



IQWiG-Berichte – Nr. 1452

**Cabozantinib
(Schilddrüsenkarzinom) –
Addendum zum Auftrag A22-59**

Addendum

Auftrag: G22-36
Version: 1.0
Stand: 10.11.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Cabozantinib (Schilddrüsenkarzinom) – Addendum zum Auftrag A22-59

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.10.2022

Interne Auftragsnummer

G22-36

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christiane Balg
- Nadia Abu Rajab
- Anja Schwalm

Schlagwörter

Cabozantinib, Schilddrüsentumoren, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Cabozantinib, Thyroid Neoplasms, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	2
2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU	2
2.2 Zusammenfassung.....	7
3 Literatur	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	8

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	3

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RAI	Radiojod
TNM	Klassifikation von malignen Tumoren (Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Metastasen)

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.10.2022 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A22-59 (Cabozantinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Cabozantinib ist gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet indiziert 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 [2].

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) ermittelte in seinem Dossier eine Anzahl von 45 bis 271 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [3].

In der Dossierbewertung wurde davon ausgegangen, dass aufgrund der zahlreichen Herleitungsschritte, die zu einer zu starken Eingrenzung der Zielpopulation führen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Bereich der Obergrenze der ausgewiesenen Spanne und darüber liegt [1].

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Cabozantinib hat der pU mit seiner Stellungnahme vom 21.09.2022 [4] ergänzende Ausführungen zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV an den G-BA geliefert, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [3].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU zusätzlich vorgelegten Berechnungen und Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme zum Nutzenbewertungsverfahren von Cabozantinib nimmt der pU Änderungen zur Herleitung der Zielpopulation vor, indem er einige im Dossier herangezogene Herleitungsschritte [1,3] nicht mehr zugrunde legt.

Zudem reicht der pU 2 neue Anteilswerte und eine abweichende 1-Jahres-Sterberate für die Herleitung der Zielpopulation ein.

In der Gesamtbetrachtung weist der pU eine Anzahl von 125 bis 424 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus (Dossier: 45 bis 271 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [3]). Die Neuberechnung wird in den folgenden Abschnitten zunächst beschrieben und anschließend bewertet.

Beschreibung des neuen Vorgehens

Der pU leitet in dem Dossier die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation anhand von 11 Herleitungsschritten ab [1,3].

Mit den Stellungnahmen nimmt der pU Änderungen bei der Herleitung der Zielpopulation vor, indem er folgende im Dossier herangezogene Herleitungsschritte nicht mehr zugrunde legt:

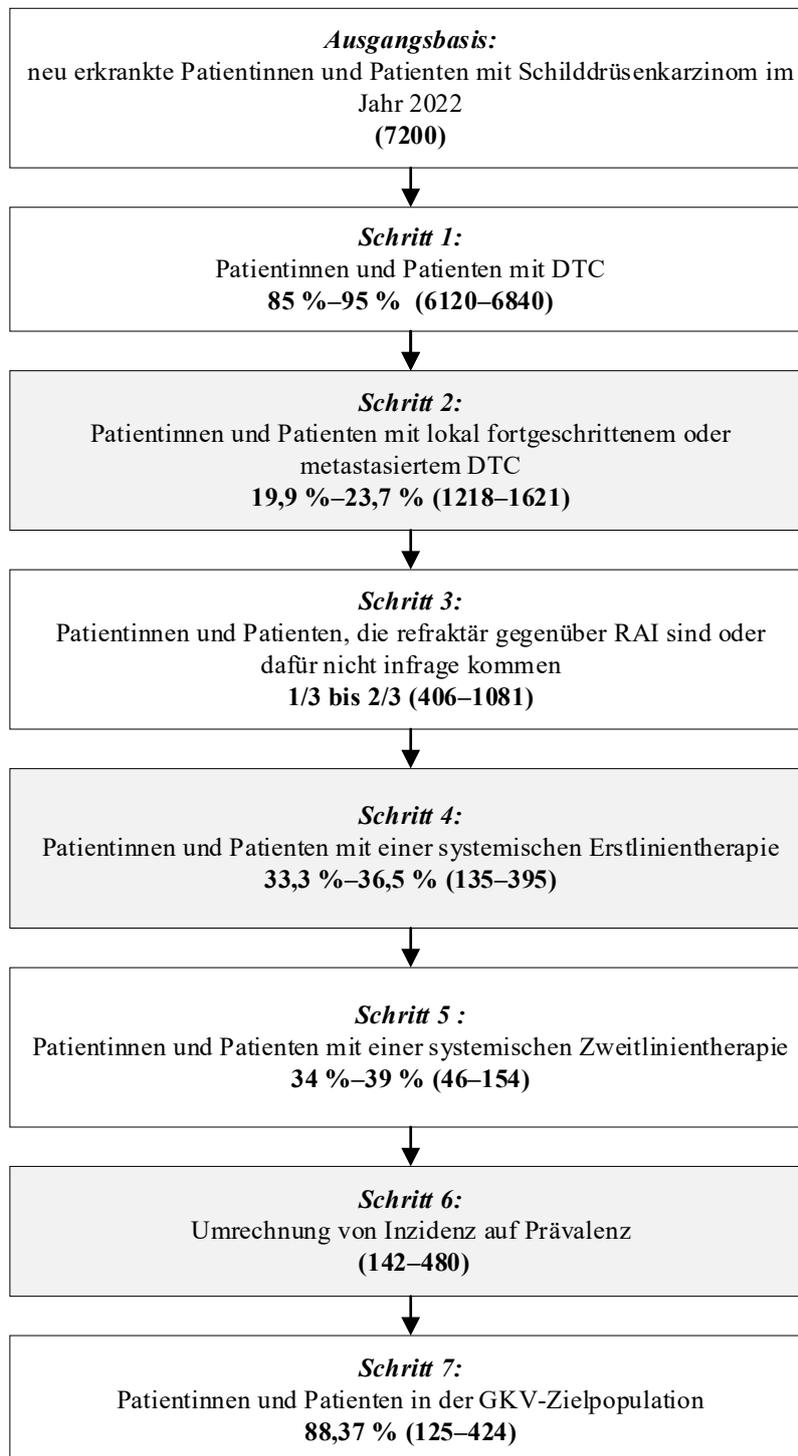
- die Eingrenzung auf „Patientinnen und Patienten mit Lenvatinib oder Sorafenib als Erstlinientherapie“ (siehe Herleitungsschritt 5 in der Dossierbewertung),
- die Eingrenzung auf „Patientinnen und Patienten mit Lenvatinib oder Sorafenib als Zweitlinientherapie“ (siehe Herleitungsschritt 7a in der Dossierbewertung),
- die Eingrenzung auf „Patientinnen und Patienten, die Cabozantinib als Zweitlinientherapie erhalten“ (siehe Herleitungsschritt 7b in der Dossierbewertung) sowie
- die Eingrenzung auf „Patientinnen und Patienten, mit einer systemischen Drittlinientherapie“ (siehe Herleitungsschritt 8 in der Dossierbewertung)

Somit reduziert sich mit der Neuberechnung die Anzahl der Herleitungsschritte zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation auf 7.

Zudem weist der pU für die Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC einen neuen Anteilswert und für die Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Erstlinientherapie einen zusätzlichen (neuen) Anteilswert aus. Außerdem legt er für die Umrechnung von der Inzidenz auf die Prävalenz eine vom im Dossier abweichende 1-Jahres-Sterberate zugrunde.

Die neue Vorgehensweise des pU ist in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt. Die Berechnungsschritte mit einem neuen bzw. zusätzlichen Anteilswert sowie mit einer abweichenden 1-Jahres-Sterberate sind in der Abbildung grau unterlegt. Nur diese werden

anschließend beschrieben. Die Beschreibung der übrigen Herleitungsschritte und diesbezügliche Bewertung sind der Dossierbewertung zu Cabozantinib zu entnehmen [1].



