



IQWiG-Berichte – Nr. 1409

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

Dossierbewertung

Auftrag: A22-59
Version: 1.0
Stand: 18.08.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Cabozantinib (Schilddrüsenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.05.2022

Interne Auftragsnummer

A22-59

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

- Jochen Potenberg

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.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Claudia Selbach
- Nadia Abu Rajab
- Christiane Balg
- Ulrich Grouven
- Simone Heß
- Prateek Mishra
- Ulrike Seay

Schlagwörter

Cabozantinib, Schilddrüsentumoren, Nutzenbewertung

Keywords

Cabozantinib, Thyroid Neoplasms, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
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	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	5
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	6
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	8
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 E, Abschnitt 3.2)	8
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	8
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	8
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	8
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 E, Abschnitt 3.3)	16
3.2.1 Behandlungsdauer	17
3.2.2 Verbrauch	17
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	17
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	17
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	17
3.2.6 Versorgungsanteile	17
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	18
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	18
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	18

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	19
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21
5	Literatur	23
Anhang A	Suchstrategien.....	25
Anhang B	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	26

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.....	4
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cabozantinib	5
Tabelle 5: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 6: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	18
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	19
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	20

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RAI	Radiojod
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert-Koch Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase Inhibitor
TNM	Primärtumor, Lymphknotenstatus, Fernmetastasierung
UICC	Union for International Cancer Control
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor

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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.05.2022 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 eines externen Sachverständigen (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.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

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

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 2.5	<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
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 E, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 E, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
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 Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cabozantinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.05.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best supportive Care (BSC) unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht infrage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cabozantinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC, die refraktär gegenüber RAI sind oder dafür nicht in Frage kommen, und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none">▪ Sorafenib,▪ Lenvatinib und▪ BSC, unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BSC: Best supportive Care; DTC: differenziertes Schilddrüsenkarzinom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAI: Radiojod	

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Der pU hat keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC, die refraktär gegenüber RAI sind oder dafür nicht infrage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist, vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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 mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC, die refraktär gegenüber RAI sind oder dafür nicht in Frage kommen, und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none">▪ Sorafenib,▪ Lenvatinib und▪ BSC, unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BSC: Best supportive Care; DTC: differenziertes Schilddrüsenkarzinom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAI: Radiojod		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht infrage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cabozantinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC, die refraktär gegenüber RAI sind oder dafür nicht in Frage kommen, und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none">▪ Sorafenib,▪ Lenvatinib und▪ BSC, unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BSC: Best supportive Care; DTC: differenziertes Schilddrüsenkarzinom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAI: Radiojod	

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Cabozantinib (Stand zum 01.04.2022)
- bibliografische Recherchen zu Cabozantinib (letzte Suche am 01.04.2022)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Cabozantinib (letzte Suche am 01.04.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Cabozantinib (letzte Suche am 05.04.2022)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.04.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.04.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 05.04.2022)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Cabozantinib (letzte Suche am 07.06.2022), Suchstrategien siehe Anhang A.

Durch die Überprüfung wurde keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Cabozantinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Da der pU keine relevante RCT identifiziert, strebt er einen indirekten Vergleich an. Zur Intervention identifiziert er die RCT COSMIC-311 [3] in der Cabozantinib + Best Supportive Care (BSC) mit Placebo + BSC verglichen wird. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit RAI refraktärem DTC eingeschlossen, die nach Behandlung mit mindestens einem gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor (VEGFR) gerichteten Tyrosinkinase Inhibitor (TKI) einen Progress erlitten hatten. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden keine zusätzliche RCT zu Cabozantinib identifiziert. Für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sucht er nach RCTs über den Brückenkomparator BSC, kann jedoch keine Studie identifizieren. Die Vollständigkeit des Studienpools zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nicht überprüft.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC, die refraktär gegenüber RAI sind oder dafür nicht infrage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist, vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC, die refraktär gegenüber RAI sind oder dafür nicht infrage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist, keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Cabozantinib für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Cabozantinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC, die refraktär gegenüber RAI sind oder dafür nicht in Frage kommen, und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sorafenib, ▪ Lenvatinib und ▪ BSC, unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BSC: Best supportive Care; DTC: differenziertes Schilddrüsenkarzinom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAI: Radiojod		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G BA.

