. Datenschnitt: 01.06.2017), als auch zum 01.12.2017 (3. Datenschnitt) heran.

Der pU begründet seine Einschätzung im Detail mit einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib im Gesamtüberleben und jeweils einem Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Endpunkte PFS und Gesamtansprechen. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen (SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs) leitet der pU jeweils einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ab, wobei er das Verträglichkeitsprofil insgesamt als akzeptabel erachtet.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte, sowie dem heranzuziehenden Datenschnitt (siehe die Abschnitte 2.3.2, 2.7.4.2 und 2.7.4.3.2).

Einzelheiten zur Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich zu BSC, einschließlich dessen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit, sind in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 C)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cabozantinib eingesetzt.

2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cabozantinib herangezogen.

2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das HCC nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Cabozantinib [3]. Cabozantinib ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des HCC bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.

Der G-BA geht davon aus, dass sowohl eine kurative Behandlung entsprechend der Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Stadien 0 und A als auch eine lokoregionäre Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder transarterielle Embolisation (TAE), nicht (mehr) infrage kommt.

Der pU operationalisiert die Zielpopulation als Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B und C mit Child-Pugh-Stadium A oder Child-Pugh-Stadium B, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass aufgrund eines Mangels an Therapiealternativen für erwachsene Patientinnen und Patienten in Deutschland mit HCC nach Vorbehandlung mit Sorafenib ein hoher therapeutischer Bedarf an weiteren effektiven und verträglichen Behandlungsoptionen besteht.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Als Ausgangswert für seine Berechnung zieht der pU die Inzidenz des Leberkarzinoms für das Jahr 2018 sowie die 1-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2017 heran.

Grundlage der Inzidenz des Leberkarzinoms bildet eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) aus dem Jahr 2017 [11]. Dieser entnimmt der pU die prognostizierten rohen Erkrankungsraten des Leberkarzinoms für das Jahr 2018 (Männer: 17,9 neu Erkrankte pro 100 000 Einwohner; Frauen: 7,5 neu Erkrankte pro 100 000 Einwohner).

Grundlage für die Prävalenz des Leberkarzinoms bildet eine Datenbankabfrage des pU beim Zentrum für Krebsregisterdaten des RKI für die 1-Jahres-Prävalenz des Jahres 2014 [12]. Unter Hinzuziehung des Bevölkerungsstandes für 2014 [13] prognostiziert der pU eine konstante 1-Jahres-Prävalenzrate von 0,0082 % für Männer und 0,0031 % für Frauen im Jahr 2017.

Anschließend überträgt der pU die prognostizierte Inzidenzrate und die prognostizierte 1-Jahres-Prävalenzrate auf die Bevölkerungsangaben für 2018 bzw. 2017 der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2015 [14]. Für die Untergrenze verwendet er dabei die Vorausberechnung gemäß Variante 1 (Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung) und für die Obergrenze Variante 2 (Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung). Auf diese Weise berechnet der pU 10 294 bis 10 337 inzidente Patientinnen und Patienten mit Leberkarzinom für das Jahr 2018 sowie 4574 bis 4587 Patientinnen und Patienten für die 1-Jahres-Prävalenz des Leberkarzinoms im Jahr 2017.

Die Eingrenzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten auf die GKV-Zielpopulation erfolgt in mehreren Schritten:

1) Anzahl Patientinnen und Patienten mit Leberkarzinom

Der pU bezieht sich auf die von ihm ermittelten Ausgangswerte zur Inzidenz und zur 1-Jahres-Prävalenz des Leberkarzinoms für die Jahre 2018 bzw. 2017. Als Untergrenze setzt der pU die minimale Inzidenz des Jahres 2018 an. Für die Obergrenze berechnet der pU die Summe aus der maximalen Inzidenz des Jahres 2018 und der maximalen 1-Jahres-Prävalenz des Jahres 2017. Auf diese Weise ermittelt er eine Spanne von 10 294 bis 14 924 Patientinnen und Patienten mit Leberkarzinom.

2) Anzahl Patientinnen und Patienten mit HCC

Zur Ermittlung des Anteils der Patientengruppe mit HCC an allen Patientinnen und Patienten mit Leberkarzinom zieht der pU 2 Quellen heran. Dem Bericht von RKI und GEKID [11] entnimmt er einen Anteil von 64 % und setzt diesen als Untergrenze an. Die Obergrenze von 72,3 % bestimmt der pU anhand der Angaben des Krebsregisters Hessen [15]. Bezogen auf die Patientenzahlen aus dem vorherigen Schritt ermittelt der pU auf diese Weise 6588 bis 10 790 Patientinnen und Patienten mit HCC.

3) Anzahl Patientinnen und Patienten mit HCC im BCLC-Stadium B und C, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Für die Stadienverteilung des HCC gemäß der BCLC-Klassifikation zieht der pU 2 Quellen heran. Einer registerbasierten Studie von Weinmann et al. aus dem Jahr 2014 [16] entnimmt der pU anhand des ausgewerteten Diagnosezeitraums von 2004 bis 2009, dass 17,2 % der Patientinnen und Patienten mit HCC ein BCLC-Stadium B und 46,1 % ein BCLC-Stadium C aufweisen. Zusätzlich gibt der pU an, dass sich auf Grundlage einer retrospektiven Auswertung von Schütte et al. aus dem Jahr 2011 [17] Anteilswerte von 28,07 % für BCLC-Stadium B und 44,74 % für BCLC-Stadium C ergeben.

Für Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B gibt der pU an, dass gemäß Leitlinien [18-20] eine lokoregionäre Therapie mittels TACE für die Erstlinie vorgesehen ist. Die Zielpopulation umfasst daher ausschließlich Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B, für die TACE keine geeignete Therapieoption (mehr) darstellt und für die daher eine systemische Therapie infrage kommt. Den Anteil dieser Patientengruppe an allen Patientinnen

und Patienten im BCLC-Stadium B schätzt der pU auf 20 %. Gerundet ergeben sich laut pU 224 bis 604 Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Für das BCLC-Stadium C nimmt der pU an, dass gemäß den Leitlinienempfehlungen [18-20] für alle Patientinnen und Patienten eine systemische Therapie angezeigt ist. Folglich weist der pU 2947 bis 4974 Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium C aus, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Somit ermittelt der pU in diesem Schritt insgesamt 3171 bis 5578 Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B oder C, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

4) Anzahl Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium A und B, für die eine systemische Therapie infrage kommt

Im nächsten Schritt berechnet der pU die Anteile der Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium A und B. Für die Bestimmung der Anteilswerte stützt sich der pU auf 2 Quellen. Einer prospektiven Beobachtungsstudie von Ganten et al. aus dem Jahr 2017 [21] entnimmt der pU einen Anteil von 68 % der Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium A und 28 % im Child-Pugh-Stadium B. Außerdem zieht er eine prospektive Registerstudie von Marrero et al. aus dem Jahr 2016 [22] heran. Dieser entnimmt der pU einen Anteilswert von 72,7 % für Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium A und 24,6 % im Child-Pugh-Stadium B. Der pU überträgt den jeweils niedrigeren Anteilswert auf die Untergrenze und den jeweils höheren Anteilswert auf die Obergrenze der Patientenzahl aus Schritt 3. Er ermittelt auf diese Weise Spannen von 2156 bis 4055 Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium A (68 % bis 72,7 %) und 780 bis 1562 Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium B (24,6 % bis 28 %).

