



Zusammenfassende Dokumentation

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

Cabozantinib

Vom 1. Dezember 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	11
4.	Verfahrensablauf.....	11
5.	Beschluss	13
6.	Anhang	18
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	18
B.	Bewertungsverfahren	22
1.	Bewertungsgrundlagen	22
2.	Bewertungsentscheidung.....	22
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
2.2	Nutzenbewertung	22
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	23
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	24
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	28
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	29
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	29
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	30
5.1	Stellungnahme der Ipsen Pharma GmbH.....	30

5.2	Stellungnahme der Eisai GmbH.....	55
5.3	Stellungnahme des vfa	61
D.	Anlagen	65
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	65
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	71

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Cabozantinib (Cabometyx) wurde am 1. November 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 29. April 2022 hat Cabometyx die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. Mai 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Cabozantinib mit

dem neuen Anwendungsgebiet (*Cabometyx 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*) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Cabozantinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cabozantinib (Cabometyx) gemäß Fachinformation

Cabometyx 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.12.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und eine Progression während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Sorafenib,

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Lenvatinib und
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Laut Zulassungsstatus stehen für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte differenzierte Schilddrüsenkarzinom die Proteinkinaseinhibitoren Sorafenib, Lenvatinib und Selpercatinib sowie das Zytostatikum Doxorubicin zur Verfügung.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Strahlentherapie und die Radiojodtherapie in Betracht.
- zu 3. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes differenziertes Schilddrüsenkarzinom bei Erwachsenen:
 - Lenvatinib: Beschluss vom 15.08.2019
 - Selpercatinib: Beschluss vom 02.09.2021
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Unter den unter 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Die Evidenz für die vorliegende Therapiesituation ist limitiert. Es liegen keine nationalen Leitlinien zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen differenzierten Schilddrüsenkarzinom vor. Ferner liegen keine Cochrane Reviews vor. Die verfügbaren Leitlinien erfüllen zum Teil nicht die methodischen Gütekriterien, wurden jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz dennoch berücksichtigt.

Laut der vorliegenden Evidenz und entsprechend den schriftlichen Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie werden für Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen differenzierten Schilddrüsenkarzinom bei Krankheitsprogression und / oder symptomatischer Krankheit die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Sorafenib oder Lenvatinib als Therapie empfohlen. In Bezug auf die vorliegende Therapiesituation - Progression während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie - ist nur sehr wenig Evidenz bezüglich nachfolgender Therapien vorhanden.

In den Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zu der Nutzenbewertung von Selpercatinib (Beschluss vom 02.09.2021) in einem ähnlichen Anwendungsgebiet wurde von den klinischen Experten ausgeführt, dass in der Versorgungsrealität nach der Behandlung mit einem der beiden TKI Sorafenib oder Lenvatinib in der darauffolgenden Linie bei Vorliegen entsprechender Voraussetzungen ein Wechsel zu dem jeweils anderen Wirkstoff vorgenommen wird.

Im Rahmen der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde dies bestätigt.

Für den TKI Lenvatinib liegt ein Beschluss vom 15.08.2019 über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor, demzufolge ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib nicht belegt ist. In der Nutzenbewertung lagen keine geeigneten Daten vor.

In der Nutzenbewertung zu Selpercatinib beim fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom mit bestehender Fusion der RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET) wurde mit Beschluss vom 02.09.2021 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-Care; unter Berücksichtigung der Histologie, der Vortherapie und des Allgemeinzustandes) nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Selpercatinib wird für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Von dem Anwendungsgebiet sind auch Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen differenzierten Schilddrüsenkarzinom umfasst, die aufgrund ihrer Erkrankungscharakteristika nicht für einen Wechsel zu dem anderen TKI in Frage kommen. Ferner sind Patientinnen und Patienten umfasst, für die nach vorheriger systemischer Therapie insgesamt keine weiteren anti-neoplastischen Therapieoptionen mehr zur Verfügung stehen. Für diese Patientinnen und Patienten gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell im Sinne einer Best-Supportive-Care. Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Eine alleinige Best-Supportive-Care als Vergleichstherapie für die gesamte Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet entspricht nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse.

In der Gesamtschau wird daher eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cabozantinib wie folgt bewertet:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und eine Progression während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie aufweisen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), 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, legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Cabozantinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„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“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes bestimmt.

Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt, da in der Gesamtbetrachtung die neue Herleitung die Anzahl der Patientinnen und Patienten besser abbildet, als die im Dossier abgebildeten Patientenzahlen.