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 E, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung des Schilddrüsenkarzinoms stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

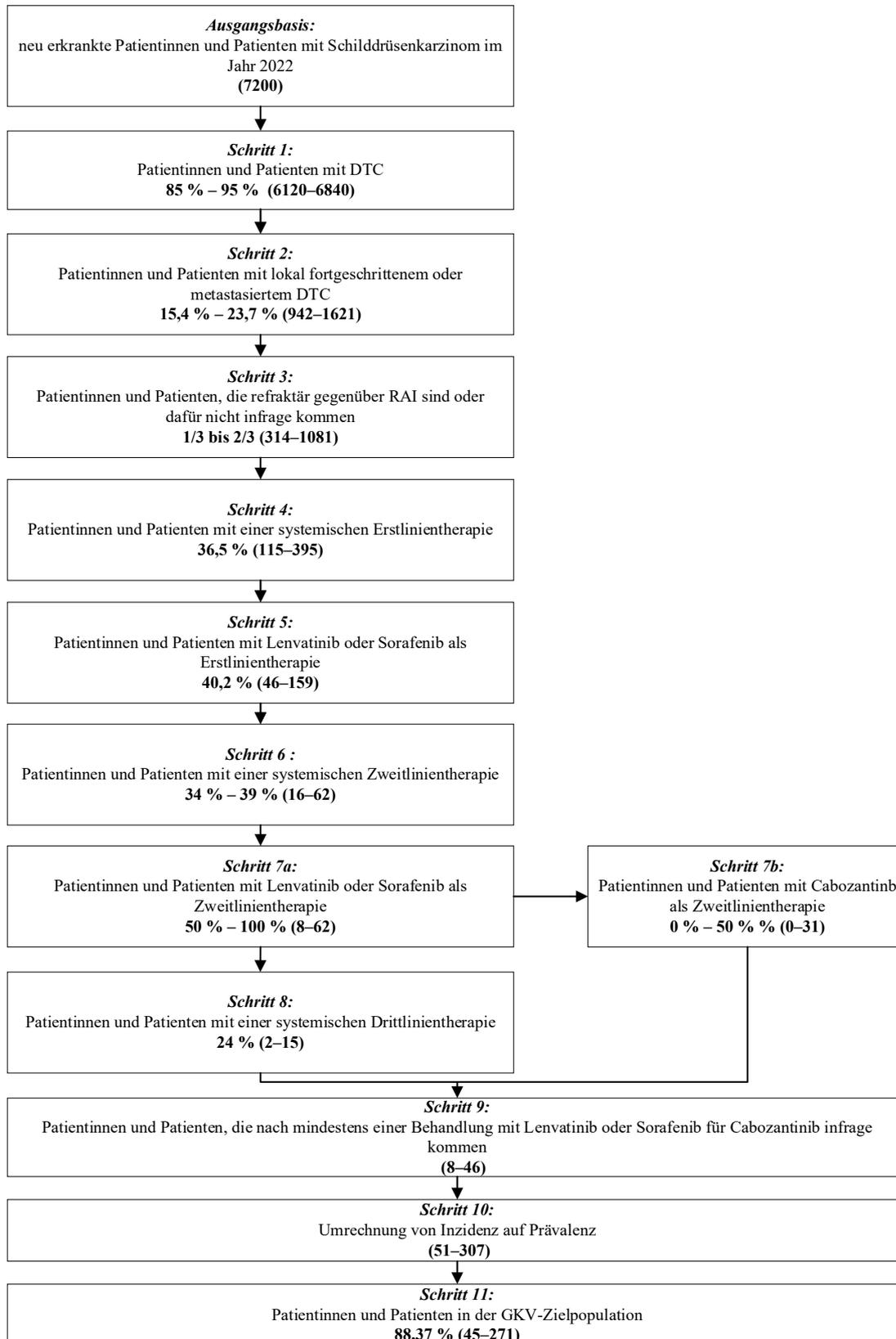
Die Zielpopulation umfasst gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet von Cabozantinib [4] Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC, die refraktär gegenüber RAI sind oder dafür nicht infrage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt, dass für einen Großteil der Patientinnen mit Patienten mit DTC, die refraktär gegenüber Radiojod sind und bei denen nach einer systemischen Therapie eine Progression auftritt, bisher kaum Behandlungsoptionen verfügbar seien. Falls nach systemischer Therapie weitere Metastasen auftreten, beschränke sich die weitere Therapie auf BSC.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; RAI: Radiojod