Für die Herleitung der Zielpopulation bezieht der pU Patientinnen und Patienten sowohl im Child-Pugh-Stadium A als auch im Child-Pugh-Stadium B in seine Berechnung ein. Er summiert daher anschließend beide Patientengruppen wieder auf und weist insgesamt 2936 bis 5617 Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B und C mit Child-Pugh-Stadium A oder B aus, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

5) Anzahl Patientinnen und Patienten, für die nach Behandlung mit Sorafenib eine weitere systemische Therapie infrage kommt

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, für die nach Behandlung mit Sorafenib eine weitere systemische Therapie infrage kommt, setzt der pU eine Spanne von 50 % bis 100 % an. Den unteren Anteilswert entnimmt er einer Publikation von Frenette et al. aus dem Jahr 2016 [23]. Laut pU ergeben sich basierend auf der Patientenzahl aus dem vorherigen Berechnungsschritt 1468 bis 5617 Patientinnen und Patienten, für die nach Behandlung mit Sorafenib eine weitere systemische Therapie infrage kommt.

6) Anzahl Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Basierend auf den Angaben des GKV-Spitzenverbandes [24] setzt der pU einen GKV-Anteil von 87,25 % an. Er berechnet damit eine Anzahl von 1281 bis 4901 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Folgende methodische Aspekte sind bei der Herleitung jedoch kritisch zu sehen:

Zu Schritt 1

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung berücksichtigt der pU die Inzidenz des Jahres 2018 als Untergrenze sowie die Inzidenz des Jahres 2018 plus die 1-Jahres-Prävalenz des Vorjahres als Obergrenze. Dies stellt eine Unterschätzung dar. Die Untergrenze umfasst nur die neu erkrankten Patientinnen und Patienten des Betrachtungsjahres. Es fehlen diejenigen, die bereits vor 2018 mit einem Leberkarzinom diagnostiziert wurden und für die im Betrachtungsjahr eine weitere systemische Therapie infrage kommt. Die Obergrenze bilden sowohl die neu erkrankten Patientinnen und Patienten des Betrachtungsjahres, als auch die lebenden Patientinnen und Patienten, die innerhalb des vorherigen Jahres diagnostiziert wurden. Der pU vernachlässigt Patientinnen und Patienten, die vor 2017 erkrankt sind und für die im Betrachtungsjahr eine weitere systemische Therapie infrage kommt. Als Ausgangswerte für die Berechnung stellen die 5-Jahres-Prävalenz des Jahres 2018 als Untergrenze und die Summe aus der 5-Jahres-Prävalenz für 2017 und der Inzidenz für 2018 als absolute Obergrenze eine geeignetere Grundlage dar.

Die vom pU angegebene Spanne umfasst neben Erwachsenen auch Kinder und Jugendliche, die gemäß Zulassung nicht für eine Behandlung mit Cabozantinib infrage kommen [3]. Aufgrund des geringen Anteils Minderjähriger an allen inzidenten Patientinnen und Patienten [11] ist hier jedoch nur von einer geringen Abweichung auszugehen.

Grundsätzlich ist zudem für die weiteren Rechenschritte anzumerken, dass die Übertragung von Anteilswerten, die sich auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung beziehen, auf prävalente Patientenzahlen zu Unsicherheit führt.

Zu Schritt 3

Für die Stadienverteilung nach BCLC-Klassifizierung zieht der pU 2 Quellen heran. Die angegebenen Anteilswerte (Stadium B: 28,07 %; Stadium C: 44,74 %) lassen sich anhand der vom pU mitgelieferten Quelle von Schütte et al. aus dem Jahr 2011 [17] nicht nachvollziehen.

Den Anteil der Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B, für die eine systemische Therapie infrage kommt, beziffert der pU mit 20 %, ohne eine entsprechende Referenz mitzuliefern. Dieser Wert ist daher nicht nachvollziehbar und führt zu Unsicherheit.

Zu Schritt 4

Der pU weist in Schritt 4 die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium A und B separat aus und summiert anschließend beide Patientengruppen wieder auf. Dieser Rechenschritt ist nicht nachvollziehbar. Das Vorgehen des pU auf Basis von 2 Quellen [21,22] führt im Vergleich zur alleinigen Verwendung des Ergebnisses aus Schritt 3 zu einer geringfügig niedrigeren Untergrenze bzw. einer geringfügig höheren Obergrenze. Außerdem sind die Anteilswerte aus Ganten et al. 2017 und Marrero et al. 2016 [21,22] nicht auf den vorherigen Rechenschritt übertragbar, da die Grundgesamtheit der Studien auch Patientinnen und Patienten der BCLC-Stadien A und D enthält.

Zu Schritt 5

Bei der vom pU herangezogenen Quelle für die Untergrenze der Patientinnen und Patienten, für die nach Behandlung mit Sorafenib eine weitere systemische Therapie infrage kommt, handelt es sich um eine Expertenschätzung ohne Angabe epidemiologischer Daten [23]. Der Anteil von 50 % ist daher mit Unsicherheit versehen.

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sowohl für die Unter- als auch für die Obergrenze unterschätzt. Dies ist vor allem auf die Verwendung der Inzidenz bzw. der Summe aus Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz als Ausgangsbasis für die Berechnung der Patientenpopulation mit erhaltener Vortherapie zurückzuführen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Unter der Annahme konstanter roher Erkrankungsraten und unter Berücksichtigung der Bevölkerungsentwicklung geht der pU von einer relativ konstanten Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Leberkarzinoms bis zum Jahr 2024 aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für erwachsene Patientinnen und Patienten mit HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

Der G-BA hat für die CELESTIAL-Studie empfohlen, BSC in beiden Studienarmen anzubieten. In Übereinstimmung dazu stellt der pU BSC sowohl als zweckmäßige Vergleichstherapie als auch in Kombination mit Cabozantinib dar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Fachinformation [3]. Der pU geht für Cabozantinib von einer kontinuierlichen Therapie aus. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Cabozantinib entsprechen der Fachinformation [3].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cabozantinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe zum 01.10.2018 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt für Cabozantinib keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Damit vernachlässigt er die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie zum Beispiel die regelmäßige Untersuchung auf Proteinurie [3].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. Der pU ermittelt für Cabozantinib Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 71 938,82 € Diese Angabe ist plausibel.

Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Cabozantinib. Als Kontraindikation nennt er gemäß Fachinformation [3] eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Der pU geht davon aus, dass Cabozantinib trotz mangelnder Therapiealternativen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht für alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation geeignet ist.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sowohl für die Unter- als auch für die Obergrenze unterschätzt. Dies ist vor allem auf die Verwendung der Inzidenz bzw. der Summe aus Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz als Ausgangsbasis für die Berechnung der Patientenpopulation mit erhaltener Vortherapie zurückzuführen.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Cabozantinib sind plausibel.