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)

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

Der pU ermittelt einen neuen Anteilswert für die Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC als Untergrenze. Diesen entnimmt er den Auswertungen des Tumorregisters München zu Patientinnen und Patienten mit der Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms in den Jahren 2007 bis 2020 [5]. Der pU zieht einen Anteilwert in Höhe von 19,9 % heran, der Patientinnen und Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom der folgenden Tumorausbreitungen umfasst:

- T3 oder T4 entsprechend der TNM-Klassifikation von malignen Tumoren

Der pU erläutert, dass innerhalb der aufgegriffenen Kategorien auch Patientinnen und Patienten mit Metastasen vertreten sein können.

Für die Obergrenze zieht der pU den Anteilswert in Höhe von 23,7 % aus dem Dossier heran [1,3]. Dies entspricht den Patientinnen und Patienten, deren Schilddrüsenkarzinom folgenden TNM-Kategorien zugeordnet werden [5]:

- T3 oder T4 oder
- M1

Übertragen auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 berechnet der pU eine Anzahl von 1218 bis 1621 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC.

Schritt 4) Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Erstlinientherapie

Der pU zieht eine neue Quelle für die Ermittlung des Anteilswertes der Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Erstlinientherapie heran [6]. Dabei handelt es sich um eine Online Befragung von Ärztinnen und Ärzten, die im Jahr 2014 rekrutiert und zu Patientinnen und Patienten mit DTC und Refraktärität gegenüber RAI befragt wurden. Demnach erhielten von 72 Patientinnen und Patienten aus Deutschland ein Anteil von 33,3 % zur Zeit der Datenerhebung eine systemische Therapie. Der pU legt diesen Anteilswert als Untergrenze in Schritt 4 zugrunde.

Als Obergrenze dient ihm der Anteilswert in Höhe von 36,5 % aus dem Dossier [1,3].

Somit ermittelt er eine Spanne von 135 bis 395 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC, die refraktär gegenüber RAI sind und eine systemische Erstlinientherapie erhalten.

Schritt 6) Umrechnung von Inzidenz auf Prävalenz

Der pU legt nachträglich eine zum Dossier abweichende 1-Jahres-Sterberate zugrunde. Dazu zieht er Angaben aus dem Tumorregister München heran [5] und entnimmt nach seinen

Aussagen hieraus, dass das mediane Überleben bei 2 bis 3 Jahren für Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom nach der 1. Progression liegt. Durch Berechnung eines Mittelwerts von 2,5 Jahren ergibt sich daraus eine 1-Jahres-Sterberate von 24,2 %, die der pU für die nachfolgende Berechnung heranzieht:

Analog zur Berechnungsweise im Dossier ermittelt der pU anhand dieser 1-Jahres-Sterberate eine Prävalenz von 142 bis 480 Patientinnen und Patienten.

Mithilfe eines GKV-Anteils in Höhe von 88,37 % aus dem Dossier [3] ergibt sich eine Anzahl von 125 bis 424 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung

Nichtberücksichtigung einiger Herleitungsschritte aus dem Dossier

Es ist nachvollziehbar, dass der pU die ursprünglich herangezogenen Schritte 5, 7a und 7b aus dem Dossier (siehe Beschreibung der Berechnungsschritte in der Dossierbewertung [1]) bei der hier vorgelegten Neuberechnung nicht berücksichtigt. Wie in der Dossierbewertung bereits ausgeführt [1], sind dies Herleitungsschritte, die die Zielpopulation auf eine Vortherapie mit bestimmten Wirkstoffen einschränkt, welches laut Anwendungsgebiet [2] nicht erforderlich ist.