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Ausgangsbasis: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom im Jahr 2022

Der pU entnimmt für das Jahr 2022 die prognostizierten Fallzahlen zur Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2017 / 2018“ des Robert Koch-Instituts (RKI) [5]. Somit legt er als Ausgangsbasis eine Anzahl von 7200 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom zugrunde.

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit DTC

Für den Anteil des DTC an allen bösartigen Neubildungen der Schilddrüse zieht der pU die Angaben der europäischen Leitlinie (zum fortgeschrittenen Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom) mit einer Spanne von 85 % bis 95 % heran [6]. Dadurch ermittelt er eine Anzahl von 6120 bis 6840 Patientinnen und Patienten mit DTC.

Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC

Der pU erläutert, dass bei jüngeren Patientinnen und Patienten das DTC entweder dem Stadium I (ohne Fernmetastasen) oder dem Stadium II (mit Fernmetastasen) zugeordnet wird. Bei älteren Patientinnen und Patienten hingegen erfolgt die Zuteilung in Abhängigkeit der Ausdehnung des Primärtumors, des Lymphknotenstatus und des Vorliegens von Fernmetastasen in die Stadien I bis IV [7].

Aufgrund dieser unterschiedlichen Einstufung operationalisiert der pU das lokal fortgeschrittene oder metastasierte DTC zum einen über die Klassifikation zum Primärtumor, Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung (TNM) als auch über die Stadien nach Union for International Cancer Control (UICC) jeweils für das Schilddrüsenkarzinom wie folgt:

- Kategorien T3, T4 und M1 der TNM-Klassifikation und
- Stadien III bis IV der 7. Auflage und Stadien II bis IV der 8. Auflage nach UICC.

Für die Untergrenze ermittelt der pU einen nach Geschlecht gewichteten Anteilswert von 15,4 % für die Stadien II bis IV an allen Stadien des Schilddrüsenkarzinoms bei Diagnose anhand der Daten des RKI-Berichts „Krebs in Deutschland für 2017 / 2018“ nach UICC der 8. Auflage [5].

Für die Obergrenze gewinnt er aus dem Tumorregister München einen Anteil von 23,7 % für Patientinnen und Patienten, deren Schilddrüsenkarzinom den TNM-Kategorien T3, T4 oder M1 bei Diagnose in den Jahren 2007 bis 2020 zugeordnet wurden [8].

Übertragen auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 berechnet der pU eine Anzahl von 942 bis 1621 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC.

Schritt 3) Patientinnen und Patienten, die refraktär gegenüber RAI sind oder dafür nicht infrage kommen

Als Untergrenze legt der pU einen Anteil von 1/3 zur Refraktärität gegenüber RAI aus einem Poster von Kantar Health, aus dem Jahr 2015 zugrunde [9]. Diesem Poster lässt sich entnehmen, dass der Anteilswert aus einer prävalenten Patientengruppe mit einem metastasierten DTC aus Deutschland erhoben wurde.