Der pU vernachlässigt für Cabozantinib die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie zum Beispiel die regelmäßige Untersuchung auf Proteinurie [3].

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Cabozantinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden ^b	Best supportive Care (BSC) ^c	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: In die relevante Studie wurden Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium A und mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten im Child-Pugh-Stadium B und / oder einem ECOG-PS > 1 übertragen werden können (siehe Abschnitt 2.3.2).
c: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status;
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCC: hepatozelluläres Karzinom

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Cabozantinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	1281–4901	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind sowohl für die Unter- als auch für die Obergrenze unterschätzt. Dies ist vor allem auf die Verwendung der Inzidenz bzw. der Summe aus Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz als Ausgangsbasis der Berechnung zurückzuführen.

a: Angabe des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCC: hepatozelluläres Karzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Cabozantinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	71 938,82	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie zum Beispiel die regelmäßige Untersuchung auf Proteinurie [3].
BSC ^{b, c}		patientenindividuell unterschiedlich	Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.

b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

c: Der pU stellt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und als Kombination mit Cabozantinib dar.

BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCC: hepatozelluläres Karzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Behandlung mit Cabozantinib sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.

Die empfohlene Dosis Cabozantinib beträgt 60 mg einmal täglich. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, bis der Patient klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt. Cabozantinib-Tabletten sollen im Ganzen geschluckt und nicht zerdrückt werden. Die Patienten müssen angeleitet werden, mindestens 2 Stunden vor der Einnahme und bis 1 Stunde nach der Einnahme von Cabozantinib nichts zu essen.

Zur Beherrschung vermuteter Nebenwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung der Cabozantinib-Therapie und/oder eine Dosisreduktion erforderlich sein. Die meisten Ereignisse können früh im Verlauf der Behandlung auftreten, deshalb sollte der Arzt den Patienten in den ersten 8 Wochen der Behandlung engmaschig überwachen, um zu entscheiden, ob Dosisanpassungen gerechtfertigt sind. Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, empfiehlt sich eine Senkung zunächst auf 40 mg täglich, und danach auf 20 mg täglich. Dosisunterbrechungen werden bei Toxizitäten Grad 3 oder höher gemäß CTCAE oder bei nicht tolerierbaren Toxizitäten Grad 2 empfohlen.

Cabozantinib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von < 18 Jahren empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit bei diesen Patientengruppen nicht erwiesen ist. Über die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion liegen nur begrenzte Daten vor.

Cabozantinib ist ein CYP3A4-Substrat. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Cabozantinib mit Substanzen, die starke CYP3A4-Inhibitoren sind. Die Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren zusammen mit Cabozantinib über einen längeren Zeitraum sollte vermieden werden. Die Anwendung von MRP2-Inhibitoren kann zu einem Anstieg der Cabozantinib-Plasmakonzentrationen führen. Arzneistoffe zur Bindung von Gallensalzen können die Resorption (oder Reabsorption) beeinträchtigen, so dass es möglicherweise zu einer verringerten Exposition kommt. Cabozantinib kann die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten P-gp-Substraten potenziell erhöhen.

Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Cabozantinib ist durch Plasmaprotein-Verdrängung eine Wechselwirkung mit Warfarin möglich. Bei dieser Kombination sollten die INR (International Normalized Ratio)-Werte kontrolliert werden.

Männliche wie auch weibliche Patienten sowie deren Partner/innen müssen während der Therapie und für mindestens 4 Monate nach Abschluss der Therapie effektive Empfängnisverhütungsmethoden anwenden. Cabozantinib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Cabozantinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Wegen der potenziellen Gefahr für den Säugling sollten Mütter während der Behandlung mit Cabozantinib und für die Dauer von mindestens 4 Monate nach Abschluss der Therapie nicht stillen.

Informationen zum Risk Management Plan (RMP)

Im RMP zu Cabozantinib werden folgende wichtige identifizierte Risiken genannt:

- Gastrointestinale Perforationen*
- Gastrointestinale und nicht-gastrointestinale Fisteln*
- Thromboembolische Ereignisse*
- Blutungen (Grad ≥ 3)*
- Wundheilungsstörungen*
- Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom*
- Osteonekrose*

Es wurden keine Risiken erkannt, die Maßnahmen erfordern, welche über die in der Fach- und Gebrauchsinformation hinaus genannten Routinemaßnahmen zur Risikominimierung hinausgehen.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Ipsen Pharma. Cabometyx 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 14.12.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
5. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45(2): 228-247.
6. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. Br J Cancer 2004; 91(3): 504-511.
7. European Medicines Agency. Methodological considerations for using progression-free survival (pfs) as primary endpoint in confirmatory trials for registration. 2008. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/other/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-chmp/ewp/205/95-rev-3-methodological-considerations-using-progression-free-survival-pfs-primary-endpoint_en.pdf.
8. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. 22.09.2017. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.
9. Petrelli F, Barni S. Surrogate end points and postprogression survival in renal cell carcinoma: an analysis of first-line trials with targeted therapies. Clin Genitourin Cancer 2013; 11(4): 385-389.
10. Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. Cancer 2006; 106(3): 494-504.

11. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2_cid298?_blob=publicationFile.
12. Robert Koch-Institut. Krebsregisterdaten Leber C22: Fallzahlen Prävalenz 2004 bis 2014 [online]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
13. Statistisches Bundesamt. Genesis-Online: Tabelle 12411-0003; Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Geschlecht (31.12.2014) [online]. [Zugriff: 15.10.2018]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;sid=6CB13662CC08771B25A151EFB35E55F4.GO_1_5?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1539629160112&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0003&auswahltext=%23SGES-GESW%2CGESM%23Z-31.12.2014&werteabruf=Werteabruf.
14. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 28.04.2015 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?_blob=publicationFile.
15. Krebsregister Hessen. Krebs in Hessen 2015: Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2011. 2015. URL: <http://www.laekh.de/die-kammer/standort-frankfurt/krebsregister>.
16. Weinmann A, Koch S, Niederle IM, Schulze-Bergkamen H, König J, Hoppe-Lotichius M et al. Trends in epidemiology, treatment, and survival of hepatocellular carcinoma patients between 1998 and 2009: an analysis of 1066 cases of a German HCC registry. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48(3): 279-289.
17. Schütte K, Zimmermann L, Bornschein J, Csepregi A, Rühl R, Ricke J et al. Sorafenib therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in advanced liver cirrhosis. *Digestion* 2011; 83(4): 275-282.
18. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69(1): 182-236.
19. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J, Meyer T et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4): iv238-iv255.

20. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms; Version 1.0 – Mai 2013; AWMF-Registernummer: 032/053OL. 2013. (Band 16.03.2017). URL: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/S3-HCC-OL-Langversion-V1.0.pdf.
21. Ganten TM, Stauber RE, Schott E, Malfertheiner P, Buder R, Galle PR et al. Sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma-results of the observational INSIGHT study. Clin Cancer Res 2017; 23(19): 5720-5728.
22. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, Ye SL, Bronowicki J-P, Chen XP et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: the GIDEON study. J Hepatol 2016; 65(6): 1140-1147.
23. Frenette CT, Lencioni R, Finn RS. Novel second-line treatments for hepatocellular carcinoma: discussion. Clin Adv Hematol Oncol 2016; 14(Suppl 12): 1-16.
24. GKV-Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung [online]. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2018_q2/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q2-2018_300dpi_2018-09-12.pdf.

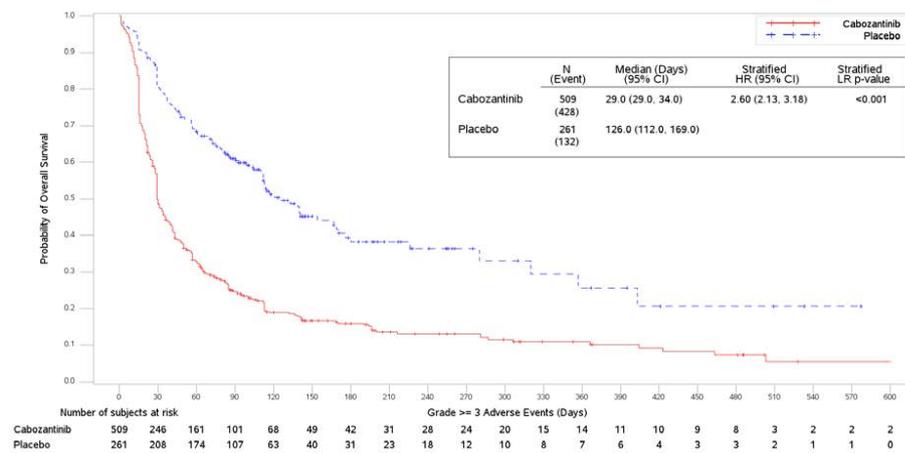


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 ; ohne Progression der Grunderkrankung [siehe Abschnitt 2.7.4.3.2]) aus der Studie CELESTIAL (3. Datenschnitt: 01.12.2017)

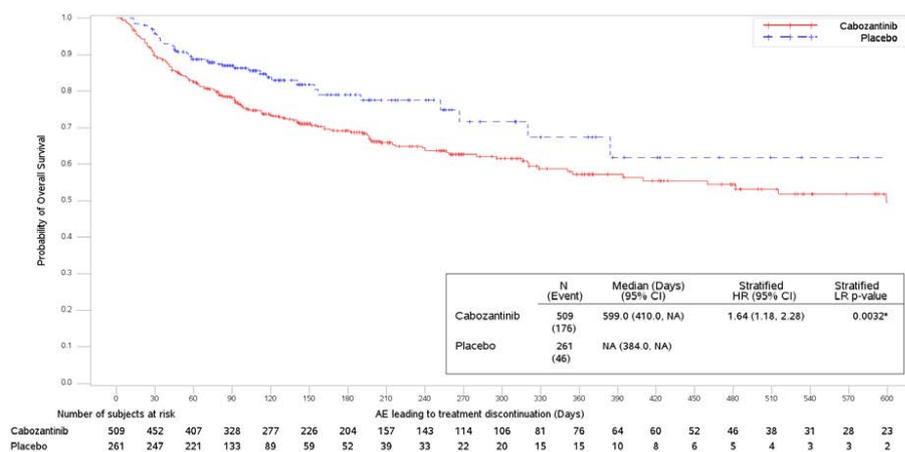


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zu Abbruch wegen UEs (ohne Progression der Grunderkrankung [siehe Abschnitt 2.7.4.3.2]) aus der Studie CELESTIAL (3. Datenschnitt: 01.12.2017)

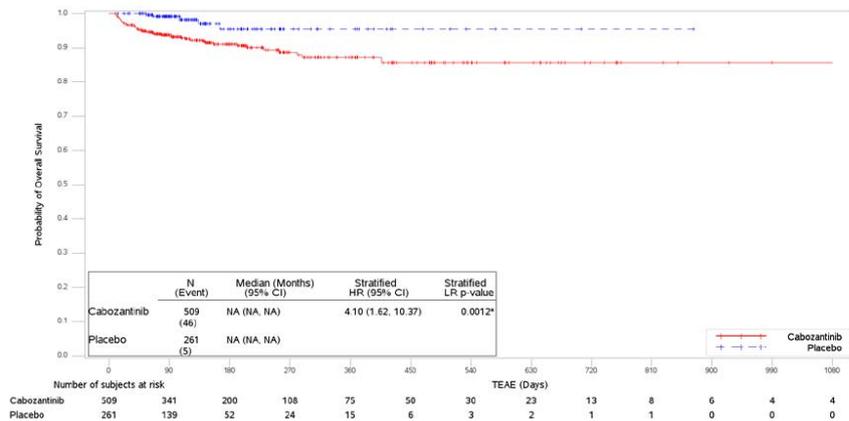


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie CELESTIAL (3. Datenschnitt: 01.12.2017)

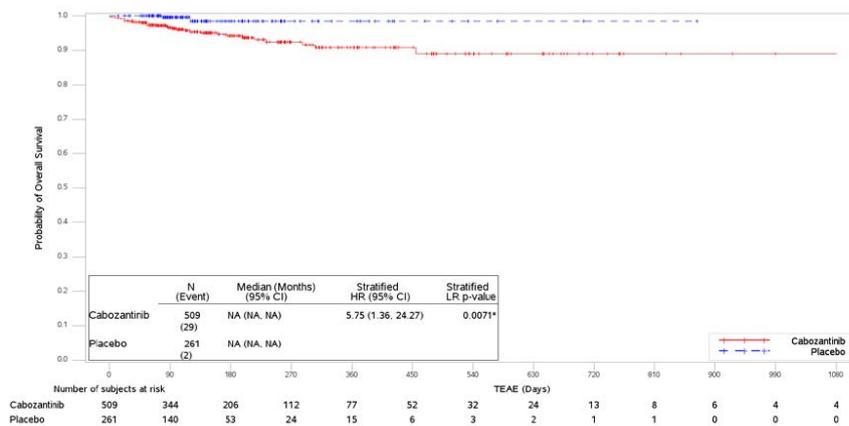


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zu Appetit vermindert (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie CELESTIAL (3. Datenschnitt: 01.12.2017)