Jedoch ist der Ausschluss des Herleitungsschrittes 8 (siehe Dossierbewertung [1]: Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Drittlinientherapie) bei der Neuberechnung nicht nachvollziehbar. Da Cabozantinib zwar nach einer vorherigen systemischen Therapie indiziert, aber nicht nur auf eine Zweitlinientherapie eingeschränkt ist, wären für die Zielpopulation mindestens die Patientengruppen sowohl mit einer Zweitlinien- als auch mit einer Drittlinientherapie relevant.

Zudem ist zu berücksichtigen, dass als Obergrenze die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem Progress während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie [2] herangezogen werden sollte.

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

Im Dossier hat der pU als Untergrenze einen Anteilswert (15,4 %) für die Stadien II bis IV an allen Stadien des Schilddrüsenkarzinoms nach der Klassifikation der UICC (Union for International Cancer Control) entsprechend der 8. Auflage der TNM zugrunde gelegt [1,3]. Dabei wurden für das Anwendungsgebiet potenziell relevante jüngere Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem DTC aber ohne Fernmetastasen durch eine Zuteilung in das Stadium I UICC nicht erfasst, sodass dies zu einer Unterschätzung des Anteilswertes führen konnte.

Der pU zieht nun für einen neuen Anteilswert die Kategorien der TNM-Klassifikation heran. Somit umfasst der Anteilswert der Untergrenze alle Schilddrüsenkarzinome der Kategorien T3 oder T4 und der Anteilswert der Obergrenze alle Schilddrüsenkarzinome der Kategorien T3,

T4 oder M1. Beide Anteilswerte beinhalten Unschärfen: So können bei der Obergrenze mehrfache Zählungen aus verschiedenen Kategorien der TNM-Klassifikation möglich sein und bei der Untergrenze nicht alle metastasierten Fälle eingeschlossen sein. Insgesamt erscheint die Ausweisung einer Spanne auf Basis der TNM-Klassifikation angebracht.

Die hier neu ausgewiesene Spanne (19,9 % bis 23,7 %) wird als geeigneter angesehen als diejenige aus dem Dossier (15,4 % bis 23,7 %) [1,3].

Wie in der Dossierbewertung [1] ausgeführt, bleiben weiterhin Patientinnen und Patienten, die erst im Verlauf ihrer Erkrankung ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes DTC entwickeln, unberücksichtigt. Dies führt zu einer Unterschätzung.

Zu Schritt 4) Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Erstlinientherapie

Der nun zusätzlich ermittelte Anteilswert (33,3 % als Untergrenze) wird im Gegensatz zu dem Anteilswert aus dem Dossier (36,5 % nun hier als Obergrenze) aus einer Patientengruppe mit DTC und Refraktärität gegenüber RAI erhoben.

Damit erscheint zwar zunächst die Übertragbarkeit auf die Patientengruppe aus Schritt 3 geeigneter zu sein. Es ist jedoch zu beachten, dass die Herleitung der Zielpopulation auf einem inzidenzbasierten Ansatz beruht. Für die Anteilsermittlung ist somit ein möglichst langer Betrachtungszeitraum relevant, innerhalb dessen Patientinnen und Patienten aufgegriffen werden, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten. Aus der herangezogenen Publikation [6] ist hingegen zu entnehmen, dass der Anteilswert aus einer Population gewonnen wird, die zu einem bestimmten Zeitpunkt betrachtet wird. Neben dem ermittelten Anteil von 33,3 % der Patientengruppe mit einer systemischen Therapie befindet sich ein weiterer Anteil von 26,4 % in einer Watch-and-Wait-Phase und ein weiterer Anteil von 40,3 % in einer nicht-systemischen Behandlung. Es kann davon ausgegangen werden, dass diese Patientengruppen teilweise zu einem späteren Zeitpunkt ebenfalls eine systemische Erstlinientherapie erhalten und damit dem Anteilswert zuzurechnen sind. Somit ist von einer Unterschätzung des zusätzlich ermittelten Anteilswert auszugehen.