Für die Obergrenze zieht der pU 2 Publikationen heran und leitet daraus einen Anteilswert von 2/3 ab: 1) In der Publikation von Schmidt et al. (2017) [10] wird ein Anteilswert von 2/3 der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem DTC, das im Krankheitsverlauf als refraktär gegenüber RAI eingestuft wird, erwähnt. Aus einer in diesem Zusammenhang zitierten Studie ist zu entnehmen, dass sich der Anteilswert auf Patientinnen und Patienten mit DTC und Fernmetastasen bezieht [11]. 2) In der Publikation von Liu et al. (2019) [12] wird ebenfalls ein Anteilswert von 2/3 der Patientinnen und Patienten mit DTC erwähnt, die bei einem lokalen Rezidiv oder entfernt liegenden Metastasen eine Refraktärität gegenüber RAI entwickeln.

Der pU überträgt die Anteilswerte von 1/3 und 2/3 auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2. Daraus resultiert eine Anzahl von 314 bis 1081 Patientinnen und Patienten, die refraktär gegenüber RAI sind oder dafür nicht infrage kommen.

Schritt 4) Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Erstlinientherapie

Der pU zieht für den Anteilswert einer systemischen Erstlinientherapie das Dossier zu Selpercatinib aus dem Jahr 2021 [13] heran. Die dortige Zielpopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem DTC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen.

Der pU entnimmt einen Anteilswert von 36,5 % für die Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinientherapie. Übertragen auf die Patientengruppe aus Schritt 3 ergeben sich 115 bis 395 Patientinnen und Patienten.

Schritt 5) Patientinnen und Patienten mit Lenvatinib oder Sorafenib als Erstlinientherapie

Der pU entnimmt ebenfalls dem Dossier zu Selpercatinib [13] einen Anteilswert von 40,2 % der Patientinnen und Patienten, die als Erstlinientherapie Lenvatinib oder Sorafenib erhalten.

Daraus resultieren 46 bis 159 Patientinnen und Patienten, die Lenvatinib oder Sorafenib in der Erstlinientherapie erhalten.

Schritt 6) Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Zweitlinientherapie

Aufgrund fehlender Daten zu der laut Anwendungsgebiet erforderlichen Progression (für diesen Herleitungsschritt nach Erstlinientherapie) operationalisiert der pU dies als Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie beginnen.

Als Untergrenze legt der pU den Anteilswert für eine Zweitlinientherapie in Höhe von 34 % aus dem Dossier zu Selpercatinib [13]. Dieser wurde aus einer Patientengruppe mit metastasiertem DTC gewonnen, die zuvor eine systemische Erstlinientherapie erhalten haben.

Als Obergrenze zieht der pU eine Publikation zu Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC heran, die refraktär gegenüber RAI waren und Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) in einer Erstlinientherapie erhielten [14]. Aus dieser Patientengruppe ermittelt der pU den Anteilswert in Höhe von 39 %, der alle Patientinnen und Patienten umfasst, die mindestens 2 Wirkstoffe der TKI im weiteren Krankheitsverlauf erhielten.

Durch Übertragung dieser Anteilswerte auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 5 berechnet der pU eine Anzahl von 16 bis 62 Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Zweitlinientherapie.

Schritt 7a) Patientinnen und Patienten mit Lenvatinib oder Sorafenib als Zweitlinientherapie

Der pU legt für diesen Herleitungsschritt einen Anteil von 50 % bis 100 % zugrunde und berechnet somit 8 bis 62 Patientinnen und Patienten mit Lenvatinib oder Sorafenib als Zweitlinientherapie.

Schritt 7b) Patientinnen und Patienten, die Cabozantinib als Zweitlinientherapie erhalten

Der pU legt einen Anteilswert von 0 % bis 50 % für diesen Schritt zugrunde und ermittelt somit 0 bis 31 Patientinnen und Patienten, die Cabozantinib als Zweitlinientherapie erhalten.