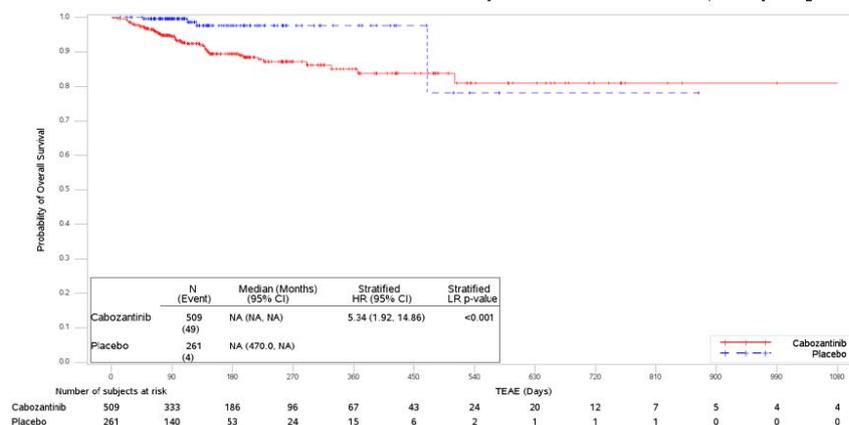


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zu Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie CELESTIAL (3. Datenschnitt: 01.12.2017)

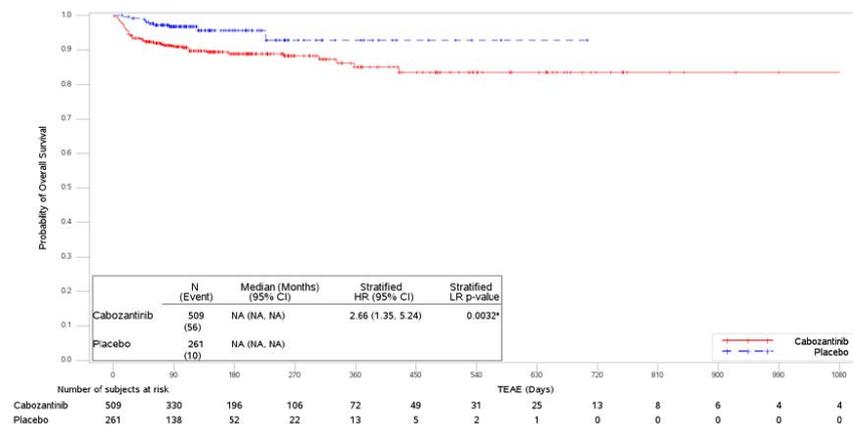


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zu Fatigue (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie CELESTIAL (3. Datenschnitt: 01.12.2017)

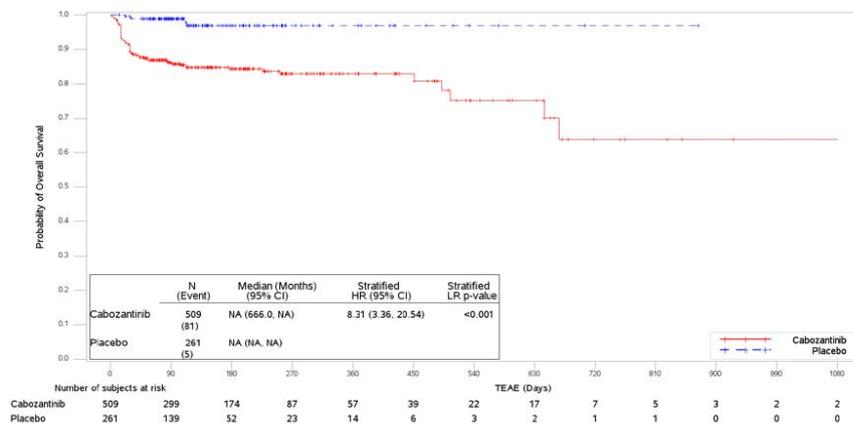


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zu Hypertonie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie CELESTIAL (3. Datenschnitt: 01.12.2017)

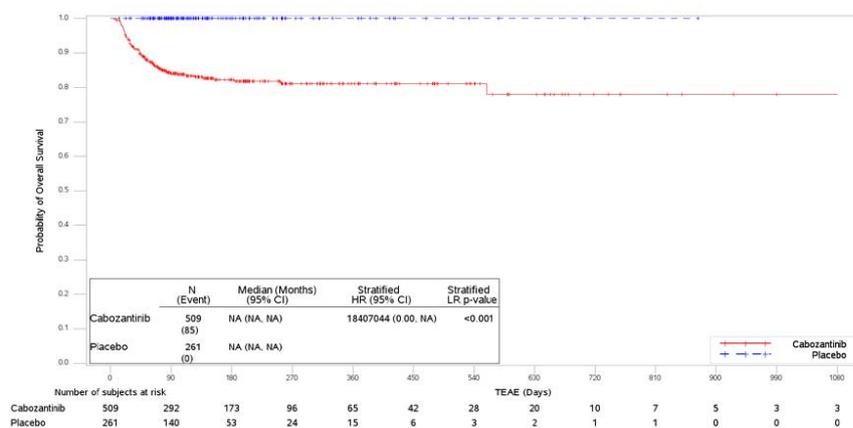


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zu palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie CELESTIAL (3. Datenschnitt: 01.12.2017)

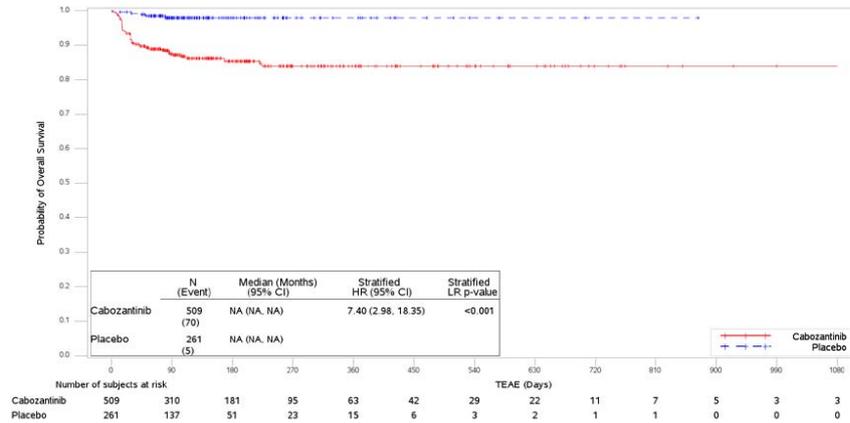


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zu Schleimhautentzündung (PT, UEs) aus der Studie CELESTIAL (3. Datenschnitt: 01.12.2017)

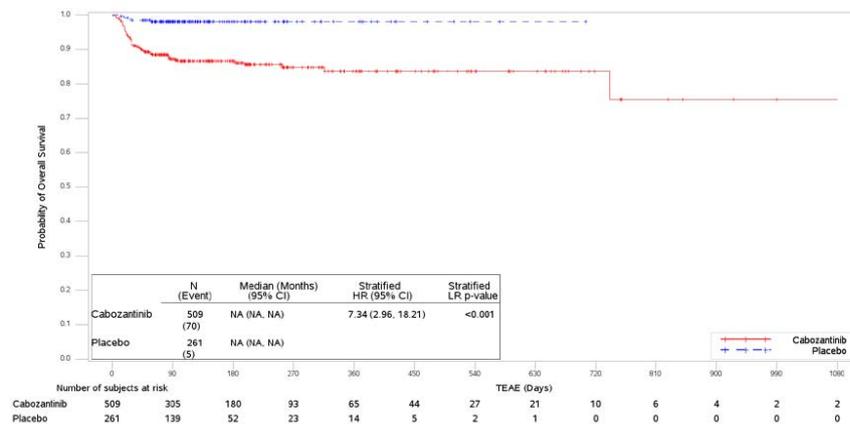


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zu Stomatitis (PT, UEs) aus der Studie CELESTIAL (3. Datenschnitt: 01.12.2017)