Die Untergrenze stellt jedoch weiterhin eine Unterschätzung dar. Dies ist insbesondere zurückzuführen auf die Unterschätzung der Patientinnen und Patienten mit systemischer Erstlinientherapie. Der Bereich der Obergrenze erscheint angemessener um die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation abzubilden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cabometyx (Wirkstoff: Cabozantinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. November 2022):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2022).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

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

Best-Supportive-Care:

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung Therapie	der	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cabozantinib		kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Lenvatinib		kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Sorafenib		kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung Therapie	der	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel						
Cabozantinib		60 mg	60 mg	1 x 60 mg	365	365 x 60 mg
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich					
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich					
Lenvatinib		24 mg	24 mg	2 x 10 mg + 1 x 4 mg	365	730 x 10 mg + 365 x 4 mg
Sorafenib		400 mg	800 mg	4 x 200 mg	365	1460 x 200 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cabozantinib 60 mg	30 FTA	5 516,60 €	1,77 €	311,76 €	5 203,07 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Lenvatinib 10 mg	30 HKP	1 853,45 €	1,77 €	102,56 €	1 749,12 €
Lenvatinib 4 mg	30 HKP	1 626,52 €	1,77 €	89,60 €	1 535,15 €
Sorafenib 200 mg	112 FTA	373,11 € ²	1,77 €	17,17 €	354,17 €
Abkürzungen: FTA = Filmtablette, HKP = Hartkapsel					

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Cabozantinib eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach

² Die Kostendarstellung erfolgt unter Zugrundelegung der preisgünstigen Arzneimittel auch unter Berücksichtigung der Vorgaben des § 129 SGB V und der Möglichkeit, Arzneimittel unter ihrer Wirkstoffbezeichnung zu verordnen. Die Verordnung entsprechender Arzneimittel hat ungeachtet dessen unter Berücksichtigung der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete zu erfolgen.

§ 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. November 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 24. Mai 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cabozantinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. Mai 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Cabozantinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 18. August 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Oktober 2022 statt.

Mit Schreiben vom 11. Oktober 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 10. November 2022 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 22. November 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. November 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Oktober 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Oktober 2022 15. November 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Dezember 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des
Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Schilddrüsenkarzinom, refraktär gegenüber
Radioiod, nach systemischer Vortherapie)**

Vom 1. Dezember 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 8. November 2022 (BAnz AT 02.01.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Cabozantinib gemäß dem Beschluss vom 21. Oktober 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Cabozantinib

Beschluss vom: 1. Dezember 2022
In Kraft getreten am: 1. Dezember 2022
BANz AT 23.01.2023 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. April 2022):

Cabometyx 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Dezember 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und eine Progression während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Sorafenib,
- Lenvatinib und
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und eine Progression während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie aufweisen

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-59)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und eine Progression während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie aufweisen

ca. 125 – 425 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cabometyx (Wirkstoff: Cabozantinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. November 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cabozantinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und

Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und eine Progression während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie aufweisen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cabozantinib	63 304,02 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Lenvatinib	61 239,58 €
Sorafenib	4 616,86 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2022)

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Cabozantinib eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Cabozantinib für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), 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, eingesetzt werden können:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und eine Progression während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie aufweisen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. Dezember 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 1. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Cabozantinib
(neues Anwendungsgebiet: Schilddrüsenkarzinom, refraktär gegenüber Radiojod,
nach systemischer Vortherapie)**

Vom 1. Dezember 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 8. November 2022 (BAnz AT 02.01.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Cabozantinib gemäß dem Beschluss vom 21. Oktober 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Cabozantinib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. April 2022):

Cabometyx 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. Dezember 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und eine Progression während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Sorafenib,
- Lenvatinib und
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und eine Progression während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie aufweisen

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-59)



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

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

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

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und eine Progression während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie aufweisen

ca. 125 bis 425 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cabometyx (Wirkstoff: Cabozantinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. November 2022):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und eine Progression während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie aufweisen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cabozantinib	63 304,02 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Lenvatinib	61 239,58 €
Sorafenib	4 616,86 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2022)

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Cabozantinib eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Cabozantinib für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), 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, eingesetzt werden können:



Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und eine Progression während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie aufweisen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. Dezember 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 1. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. Mai 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Cabozantinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. September 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 10. November 2022 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (Neues Anwendungsgebiet: Schilddrüsenkarzinom, refraktär g



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (Neues Anwendungsgebiet: Schilddrüsenkarzinom, refraktär gegenüber Radiojod, vorbehandelte Patienten)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Cabozantinib
- **Handelsname:** Cabometyx
- **Therapeutisches Gebiet:** Schilddrüsenneoplasien (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Ipsen Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerFO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-06-01-D-826)

Modul 1

(PDF 474,30 kB)