Schritt 8) Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Drittlinientherapie

Aufgrund fehlender Daten zu der laut Anwendungsgebiet erforderlichen Progression (für diesen Herleitungsschritt nach Zweitlinientherapie) operationalisiert der pU dies als Patientinnen und Patienten, die eine Drittlinientherapie beginnen.

Der pU legt den Anteilswert in Höhe von 24 % aus dem Dossier zu Selpercatinib [13] zugrunde. Dieser wurde aus einer Patientengruppe mit metastasiertem DTC gewonnen, die zuvor eine systemische Zweitlinientherapie erhalten haben.

Der pU überträgt den Anteilswert auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 7a und berechnet somit eine Anzahl von 2 bis 15 Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Drittlinientherapie.

Schritt 9) Patientinnen und Patienten, die nach mindestens einer Behandlung mit Lenvatinib oder Sorafenib für Cabozantinib infrage kommen

Für die Untergrenze addiert der pU nach seinen Angaben die Anzahl der Untergrenzen aus Schritt 7b (0 Patientinnen und Patienten mit Cabozantinib als Zweitlinientherapie) und aus Schritt 8 (2 Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Drittlinientherapie).

Als Obergrenze addiert er die Anzahl der entsprechenden Obergrenzen aus diesen Schritten (31 Patientinnen und Patienten aus Schritt 7b und 15 Patientinnen und Patienten aus Schritt 8).

Der pU ermittelt eine Spanne von 8 bis 46 Patientinnen und Patienten für Schritt 9.

Schritt 10) Umrechnung von Inzidenz auf Prävalenz

Für die Umrechnung auf eine Prävalenz verwendet der pU die Formel $P_{n+1} = P_n + I - (P_n + I) * 1\text{-Jahres-Sterberate}$. Dabei steht für die Prävalenz P_n nach n Jahren und I für die Inzidenz und es wird eine konstante Überlebenswahrscheinlichkeit sowie Neuerkrankungsrate angenommen. Für das 1. Jahr wird die Inzidenz mit der Prävalenz gleichgesetzt. Die 1-Jahres-Sterberate wird auf Basis des medianen Überlebens berechnet.

Der pU legt eine 1-Jahres-Sterberate von 12,9 % zugrunde. Dafür entnimmt er der Publikation von Schmidt et al (2017) [10] eine mittlere Lebenserwartung von 5 Jahren für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem DTC, die refraktär gegenüber RAI sind.

Der pU extrapoliert die Anzahl der Patientinnen und Patienten bis zur Stabilisierung der Prävalenzwerte und berechnet so eine Gesamtzahl von 51 bis 307 Patientinnen und Patienten.

Schritt 11) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Durch Übertragung eines GKV-Anteils von 88,37 % [15] ergeben sich 45 bis 271 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung der Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Die Rechenschritte beinhalten sowohl Unter- als auch Überschätzungen. Dies wird unter anderem im Folgenden näher erläutert:

Zu Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit DTC

Der pU zieht die Anteilswerte für das DTC in Höhe von 85 % bis 95 % heran, die in der europäischen Leitlinie ohne Quellenangaben lediglich erwähnt sind. Die Angaben in den vom pU ebenfalls aufgeführten Quellen des RKI [16] und des Tumorregisters München [8] bestätigen die vom pU zugrunde gelegte Spanne.

Zu Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC

Die vom pU ermittelten Anteilswerte beziehen sich allgemein auf das Schilddrüsenkarzinom und nicht auf das erforderliche DTC. Dies führt an dieser Stelle zur Unsicherheit.

Bei dem Anteilswert der Untergrenze sind für das Anwendungsgebiet potenziell relevante jüngere Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem DTC aber ohne Fernmetastasen durch eine Zuteilung in das Stadium I nicht erfasst worden, sodass dies zu einer Unterschätzung des Anteilswertes führen kann. Bei dem Anteilswert der Obergrenze sind, wie der pU selbst erläutert, Doppelerfassungen möglich, sodass daraus tendenziell eine Überschätzung der Obergrenze resultiert.