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib + BSC N = 509	Placebo + BSC N = 261
CELESTIAL		
Gesamtrate UEs ^a	k. A.	k. A.
SOC^b		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	110 (22)	28 (11)
Herzerkrankungen	26 (5,1)	15 (5,7)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	25 (4,9)	6 (2,3)
Endokrine Erkrankungen	58 (11)	3 (1,1)
Augenerkrankungen	28 (5,5)	6 (2,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	448 (88)	178 (68)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	400 (79)	152 (58)
Leber- und Gallenerkrankungen	62 (12)	37 (14)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	192 (38)	65 (25)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	58 (11)	16 (6,1)
Untersuchungen	279 (55)	75 (29)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	310 (61)	97 (37)
Skellettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	189 (37)	72 (28)
Erkrankungen des Nervensystems	221 (43)	59 (23)
Psychiatrische Erkrankungen	94 (18)	32 (12)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	55 (11)	30 (11)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	40 (7,9)	6 (2,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	241 (47)	84 (32)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	345 (68)	83 (32)
Gefäßerkrankungen	188 (37)	29 (11)
PT^b		
abdominale Beschwerden	12 (2,4)	1 (0,4)
Bauch aufgetrieben	42 (8,3)	22 (8,4)
Abdominalschmerz	92 (18)	63 (24)
Schmerzen Oberbauch	68 (13)	35 (13)
Alaninaminotransferase erhöht	86 (17)	16 (6,1)
Alopezie	37 (7,3)	10 (3,8)
Amylase erhöht	10 (2,0)	2 (0,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib + BSC N = 509	Placebo + BSC N = 261
CELESTIAL		
Anaemie	48 (9,4)	23 (8,8)
Arthralgie	28 (5,5)	9 (3,4)
Aszites	65 (13)	37 (14)
Aspartataminotransferase erhoehrt	115 (23)	34 (13)
Asthenie	112 (22)	20 (7,7)
Rueckenschmerzen	51 (10)	28 (11)
Blase	19 (3,7)	0 (0)
alkalische Phosphatase im Blut erhoehrt	38 (7,5)	15 (5,7)
Bilirubin im Blut erhoehrt	56 (11)	20 (7,7)
Kreatinin im Blut erhoehrt	13 (2,6)	5 (1,9)
Thyreotropin im Blut erhoehrt	13 (2,6)	0 (0)
Knochenschmerzen	13 (2,6)	5 (1,9)
Bronchitis	12 (2,4)	3 (1,1)
Brustkorbschmerz	24 (4,7)	7 (2,7)
Schuettelfrost	13 (2,6)	3 (1,1)
Verwirrtheitszustand	15 (2,9)	3 (1,1)
Obstipation	93 (18)	51 (20)
Husten	71 (14)	28 (11)
Appetit vermindert	251 (49)	48 (18)
Dehydratation	16 (3,1)	6 (2,3)
Depression	11 (2,2)	7 (2,7)
Dermatitis akneiform	11 (2,2)	1 (0,4)
Diarrhoe	278 (55)	54 (21)
Schwindelgefuehl	50 (9,8)	16 (6,1)
Mundtrockenheit	31 (6,1)	9 (3,4)
trockene Haut	34 (6,7)	9 (3,4)
Geschmacksstoerung	60 (12)	6 (2,3)
Dyspepsie	51 (10)	8 (3,1)
Dysphagie	14 (2,8)	3 (1,1)
Dysphonie	94 (18)	7 (2,7)
Dyspnoe	68 (13)	27 (10)
Epistaxis	32 (6,3)	10 (3,8)
Erythem	15 (2,9)	3 (1,1)
Sturz	13 (2,6)	8 (3,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib + BSC N = 509	Placebo + BSC N = 261
CELESTIAL		
Fatigue	236 (46)	74 (28)
Flankenschmerz	12 (2,4)	7 (2,7)
Flatulenz	11 (2,2)	3 (1,1)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	37 (7,3)	16 (6,1)
gastrooesophageale Refluxerkrankung	21 (4,1)	4 (1,5)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	36 (7,1)	15 (5,7)
Zahnfleischbluten	11 (2,2)	0 (0)
Haemoptoe	11 (2,2)	10 (3,8)
Haemorrhoiden	10 (2,0)	5 (1,9)
Änderungen der Haarfarbe	17 (3,3)	1 (0,4)
Kopfschmerz	61 (12)	17 (6,5)
hepatische Enzephalopathie	22 (4,3)	3 (1,1)
Leberversagen	11 (2,2)	8 (3,1)
Hyperbilirubinaemie	12 (2,4)	8 (3,1)
Hyperglykaemie	13 (2,6)	6 (2,3)
Hyperkeratose	14 (2,8)	0 (0)
Hypertonie	152 (30)	17 (6,5)
Hyperthyroidismus	13 (2,6)	1 (0,4)
Hypalbuminaemie	58 (11)	12 (4,6)
Hypokalzaemie	17 (3,3)	2 (0,8)
Hypokaliaemie	46 (9,0)	5 (1,9)
Hypomagnesiaemie	34 (6,7)	0 (0)
Hyponatriaemie	31 (6,1)	10 (3,8)
Hypophosphataemie	26 (5,1)	7 (2,7)
Hypotonie	21 (4,1)	5 (1,9)
Hypothyreose	42 (8,3)	1 (0,4)
grippeähnliche Erkrankung	14 (2,8)	4 (1,5)
Schlaflosigkeit	54 (11)	19 (7,3)
Ikterus	10 (2,0)	9 (3,4)
Leukopenie	11 (2,2)	1 (0,4)
Mundulzeration	10 (2,0)	0 (0)
Schleimhautentzündung	70 (14)	5 (1,9)
Muskelspasmen	43 (8,4)	4 (1,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC oder im PT \geq 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib + BSC N = 509	Placebo + BSC N = 261
CELESTIAL		
Muskelschwäche	13 (2,6)	5 (1,9)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	27 (5,3)	10 (3,8)
Myalgie	12 (2,4)	6 (2,3)
Nasopharyngitis	17 (3,3)	3 (1,1)
Uebelkeit	167 (33)	45 (17)
periphere Neuropathie	11 (2,2)	1 (0,4)
Neutropenie	20 (3,9)	0 (0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	20 (3,9)	5 (1,9)
Oedem	16 (3,1)	7 (2,7)
Oedem peripher	70 (14)	34 (13)
Schmerzen im Oropharynx	29 (5,7)	6 (2,3)
Schmerz	21 (4,1)	6 (2,3)
Schmerz in einer Extremität	46 (9,0)	10 (3,8)
palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	239 (47)	14 (5,4)
Paraesthesie	11 (2,2)	10 (3,8)
Thrombozytenzahl vermindert	53 (10)	8 (3,1)
Pneumonie	27 (5,3)	8 (3,1)
Proteinurie	20 (3,9)	1 (0,4)
Pruritus	32 (6,3)	25 (9,6)
Fieber	71 (14)	29 (11)
Ausschlag	66 (13)	15 (5,7)
Hautulkus	19 (3,7)	0 (0)
Somnolenz	10 (2,0)	4 (1,5)
Stomatitis	70 (14)	5 (1,9)
Thrombozytopenie	55 (11)	2 (0,8)
Zahnschmerzen	15 (2,9)	1 (0,4)
Transaminasen erhöht	10 (2,0)	4 (1,5)
Infektion der oberen Atemwege	23 (4,5)	9 (3,4)
Harnwegsinfektion	28 (5,5)	7 (2,7)
Oesophagusvarizen	12 (2,4)	6 (2,3)
Erbrechen	135 (27)	28 (11)
Gewicht erniedrigt	93 (18)	17 (6,5)
Leukozytenzahl erniedrigt	12 (2,4)	3 (1,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