Modul 2

(PDF 511,64 kB)

Modul 3

(PDF 1,07 MB)

Modul 4

(PDF 1,36 MB)

Modul 4E Anhang 4G

(PDF 16,59 MB)

Modul 4E Anhang 4H

(PDF 41,15 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 5,77 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/838/>

01.09.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (Neues Anwendungsgebiet: Schilddrüsenkarzinom, refraktär g Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Cabozantinib (Cabometyx):

CABOMETYX 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.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie:

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom (DTC), refraktär gegenüber Radiojod (RAI) oder dafür nicht in Frage kommen, Progression während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cabozantinib:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Sorafenib,
- Lenvatinib und
- Best-Supportive-Care,

unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes

Stand der Information: April 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 490,66 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2022
 - Mündliche Anhörung: 10.10.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.10.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.09.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Cabozantinib - 2022-06-01-D-826*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 10.10.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.10.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Dezember 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

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

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

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

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

[Verfahren vom 01.05.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.07.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Oktober 2022 um 12:01 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Ipsen Pharma GmbH	21.09.2022
Eisai GmbH	08.09.2022
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.09.2022

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Ipsen Pharma GmbH						
Herr Dr. Eitel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Dobrowinski	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Batscheider	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Frau Stiefel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Eisai GmbH						
Herr Mann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Knöhr	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Ipsen Pharma GmbH