Zudem bleiben Patientinnen und Patienten, die erst im Verlauf ihrer Erkrankung ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes DTC entwickeln, unberücksichtigt und führen zu einer Unterschätzung.

Zu Schritt 3) Patientinnen und Patienten, die refraktär gegenüber RAI sind oder dafür nicht infrage kommen

Der Anteilswert der Untergrenze wird aus einer prävalenten Population gewonnen, sodass die Übertragbarkeit auf die inzidente Patientengruppe aus Schritt 2 unsicher ist. Zudem beziehen sich die Anteilswerte zur Refraktärität gegenüber RAI (1/3 und 2/3) ausschließlich auf Patientengruppen mit DTC und Fernmetastasen [9,11] bzw. Fernmetastasen oder lokalem Rezidiv [12]. Damit ist die Übertragbarkeit der Anteilswerte auf die Patientengruppe aus Schritt 2, die auch Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem DTC umfasst nicht gewährleistet und führt zu einer Überschätzung.

Zu Schritt 4) Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Erstlinientherapie

Dem Dossier zu Selpercatinib [13] ist zu entnehmen, dass der Anteilswert zu einer systemischen Erstlinientherapie aus einer Patientengruppe gewonnen wurde, die vorher nicht auf eine Refraktärität gegenüber RAI eingeschränkt wurde. Vor dem Hintergrund, dass eine systemische Therapie erst bei einer rezidivierenden, fortgeschrittenen und / oder metastasierten Erkrankung, die nicht auf RAI anspricht, empfohlen wird [17], kann davon ausgegangen werden, dass der herangezogene Anteilswert zu einem großen Teil Patientinnen und Patienten umfasst, die gleichzeitig gegenüber RAI refraktär sind.

Mit dem Herleitungsschritt 3 ist jedoch bereits eine separate Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit einer Refraktärität gegenüber RAI erfolgt, sodass der Anteilswert aus dem Dossier zu Selpercatinib nicht auf die Patientengruppe aus Schritt 3 übertragbar ist. Dies führt folglich zu einer Unterschätzung der Zielpopulation.

Zu den Schritten 5 und 7a) Patientinnen und Patienten mit Lenvatinib oder Sorafenib als Erstlinientherapie bzw. als Zweitlinientherapie

Es ist nicht nachvollziehbar, wieso der pU die Zielpopulation auf eine vorherige Behandlung mit Lenvatinib oder Sorafenib einschränkt. Laut Anwendungsgebiet [4] ist lediglich eine vorherige systemische Therapie erforderlich. Diese Herleitungsschritte führen zu einer zu starken Eingrenzung der Zielpopulation.

Zu den Schritten 6 und 8) Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Zweitlinientherapie bzw. Drittlinientherapie

Der Anteilswert der Untergrenze aus Schritt 6 (34 % mit einer Zweitlinientherapie) und der Anteilswert aus Schritt 8 (24 % mit einer Drittlinientherapie) beziehen sich ausschließlich auf die Patientengruppe mit metastasiertem DTC und sind daher nur eingeschränkt auf Patientinnen und Patienten aus dem jeweiligen vorherigen Schritt mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC übertragbar.

Zu Schritt 7b) Patientinnen und Patienten, die Cabozantinib als Zweitlinientherapie erhalten

Der pU erläutert nicht die Rationale für diesen Herleitungsschritt. Zudem belegt er die Anteilswerte (0 % bis 50 %) nicht mit Quellen. Dieser Schritt ist für die Herleitung der Zielpopulation nicht erforderlich und führt insgesamt zu einer zu starken Eingrenzung der Zielpopulation.