<p>a: ohne Progress der Grunderkrankung (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2) b: MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BSC: Best supportive Care; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>

Tabelle 23: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib + BSC N = 509	Placebo + BSC N = 261
CELESTIAL		
Gesamtrate SUEs^a	230 (45)	86 (33)
SOC^b		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (2,2)	2 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	73 (14)	33 (13)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	54 (11)	16 (6,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	28 (5,5)	20 (7,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	50 (9,8)	16 (6,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14 (2,8)	3 (1,1)
Untersuchungen	12 (2,4)	1 (0,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	21 (4,1)	6 (2,3)
Skellett-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (2,0)	4 (1,5)
Erkrankungen des Nervensystems	35 (6,9)	3 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	31 (6,1)	12 (4,6)
Gefäßerkrankungen	10 (2,0)	4 (1,5)
PT^b		
Abdominalschmerz	6 (1,2)	10 (3,8)
Aszites	14 (2,8)	5 (1,9)
Asthenie	10 (2,0)	1 (0,4)
Dyspnoe	11 (2,2)	1 (0,4)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	19 (3,7)	11 (4,2)
hepatische Enzephalopathie	16 (3,1)	1 (0,4)
Leberversagen	10 (2,0)	8 (3,1)
Pneumonie	18 (3,5)	6 (2,3)
<p>a: ohne Progress der Grunderkrankung (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2) b: MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 ; in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib + BSC N = 509	Placebo + BSC N = 261
CELESTIAL		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a	428 (84)	132 (51)
SOC^b		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	53 (10)	13 (5,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	128 (25)	43 (16)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	131 (26)	33 (13)
Leber- und Gallenerkrankungen	47 (9,2)	26 (10,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	54 (11)	12 (4,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (2,6)	3 (1,1)
Untersuchungen	142 (28)	37 (14)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	83 (16)	23 (8,8)
Skellett-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	24 (4,7)	8 (3,1)
Erkrankungen des Nervensystems	46 (9,0)	5 (1,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (2,9)	6 (2,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	38 (7,5)	16 (6,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	100 (20)	4 (1,5)
Gefäßerkrankungen	94 (18)	9 (3,4)
PT^b		
Abdominalschmerz	10 (2,0)	11 (4,2)
Alaninaminotransferase erhöht	26 (5,1)	6 (2,3)
Anaemie	22 (4,3)	13 (5,0)
Aszites	21 (4,1)	15 (5,7)
Aspartataminotransferase erhöht	61 (12)	19 (7,3)
Asthenie	36 (7,1)	6 (2,3)
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	17 (3,3)	2 (0,8)
Bilirubin im Blut erhöht	20 (3,9)	5 (1,9)
Appetit vermindert	29 (5,7)	2 (0,8)
Diarrhoe	49 (9,6)	4 (1,5)
Dyspnoe	16 (3,1)	1 (0,4)
Fatigue	56 (11)	10 (3,8)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	20 (3,9)	12 (4,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 ; in der SOC oder im PT ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib + BSC N = 509	Placebo + BSC N = 261
CELESTIAL		
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	30 (5,9)	10 (3,8)
hepatische Enzephalopathie	15 (2,9)	2 (0,8)
Leberversagen	10 (2,0)	8 (3,1)
Hypertonie	81 (16)	5 (1,9)
Hypokaliaemie	14 (2,8)	2 (0,8)
Hypomagnesiaemie	10 (2,0)	0 (0)
Hyponatriaemie	22 (4,3)	5 (1,9)
Hypophosphataemie	10 (2,0)	2 (0,8)
Uebelkeit	11 (2,2)	4 (1,5)
palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	85 (17)	0 (0)
Thrombozytenzahl vermindert	21 (4,1)	2 (0,8)
Pneumonie	17 (3,3)	4 (1,5)
Thrombozytopenie	19 (3,7)	0 (0)
a: ohne Progress der Grunderkrankung (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2) b: MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib + BSC N = 509	Placebo + BSC N = 261
CELESTIAL		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^a	176 (35)	46 (18)
SOC^b		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (0,6)	0 (0)
Herzerkrankungen	1 (0,2)	1 (0,4)
Endokrine Erkrankungen	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	33 (6,5)	15 (5,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	47 (9,2)	16 (6,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	16 (3,1)	7 (2,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (2,9)	3 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (0,6)	0 (0)
Untersuchungen	19 (3,7)	3 (1,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (2,8)	1 (0,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (0,8)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (3,3)	1 (0,4)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (0,6)	2 (0,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (1,0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (2,4)	7 (2,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	15 (2,9)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	7 (1,4)	1 (0,4)