Datum	21. September 2022
Stellungnahme zu	Cabozantinib-L-malat (Cabometyx®)
Stellungnahme von	<i>Ipsen Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das von der Ipsen Pharma GmbH (pU) am 24. Mai 2022 beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereichte Dossier zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Cabozantinib-L-malat, im Folgenden Cabozantinib genannt, bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), 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“ (Ipsen Pharma GmbH 2022).</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde festgelegt als patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-Care (BSC), unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes (G-BA 2022).</p> <p>Wie im von der Ipsen Pharma GmbH vorgelegten Dossier dargelegt vergleicht die im Anwendungsgebiet vorliegende Zulassungsstudie COSMIC-311 Cabozantinib mit BSC und ist damit nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT geeignet.</p>	<p>2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und eine Progression während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie aufweisen</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none">- Sorafenib,- Lenvatinib und- Best-Supportive-Care <p>unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes.</p> <p>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cabozantinib wie folgt bewertet: <u>Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und eine Progression während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie aufweisen</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Begründung:</p> <p>Für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), 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, legt der pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Nutzenbewertung</p> <p>Am 1. September 2022 hat der G-BA auf seiner Internetseite die Bewertung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem von der Ipsen Pharma GmbH eingereichten Nutzendossier für Cabozantinib in der Indikation des Radiojod-refraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (DTC) nach systemischer Vortherapie bei Erwachsenen veröffentlicht (IQWiG 2022). Da keine Daten gegenüber der zVT vorliegen, sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an (IQWiG 2022).</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme adressiert die Ipsen Pharma GmbH folgende allgemeine und vom IQWiG angemerkte spezifische Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeine Aspekte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Einordnung von Cabozantinib und der COSMIC-311 Studie im Anwendungsgebiet • Spezifische Aspekte der IQWiG-Nutzenbewertung <ul style="list-style-type: none"> ○ Größe der Zielpopulation 	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.</p>
<p>Einordnung von Cabozantinib und der COSMIC-311 Studie im Anwendungsgebiet</p> <p>Für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC, die RAI-refraktär sind oder für diese Behandlungsform nicht infrage kommen und bei denen während oder nach vorheriger systemischer Therapie eine Progression aufgetreten ist,</p>	<p>2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO: Zu 4: Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gibt es nur wenige Therapieoptionen. Die aktuellen Leitlinien der ESMO sowie der NCCN empfehlen Cabozantinib für Patienten nach einer systemischen Erstlinientherapie mit Lenvatinib oder Sorafenib (Filetti et al. 2022; Haddad et al. 2022). Diese Empfehlung beruht auf der Zulassungsstudie COSMIC-311, einer randomisierten kontrollierten Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Cabozantinib im Vergleich mit BSC nach mindestens einer systemischen Vortherapie untersucht wurde.</p> <p>Die Interimsanalyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) in der ITT-Population ergab eine signifikante Verbesserung in der Cabozantinib-Gruppe gegenüber BSC (Median nicht erreicht [96 % Konfidenzintervall (KI) 5,7 Monate; nicht schätzbar] versus 1,9 Monate [96 % KI 1,8; 3,6 Monate] mit einer Hazard Ratio von 0,22 [96 % KI 0,13; 0,36], p-Wert < 0,0001). Der PFS-Vorteil von Cabozantinib lag unabhängig von der Art der Vorbehandlung vor (Filetti et al. 2022).</p> <p>Für diese Therapielinie liegt daneben begrenzte Evidenz für Lenvatinib aus einer Subgruppenanalyse für vorbehandelte Patienten der Zulassungsstudie vor (Filetti et al. 2022). Es erfolgt keine explizite Empfehlung im Therapiealgorithmus als Zweitlinientherapie (Filetti et al. 2022). Darüber hinaus kommt eine Therapie mit selektiven Inhibitoren wie Larotrecitinib oder Selpercatinib lediglich für einen geringen prozentualen Anteil der Patienten mit bestimmten Tumormarkern in Betracht (Filetti et al. 2022; Haddad et al. 2022).</p>	<p>Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und 5 Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Unter den unter 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Die Evidenz für die vorliegende Therapiesituation ist limitiert. Es liegen keine nationalen Leitlinien zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen differenzierten Schilddrüsenkarzinom vor. Ferner liegen keine Cochrane Reviews vor. Die verfügbaren Leitlinien erfüllen zum Teil nicht die methodischen Gütekriterien, wurden jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz dennoch berücksichtigt. Laut der vorliegenden Evidenz und entsprechend den schriftlichen Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie werden für Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen differenzierten Schilddrüsenkarzinom bei Krankheitsprogression und / oder symptomatischer Krankheit die</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Sorafenib oder Lenvatinib als Therapie empfohlen. In Bezug auf die vorliegende Therapiesituation - Progression während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie - ist nur sehr wenig Evidenz bezüglich nachfolgender Therapien vorhanden. In den Stellungnahmen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zu der Nutzenbewertung von Selpercatinib (Beschluss vom 02.09.2021) in einem ähnlichen Anwendungsgebiet wurde von den klinischen Experten ausgeführt, dass in der Versorgungsrealität nach der Behandlung mit einem der beiden TKI Sorafenib oder Lenvatinib in der darauffolgenden Linie bei Vorliegen entsprechender Voraussetzungen ein Wechsel zu dem jeweils anderen Wirkstoff vorgenommen wird. Im Rahmen der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde dies bestätigt. Für den TKI Lenvatinib liegt ein Beschluss vom 15.08.2019 über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor, demzufolge ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib nicht belegt ist. In der Nutzenbewertung lagen keine geeigneten Daten vor. In der Nutzenbewertung zu Selpercatinib beim fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom mit bestehender Fusion der RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET) wurde mit Beschluss vom 02.09.2021 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Care; unter Berücksichtigung der Histologie, der Vortherapie und des Allgemeinzustandes) nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Selpercatinib wird für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Von dem Anwendungsgebiet sind auch Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen differenzierten Schilddrüsenkarzinom umfasst, die aufgrund ihrer Erkrankungscharakteristika nicht für einen Wechsel zu dem anderen TKI in Frage kommen. Ferner sind Patientinnen und Patienten umfasst, für die nach vorheriger systemischer Therapie insgesamt keine weiteren anti-neoplastischen Therapieoptionen mehr zur Verfügung stehen. Für diese Patientinnen und Patienten gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell im Sinne einer Best-Supportive-Care. Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Eine alleinige Best-Supportive-Care als Vergleichstherapie für die gesamte Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet entspricht nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. In der Gesamtschau wird daher eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-Care unter</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 13 Z. 24 – S. 14 Z. 13	<p>Anmerkungen des IQWiG zu Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation:</p> <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p>„Die Herleitung der Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Die Rechenschritte beinhalten sowohl Unter- als auch Überschätzungen. Dies wird unter anderem im Folgenden näher erläutert:</p> <p>Zu Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit DTC</p> <p>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.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und im Folgenden wird dazu im Detail ausgeführt.</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zu Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC</p> <p>Die vom pU ermittelten Anteilswerte beziehen sich allgemein auf das Schilddrüsenkarzinom und nicht auf das erforderliche DTC. Dies führt an dieser Stelle zur Unsicherheit.</p> <p>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.</p> <p>Zudem bleiben Patientinnen und Patienten, die erst im Verlauf ihrer Erkrankung ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes DTC entwickeln, unberücksichtigt und führen zu einer Unterschätzung.“ (IQWiG 2022)</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p> <p>In der Tat beziehen sich die ermittelten Anteilswerte allgemein auf das Schilddrüsenkarzinom. Jedoch macht das DTC etwa 85 % bis 95 % der neu diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome aus, sodass die ermittelten Werte eine gute Annäherung an die realen Zahlen darstellen (Fugazzola et al. 2019; RKI 2021; Tumorregister München 2022).</p> <p>Die Einschätzung ist zutreffend, dass jüngere Patienten (unter 55 Jahren) mit lokal fortgeschrittenem DTC aber ohne Fernmetastasen in der Berechnung der Untergrenze nicht erfasst werden. Allerdings lassen sich der Literatur keine spezifischen Angaben zu dieser Patientengruppe entnehmen.</p> <p>Um jüngere Patienten bei der Bestimmung der Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC dennoch zu berücksichtigen, wurde für die Schätzung der Obergrenze der Anteil der Patienten mit TNM-Kategorie T3, T4 und M1 herangezogen. Da, wie auch vom IQWiG angemerkt, Patienten jedoch in mehreren Kategorien gezählt sein können und somit eine Überschätzung möglich ist, wurde sich im Dossier zur Bestimmung der Untergrenze</p>	<p>2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt, da in der Gesamtbetrachtung die neue Herleitung die Anzahl der Patientinnen und Patienten besser abbildet, als die im Dossier abgebildeten Patientenzahlen. Die Untergrenze stellt jedoch weiterhin eine Unterschätzung dar. Dies ist insbesondere zurückzuführen auf die Unterschätzung der Patientinnen und Patienten mit systemischer Erstlinientherapie. Der Bereich der Obergrenze erscheint angemessener um die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation abzubilden.</p>