Zu Schritt 9) Patientinnen und Patienten, die nach mindestens einer Behandlung mit Lenvatinib oder Sorafenib für Cabozantinib infrage kommen

Die Addition der Anzahlen aus den Schritten 7b und 8 führt zu einer abweichenden Anzahl von 2 bis 46 Patientinnen und Patienten (pU: 8 bis 46).

Zu Schritt 10) Umrechnung von Inzidenz auf Prävalenz

Der pU legt eine mittlere Lebenserwartung zugrunde, die sich auf ein fortgeschrittenes DTC mit einer Refraktärität gegenüber RAI bezieht. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich die Zielpopulation in einem weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Progress nach mindestens 1 vorherigen Therapie) befindet. Daher wird die vom pU zugrunde gelegte mittlere Lebenserwartung von 5 Jahren zu hoch sein und führt an dieser Stelle zu einer Überschätzung der Zielpopulation.

Zusammenfassung der Bewertung

Etliche Herleitungsschritte (Schritte 4, 5, 7a sowie 7b) führen zu einer zu starken Eingrenzung der Zielpopulation. Durch die Vernachlässigung der Patientinnen und Patienten, die erst im Verlauf ihrer Erkrankung ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes DTC entwickeln (siehe Schritt 2), ist ebenfalls von einer Unterschätzung der Zielpopulation auszugehen.

Hingegen resultiert aus den Anteilswerten in Schritt 3 zur Refraktärität gegenüber RAI sowie aus der mittleren Lebenserwartung in Schritt 10 eine Überschätzung.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Hochrechnung auf die prävalente Population stark abhängig von der zugrunde gelegten mittleren Überlebensdauer ist, sodass geringfügige Abweichungen einen erheblichen Einfluss auf die Anzahl der Zielpopulation haben.

Insgesamt wird aufgrund der zahlreichen Herleitungsschritte, die zu einer zu starken Eingrenzung der Zielpopulation führen, davon ausgegangen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation im Bereich der Obergrenze der vom pU ausgewiesenen Spanne und darüber liegt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU legt die Daten zur Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms für die Jahre 1999 bis 2018 des Zentrums für Krebsregisterdaten zugrunde [18] und prognostiziert anhand einer mittleren Steigerungsrate für diesen Zeitraum die Inzidenz bis zum Jahr 2027. Den Anstieg der Inzidenz erklärt der pU mit einer frühzeitigeren Erkennung insbesondere des papillären Schilddrüsenkarzinoms. Er nimmt an, dass der Anteil des DTC an der Gesamtzahl an Neuerkrankungen gleichbleibt oder sich erhöht.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

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

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

Der G BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Sorafenib,
- Lenvatinib und
- BSC

unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes.

Der pU stellt die Kosten für Cabozantinib sowie für Sorafenib und Lenvatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Er führt aus, dass die Kosten für BSC patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Da in den Fachinformationen [4,19,20] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [4,19,20].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cabozantinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2022 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU führt aus, dass bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Somit berücksichtigt er keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Laut Fachinformationen [4,19,20] sind verschiedene Kontrolluntersuchungen notwendig, die sich in der Art der Kontrolluntersuchung unterscheiden können und somit zu abweichenden Kosten führen können.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Cabozantinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 65 518,23 €. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten für Sorafenib und Lenvatinib findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4. Die Jahrestherapiekosten bestehen ebenfalls ausschließlich aus Arzneimittelkosten und sind in der Größenordnung plausibel. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU thematisiert Therapieabbrüche, Kontraindikationen und weitere Therapieoptionen ohne die Versorgungsanteile zu quantifizieren.