PT^b		
Abdominalschmerz	2 (0,4)	1 (0,4)
Schmerzen Oberbauch	1 (0,2)	0 (0)
akuter Myokardinfarkt	1 (0,2)	0 (0)
Akutes respiratorisches Distress - Syndrom	1 (0,2)	0 (0)
Nebenniereninsuffizienz	0 (0)	1 (0,4)
Agitiertheit	0 (0)	1 (0,4)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (0,6)	1 (0,4)
Alpha 1 Fetoprotein erhöht	1 (0,2)	0 (0)
Amylase erhöht	1 (0,2)	0 (0)
Anaemie	1 (0,2)	0 (0)
Analfistel	2 (0,4)	0 (0)
Aszites	6 (1,2)	5 (1,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib + BSC N = 509	Placebo + BSC N = 261
CELESTIAL		
Aspartataminotransferase erhöht	5 (1,0)	0 (0)
Asthenie	6 (1,2)	2 (0,8)
Gallengangobstruktion	1 (0,2)	1 (0,4)
Gallengangstenose	0 (0)	1 (0,4)
Biliaersepsis	0 (0)	2 (0,8)
Bilirubin im Blut erhöht	6 (1,2)	1 (0,4)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,2)	0 (0)
Knochenschmerzen	1 (0,2)	0 (0)
Bronchitis	1 (0,2)	0 (0)
Kachexie	1 (0,2)	0 (0)
Hirnblutung	1 (0,2)	0 (0)
apoplektischer Insult	2 (0,4)	0 (0)
vollendeter Suizid	1 (0,2)	0 (0)
Verwirrheitszustand	1 (0,2)	0 (0)
Konvulsion	1 (0,2)	0 (0)
Tod	1 (0,2)	1 (0,4)
Appetit vermindert	7 (1,4)	1 (0,4)
tiefe Beinvenenthrombose	1 (0,2)	0 (0)
Dehydratation	1 (0,2)	0 (0)
Depression	0 (0)	1 (0,4)
diabetisches Ulkus	1 (0,2)	0 (0)
Diarrhoe	5 (1,0)	0 (0)
Duodenalperforation	1 (0,2)	0 (0)
Ulkus duodeni	1 (0,2)	0 (0)
Dysphagie	1 (0,2)	0 (0)
Dysphonie	1 (0,2)	0 (0)
Dyspnoe	2 (0,4)	3 (1,1)
Enzephalopathie	0 (0)	1 (0,4)
Epistaxis	2 (0,4)	0 (0)
schlechtes Gedeihen	1 (0,2)	0 (0)
Sturz	2 (0,4)	0 (0)
Fatigue	14 (2,8)	3 (1,1)
Gangstoerung	0 (0)	1 (0,4)
Gallenblasenperforation	1 (0,2)	0 (0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	2 (0,4)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib + BSC N = 509	Placebo + BSC N = 261
CELESTIAL		
Gangraen	1 (0,2)	0 (0)
Magenblutung	1 (0,2)	0 (0)
Magenperforation	2 (0,4)	0 (0)
Magenvarizenblutung	0 (0)	1 (0,4)
gastrointestinale Perforation	1 (0,2)	0 (0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	22 (4,3)	6 (2,3)
Haematemesis	0 (0)	1 (0,4)
Blutstuhl	0 (0)	1 (0,4)
Haematom	1 (0,2)	0 (0)
Kopfschmerz	1 (0,2)	0 (0)
Leberzirrhose	1 (0,2)	0 (0)
hepatische Enzephalopathie	8 (1,6)	0 (0)
Leberversagen	6 (1,2)	2 (0,8)
Leberfunktion anomal	2 (0,4)	1 (0,4)
hepatorenales Syndrom	1 (0,2)	1 (0,4)
Hyperbilirubinaemie	1 (0,2)	1 (0,4)
Hypertonie	4 (0,8)	0 (0)
Hypokaliaemie	1 (0,2)	0 (0)
Hyponatriaemie	3 (0,6)	0 (0)
Infektion	1 (0,2)	0 (0)
Darmperforation	0 (0)	1 (0,4)
ischaemische Hepatitis	1 (0,2)	0 (0)
ischaemischer Schlaganfall	2 (0,4)	0 (0)
Ikterus	0 (0)	1 (0,4)
Dickdarmperforation	2 (0,4)	0 (0)
Lipase erhoeht	0 (0)	1 (0,4)
Leberabszess	1 (0,2)	0 (0)
Lebererkrankung	1 (0,2)	0 (0)
Lokalisiertes Oedem	1 (0,2)	0 (0)
Fraktur eines Lendenwirbels	1 (0,2)	0 (0)
Lungeninfektion	1 (0,2)	0 (0)
Melaena	1 (0,2)	0 (0)
Gemuetszustand veraendert	1 (0,2)	0 (0)
Thrombose einer Mesenterialarterie	1 (0,2)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib + BSC N = 509	Placebo + BSC N = 261
CELESTIAL		
motorische Funktionsstoerung	1 (0,2)	0 (0)
Schleimhautentzuendung	2 (0,4)	0 (0)
Muskelschwaech	1 (0,2)	0 (0)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	1 (0,2)	0 (0)
Myokardinfarkt	0 (0)	1 (0,4)
Uebelkeit	5 (1,0)	1 (0,4)
Neutropenie	2 (0,4)	0 (0)
Oedem	0 (0)	1 (0,4)
Oedem peripher	1 (0,2)	3 (1,1)
Oesophagusvarizen mit Blutung	4 (0,8)	3 (1,1)
oesophagobronchiale Fistel	1 (0,2)	0 (0)
Schmerzen im Oropharynx	1 (0,2)	0 (0)
Schmerz	0 (0)	1 (0,4)
palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom	13 (2,6)	0 (0)
Pankreatitis	1 (0,2)	0 (0)
pathologische Fraktur	1 (0,2)	0 (0)
Thrombose einer peripheren Arterie	0 (0)	1 (0,4)
periphere Ischaemie	1 (0,2)	0 (0)
periphere sensorische Neuropathie	1 (0,2)	0 (0)
Peritonitis	1 (0,2)	0 (0)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (0,2)	0 (0)
Pleuraerguss	0 (0)	1 (0,4)
Pneumonie	5 (1,0)	1 (0,4)
Aspirationspneumonie	0 (0)	1 (0,4)
Gastropathie aufgrund portaler Hypertonie	1 (0,2)	1 (0,4)
Pfortaderthrombose	1 (0,2)	0 (0)
Praerenales Versagen	1 (0,2)	0 (0)
Proteinurie	2 (0,4)	0 (0)
Lungenembolie	1 (0,2)	1 (0,4)
Lungenblutung	1 (0,2)	1 (0,4)
Fieber	0 (0)	1 (0,4)
Lebensqualitaet verschlechtert	1 (0,2)	0 (0)
Tenesmus ani	1 (0,2)	0 (0)
Rektalulkus mit Blutung	0 (0)	1 (0,4)
Nierenversagen	1 (0,2)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Cabozantinib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cabozantinib + BSC N = 509	Placebo + BSC N = 261
CELESTIAL		
Nierenversagen akut	1 (0,2)	1 (0,4)
respiratorische Insuffizienz	2 (0,4)	0 (0)
Sepsis	2 (0,4)	0 (0)
Candida der Haut	1 (0,2)	0 (0)
Hautnekrose	1 (0,2)	0 (0)
Rueckenmarkskompression	2 (0,4)	0 (0)
Sepsis durch Staphylokokken	1 (0,2)	0 (0)
Stomatitis	0 (0)	1 (0,4)
Thrombose eines Mesenterialgefäßes	1 (0,2)	0 (0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	1 (0,2)	0 (0)
Erbrechen	3 (0,6)	0 (0)
Gewicht erniedrigt	4 (0,8)	0 (0)
Wunde	1 (0,2)	0 (0)
a: ohne Progress der Grunderkrankung (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2) b: MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, Christoph F.	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?