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auf den Anteil an Patienten in den Stadien III bis IV bezogen. In der Tat werden Patienten unter 55 Jahren mit lokal fortgeschrittenem DTC aufgrund der Zuteilung in das Stadium I bei Heranziehen dieses Wertes nicht erfasst. Im Rahmen dieser Stellungnahme wird deshalb eine konservativere Herangehensweise gewählt, die den Anteil der Patienten mit TNM-Kategorie T3 und T4 (19,9 %) als Untergrenze heranzieht (Tumorregister München 2022). Dieser Wert steht komplementär zur herangezogenen Obergrenze und deckt unabhängig vom Alter der Patienten die gesamte Bandbreite aller Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC ab. Die Untergrenze (T3 + T4, Patienten mit Metastasen können bei Ausdehnung des Primärtumors mit T3/4 vertreten sein) entspricht dabei den Patienten, die sowohl einen lokal fortgeschrittenen Tumor als auch Metastasen aufweisen. Die Obergrenze (T3 + T4 + M1) entspricht den Patienten, die entweder einen lokal fortgeschrittenen oder einen metastasierten Tumor oder beides aufweisen.</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 14 Z. 14 – S. 14 Z. 34	<p>Für die Obergrenze ist aufgrund des Heranziehens der TNM-Kategorien tatsächlich eine Doppelerfassung möglich, sodass diese tendenziell überschätzt ist.</p> <p>Der Literatur lassen sich ebenfalls keine Angaben zu Patienten entnehmen, die erst im Verlauf der Erkrankung ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes DTC entwickeln, sodass dieser Effekt nicht berücksichtigt werden kann.</p> <p>Anmerkung des IQWiG: „Zu Schritt 3) Patientinnen und Patienten, die refraktär gegenüber RAI sind oder dafür nicht infrage kommen</p> <p>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</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>fortgeschrittenem DTC umfasst nicht gewährleistet und führt zu einer Überschätzung.</p> <p>Zu Schritt 4) Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Erstlinientherapie</p> <p>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.</p> <p>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</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schritt 3 übertragbar ist. Dies führt folglich zu einer Unterschätzung der Zielpopulation.“ (IQWiG 2022)</p> <p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p> <p>Der verfügbaren Literatur können keine Annahmen zur Inzidenz des RAI-refraktären DTC entnommen werden. Ebenso lassen sich keine spezifischen Angaben dazu entnehmen, welcher Anteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenem DTC eine Refraktärität gegenüber RAI entwickelt.</p> <p>Um der Kritik der Herleitung an Schritt 4 zu begegnen, wurde eine alternative Publikation zur Therapie des RAI-refraktären DTC identifiziert (Gianoukakis et al. 2016). Dieser ist zu entnehmen, dass zum Zeitpunkt der Datenerhebung 50,7 % der Patienten mit RAI-refraktärem metastasiertem DTC aus sechs westlichen Ländern eine systemische Therapie erhielten. Für Patienten aus Deutschland betrug dieser Anteil lediglich 33,3 %, der als Untergrenze herangezogen wird. Als Obergrenze wird die Angabe aus dem Dossier zur Nutzenbewertung zu Selpercatinib herangezogen, wonach im Jahr 2020 36,5 % der Patienten mit lokalem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC eine systemische Erstlinientherapie erhielten (Lilly Deutschland GmbH 2021).</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 15 Z. 1 – S. 15 Z. 6</p> <p>S. 15 Z. 14 – S. 15 Z. 19</p>	<p>Für die weitere Berechnung werden die Anteile von 33,3 % bis 36,5 % als Unter- und Obergrenze angenommen (Gianoukakis et al. 2016; Lilly Deutschland GmbH 2021).</p> <p>Anmerkung des IQWiG: „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.“ (IQWiG 2022) und „Zu Schritt 7b) Patientinnen und Patienten, die Cabozantinib als Zweitlinientherapie erhalten Das 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</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15 Z. 7 – S. 15 Z. 13	<p>erforderlich und führt insgesamt zu einer zu starken Eingrenzung der Zielpopulation.“ (IQWiG 2022)</p> <p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p> <p>Es ist zutreffend, dass bezüglich des Anwendungsgebietes von Cabozantinib keine Einschränkung in Bezug auf die Art der systemischen Vortherapie gemacht wird. In der für die Stellungnahme angepassten Herleitung der Zielpopulation entfallen daher die bisherigen Schritte 5, 7a und 7b.</p> <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p>„Zu den Schritten 6 und 8) Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Zweitlinientherapie bzw. Drittlinientherapie</p> <p>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</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15 Z. 20 – S. 15 Z. 23	<p>vorherigen Schritt mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC übertragbar.“ (IQWiG 2022)</p> <p>und</p> <p>„Zu Schritt 9) Patientinnen und Patienten, die nach mindestens einer Behandlung mit Lenvatinib oder Sorafenib für Cabozantinib infrage kommen</p> <p>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).“ (IQWiG 2022)</p> <p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:</p> <p>Zu Schritt 6 ist es zutreffend, dass sich der Anteilswert der Untergrenze ausschließlich auf die Patientengruppe mit metastasiertem DTC bezieht. Der verfügbaren Literatur lassen sich keine Angaben dazu entnehmen, welcher Anteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenem DTC eine Zweitlinientherapie beginnt oder dafür infrage kommt, sodass dieser Aspekt in der Berechnung nicht berücksichtigt werden kann.</p> <p>Schritt 8 und 9 entfallen in der angepassten Berechnung, da bezüglich des Anwendungsgebietes von Cabozantinib keine</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 15 Z. 24 – S. 15 Z. 30</p>	<p>Einschränkung in Bezug auf die Art der systemischen Vortherapie gemacht wird.</p> <p>Anmerkung des IQWiG: „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.“ (IQWiG 2022)</p> <p>Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH: Der Anmerkung wird zugestimmt, dass die Annahme einer mittleren Lebenserwartung von 5 Jahren bei Patienten mit</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