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 als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC) indiziert, die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Cabozantinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC, die refraktär gegenüber RAI sind oder dafür nicht in Frage kommen, und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sorafenib, ▪ Lenvatinib und ▪ BSC, unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BSC: Best-Supportive Care; DTC: differenziertes Schilddrüsenkarzinom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAI: Radiojod		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: 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 mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC, die refraktär gegenüber RAI sind oder dafür nicht in Frage kommen, und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist	45–271	Insgesamt wird aufgrund der zahlreichen Herleitungsschritte, die zu einer zu starken Eingrenzung der Zielpopulation führen, davon ausgegangen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation im Bereich der Obergrenze der ausgewiesenen Spanne und darüber liegt.
<p>a. Angabe des pU DTC: differenziertes Schilddrüsenkarzinom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAI: Radiojod</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Cabozantinib	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem	65 518,23	0	0	65 518,23	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Sorafenib		59 934,96	0	0	59 934,96	
Lenvatinib		61 239,58	0	0	61 239,58	
BSC	DTC, die refraktär gegenüber RAI sind oder dafür nicht in Frage kommen, und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist	patientenindividuell unterschiedlich				Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a. Angaben des pU BSC: Best supportive Care; DTC: differenziertes Schilddrüsenkarzinom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAI: Radiojod</p>						

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 Common Terminology Criteria for Adverse Events (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 International Normalized Ratio (INR)-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*
- *Nierenversagen*
- *Lebertoxizität*

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]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Brose MS, Robinson B, Sherman SI et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(8): 1126-1138. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00332-6](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00332-6).
4. Ipsen Pharma. CABOMETYX 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 31.05.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile.
6. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J* 2019; 8(5): 227-245. <https://dx.doi.org/10.1159/000502229>.
7. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid* 2017; 27(6): 751-756. <https://dx.doi.org/10.1089/thy.2017.0102>.
8. Tumorregister München. ICD-10 C73: Schilddrüsenkarzinom; Survival [online]. 2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73__G-ICD-10-C73-Schilddruesenkarzinom-Survival.pdf.
9. Nersesyan K, Robinson D, Wolfe G et al. Epidemiology and Treatment of Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the EU5. *ISPOR 20th Annual International Meeting 2015*.
10. Schmidt A, Iglesias ML, Klain M et al. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: An uncommon but challenging situation. *Archives of Endocrinology and Metabolism* 2017; 61(1): 81-89. <https://dx.doi.org/10.1590/2359-3997000000245>.

11. Durante C, Haddy N, Baudin E et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8): 2892-2899. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-2838>.
12. Liu J, Liu Y, Lin Y et al. Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer and Redifferentiation Therapy. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2019; 34(3): 215-225. <https://dx.doi.org/10.3803/EnM.2019.34.3.215>.
13. Lilly Deutschland. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Selpercatinib (Retsevmo) [online]. 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4521/2021-03-12_Modul3C_Selpercatinib.pdf.
14. Koehler VF, Berg E, Adam P et al. Real-World Efficacy and Safety of Multi-Tyrosine Kinase Inhibitors in Radioiodine Refractory Thyroid Cancer. *Thyroid* 2021; 31(10): 1531-1541. <https://dx.doi.org/10.1089/thy.2021.0091>.
15. GKV Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung [online]. 2022. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2021_q4/20220328_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q4-2021_300dpi_barrierefrei.pdf.
16. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018 – Zusatzauswertungen; Schilddrüsenkrebs C73 - Krebsregisterdaten [online]. 2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs_node.html.
17. Haddad RI, Bischoff L, Ball D et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Thyroid Carcinoma.
18. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0015.0002 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001 [Überleben]); Diagnose C73 [online]. 2021. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
19. Bayer Vital. Nexavar 200 mg Filmtabletten [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009821>.
20. Eisai. Lenvima 4 mg/10 mg Hartkapseln [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022191>.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Cabozantinib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
thyroid cancer AND cabozantinib OR BMS-907351

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
cabozantinib OR BMS-907351 OR BMS907351 OR (BMS 907351)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
thyroid cancer AND (cabozantinib OR BMS-907351 OR BMS907351 OR BMS 907351)

Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 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 „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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 von Beziehungen“. 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	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochen	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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