Wie in der Dossierbewertung [1] ausgeführt, ist der Anteilswert der Obergrenze nicht auf die Patientengruppe aus Schritt 3 übertragbar und führt ebenfalls zu einer Unterschätzung des Umfangs der Zielpopulation.

Zu Schritt 6) Umrechnung von Inzidenz auf Prävalenz

Das vom pU herangezogene mediane Überleben von 2 bis 3 Jahren für Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom nach der 1. Progression lässt sich in der Form nicht dem Tumorregister München entnehmen. Ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen als 1. Progressionsereignis lässt sich ein medianes Überleben von ca. 3 Jahren ableiten. Wie der pU selbst in seinen Ausführungen erläutert, wäre zudem für die Herleitung ein medianes Überleben für Patientinnen und Patienten mit DTC und Refraktärität gegenüber RAI sowie mit Progress nach einer vorherigen systemischen Therapie relevant.

Im Dossier hat der pU eine mittlere Lebenserwartung von 5 Jahren herangezogen [1,3]. Dies wurde als zu lang bewertet, da es sich auf eine Population mit einem fortgeschrittenen DTC und mit einer Refraktärität gegenüber RAI bezieht, die Zielpopulation sich aber in einem weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadium befindet. Zwar legt der pU nun ein medianes Überleben von 2,5 Jahren vor, es bleibt allerdings unklar, ob dieses für die Zielpopulation geeignet ist. Daher ist das hier zugrunde gelegte Überleben mit Unsicherheit verbunden.

Die darüber hinaus adressierten Unsicherheiten der Dossierbewertung bleiben bestehen [1].

Gesamtbewertung

In der Gesamtbetrachtung ist die nun vorgelegte Herleitung im Vergleich zu derjenigen aus dem Dossier geeigneter, um die Zahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation abzuleiten. Jedoch ist insbesondere bei den Anteilswerten zu den Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Erstlinientherapie in Schritt 4 weiterhin von einer Unterschätzung auszugehen. Daher wird bei der Untergrenze der vorgelegten Spanne von 125 bis 424 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation weiterhin von einer Unterschätzung ausgegangen. Der Bereich der Obergrenze erscheint in der Gesamtbetrachtung angemessener um die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation abzubilden.

2.2 Zusammenfassung

Die folgende Tabelle 1 zeigt die zusammenfassende Bewertung zur vom pU geschätzten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A22-59 [1] und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	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	125–424	In der Gesamtbetrachtung ist die nun vorgelegte Herleitung im Vergleich zu derjenigen aus dem Dossier geeigneter, um die Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation abzuleiten [1,3]. Jedoch ist insbesondere hinsichtlich der Anteilswerte zu den Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Erstlinientherapie weiterhin von einer Unterschätzung auszugehen. Daher wird bei der Untergrenze der vorgelegten Spanne von einer Unterschätzung ausgegangen. Der Bereich der Obergrenze erscheint in der Gesamtbetrachtung angemessener um die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation abzubilden.
a. Angabe aus der Stellungnahme des pU DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAI: Radiojod			

Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cabozantinib (Schilddrüsenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 02.09.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-59_cabozantinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Ipsen Pharma. CABOMETYX 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 31.05.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Ipsen Pharma. Cabozantinib-L-malat (Cabometyx); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 09.09.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/838/#dossier>.
4. Ipsen Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1409: Cabozantinib (Schilddrüsenkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/838/#beschluesse> im Dokument „Zusammenfassende Dokumentation“].
5. Tumorregister München. ICD-10 C73: Schilddrüsenkarzinom [online]. 2022 [Zugriff: 14.04.2022]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73_G-ICD-10-C73-Schilddruesenkarzinom-Survival.pdf.
6. Gianoukakis AG, Flores NM, Pelletier CL et al. Treatment patterns, health state, and health care resource utilization of patients with radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. Cancer Manag Res 2016; 8: 67-76. <https://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S102383>.