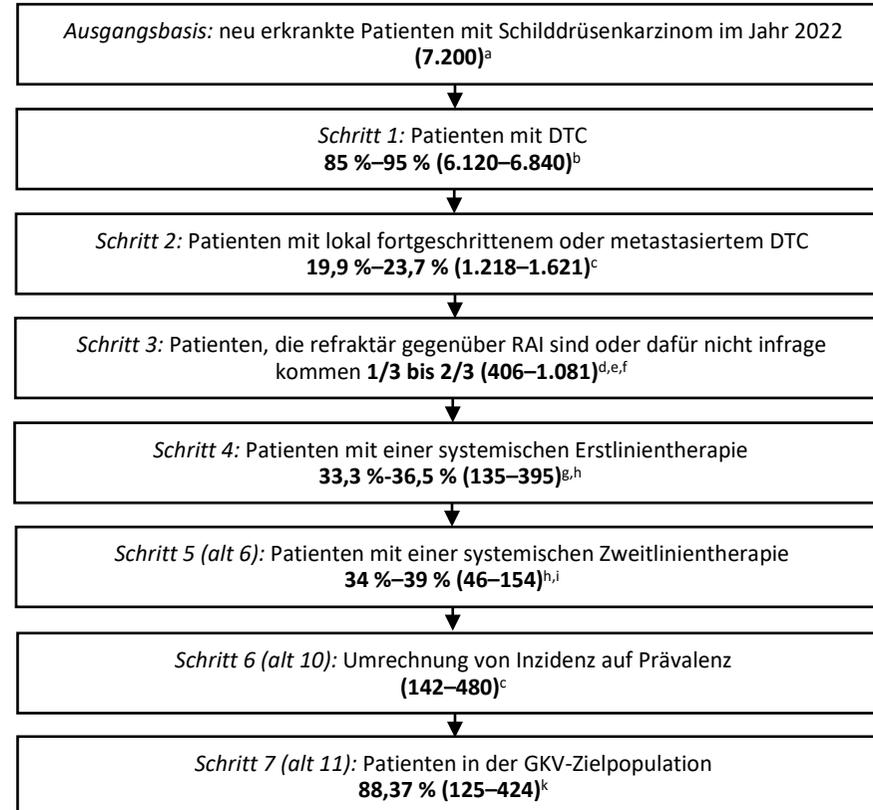
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15 Z. 31 – S. 16 Z. 9	<p>fortgeschrittenem, RAI-refraktärem DTC nach einer systemischen Vortherapie deutlich überschätzt ist.</p> <p>Aus der Literatur lassen sich keine klaren Angaben zur Lebenserwartung der spezifischen Zielgruppe (Patienten mit fortgeschrittenem, RAI-refraktärem DTC nach einer systemischen Vortherapie) entnehmen. Dem Tumorregister München ist zu entnehmen, dass das mediane Überleben von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom nach der ersten Progression bei etwa 2 bis 3 Jahren liegt. Diese Angaben wiederum beziehen sich auf das gesamte Schilddrüsenkarzinom. Obwohl bei Patienten mit RAI-refraktärem DTC mit Progress nach einer systemischen Vortherapie von einem deutlich geringeren Überleben ausgegangen werden kann, wird dennoch der Mittelwert der mittleren Lebenserwartung von 2,5 Jahren als konservative Schätzung in der Berechnung angenommen, sodass sich eine 1-Jahres-Sterberate von 24,2 % ergibt (Tumorregister München 2022).</p> <p>Anmerkung des IQWiG: „Zusammenfassung der Bewertung</p>	

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Hingegen resultiert aus den Anteilswerten in Schritt 3 zur Refraktärität gegenüber RAI sowie aus der mittleren Lebenserwartung in Schritt 10 eine Überschätzung.</p> <p>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.</p> <p>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.“ (IQWiG 2022)</p>	

Stellungnahme Ipsen Pharma GmbH:

Wie zu den einzelnen Schritten erläutert, ergibt sich bei einer angepassten Berechnung eine Spanne von 125 – 424 GKV-Patienten in der Zielpopulation.



Quellen:

a: Bericht Krebs in Deutschland für 2017/2018 des RKI ([RKI 2021](#))

b: ETA Guidelines Thyroid Cancer ([Fugazzola et al. 2019](#))

Stellungnehmer: Ipsen Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>c: Tumorregister München 2022 (Tumorregister München 2022) d: Liu et al. 2019 (Liu et al. 2019) e: Schmidt et al. 2017 (Schmidt et al. 2017) f: Nersesyan et al. 2015 (Nersesyan et al. 2015) g: Gianoukakis et al. 2016 (Gianoukakis et al. 2016) h: Lilly Deutschland GmbH 2021 (Lilly Deutschland GmbH 2021) i: Koehler et al. 2021 (Koehler et al. 2021) k: Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Spitzenverband 2022)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ipsen Pharma GmbH schlägt vor, die in dieser Stellungnahme beschriebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation heranzuziehen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Filetti S., Durante C., Hartl D. M., Leboulleux S., Locati L. D., Newbold K., Papotti M. G. und Berruti, A. 2022. *ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer*. *Annals of Oncology* 33 (7), S. 674-684.
2. Fugazzola L., Elisei R., Fuhrer D., Jarzab B., Leboulleux S., Newbold K. und Smit, Jan 2019. *2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer*. *European thyroid journal* 8 (5), S. 227–245.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs, 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-263*. *Data on file*.
4. Gianoukakis A. G., Flores N. M., Pelletier C. L., Forsythe A., Wolfe G. R. und Taylor, Matthew H. 2016. *Treatment patterns, health state, and health care resource utilization of patients with radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer*. *Cancer management and research* 8 (Keine Angabe), S. 67–76.
5. GKV-Spitzenverband 2022. *Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung: zuletzt aktualisiert: Juli 2022*. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2022_q1/20220708_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q1-2022_300dpi_barrierefrei.pdf, abgerufen am: 29.08.2022.
6. Haddad R. I., Bischoff L., Ball D. et al. 2022. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Thyroid Carcinoma. Version 2.2022 - May 5, 2022*.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. *Cabozantinib (Schilddrüsenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, A22-59, Version 1.0: IQWiG-Berichte – Nr. 1409*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5792/2022-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabozantinib_D-826.pdf, abgerufen am: 06.09.2022.
8. Ipsen Pharma GmbH 2022. *Fachinformation CABOMETYX 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten: Stand: April 2022*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021250>, abgerufen am: 21.09.2022.
9. Koehler V. F., Berg E., Adam P., Weber G.-L., Pfestroff A., Luster M., Kutsch J. M., Lapa C., Sandner B., Rayes N., Fuss C. T., Kreissl M. C., Hoster E., Allelein S., Schott M., Todica A., Fassnacht M., Kroiss M. und Spitzweg, Christine 2021. *Real-World Efficacy and Safety of Multi-Tyrosine Kinase Inhibitors in Radioiodine Refractory Thyroid Cancer*. *Thyroid* 31 (10), S. 1531–1541.
10. Lilly Deutschland GmbH 2021. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Selpercatinib (Retsevmo®): Stand: 12.03.2021. Modul 3C Fortgeschrittene Schilddrüsenkarzinome mit RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4521/2021-03-12_Modul3C_Selpercatinib.pdf, abgerufen am: 04.11.2021.
11. Liu J., Liu Y., Lin Y. und Liang, Jun 2019. *Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer and Redifferentiation Therapy*. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)* 34 (3), S. 215–225.
12. Nersesyan K., Robinson D., Wolfe G., Flores N., Pelletier C., Forsythe A. und Pomerantz, David 2015. *Epidemiology and Treatment of Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the EU5*. ISPOR, 16 May 2015, Philadelphia, PA, USA.
13. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. *Krebs in Deutschland für 2017/2018, 13. Ausgabe*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/k

rebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=9F39410A8326AAD41D63A5B29EC4B75A.internet101?__blob=publicationFile, abgerufen am: 29.11.2021.

14. Schmidt A., Iglesias M. L., Klain M., Pitoia F. und Schlumberger, Martin 2017. *Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: An uncommon but challenging situation*. Archives of Endocrinology and Metabolism 61 (1), S. 81–89.
15. Tumorregister München 2022. *ICD-10 C73: Schilddrüsenkarzinom: Survival*. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73__G-ICD-10-C73-Schilddruesenkarzinom-Survival.pdf, abgerufen am: 14.04.2022.

5.2 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	08.09.2022
Stellungnahme zu	Cabozantinib/Cabometyx® Vorgangsnummer: 2022-06-01-D-826
Stellungnahme von	Eisai GmbH Edmund-Rumpler-Straße 3 60549 Frankfurt am Main

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvima® (Wirkstoff Lenvatinib).</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Lenvima® umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none">• „LENVIMA als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.“ (Eisai 2022)• „LENVIMA als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.“ (Eisai 2022)• „LENVIMA ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.“ (Eisai 2022)	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Anwendungsgebiet von Cabometyx® lautet:</p> <ul style="list-style-type: none">• „CABOMETYX 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.“ (Ipsen 2022) <p>Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) umfasst die patientenindividuelle Therapie unter der Auswahl von Lenvatinib, Sorafenib und Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes. (G-BA 2022)</p> <p>Da Cabometyx® und Lenvima® in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet zugelassen sind und Lenvatinib als ZVT herangezogen wurde, sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Cabozantinib/Cabometyx® im Anwendungsgebiet lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes DTC betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.</p>	
<p><u>Stellungnahme</u></p> <p>In Kapitel 3.1 des Berichts Nr. 1409 (A22-59) stellt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die von dem Hersteller Ipsen Pharma GmbH vorgenommene Ableitung der Zielpopulation für Cabozantinib dar und bewertet diese Vorgehensweise. Nach den Berechnungen des pharmazeutischen</p>	<p>2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt,</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unternehmens ergibt sich eine Spanne von 45 bis 271 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. (IQWiG 2022)</p> <p>In Abschnitt 4.3 (Tabelle 7) wird die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die für die Behandlung mit Cabozantinib infrage kommen, wie folgt durch das IQWiG kommentiert:</p> <p>„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.“ (IQWiG 2022)</p> <p>Grundsätzlich erscheint es nachvollziehbar, dass die Obergrenze der Zielpopulation höher liegen könnte als vom pharmazeutischen Unternehmer angegeben.</p> <p>Allerdings ist der Kommentar insoweit nicht nachvollziehbar, da das IQWiG nicht explizit ausführt, in welchem konkreten Ausmaß die vom pharmazeutischen Unternehmer hergeleitete Obergrenze der Zielpopulation überschritten werden könnte.</p> <p>Das IQWiG führt hierzu keine Daten und Referenzen an. Somit kann das Ausmaß der grundsätzlich möglichen Überschreitung der Obergrenze nicht quantifiziert werden.</p> <p>Eisai bittet den G-BA daher, die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier abgeleitete Spanne zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in seiner Beschlussfassung zu berücksichtigen.</p>	<p>da in der Gesamtbetrachtung die neue Herleitung die Anzahl der Patientinnen und Patienten besser abbildet, als die im Dossier abgebildeten Patientenzahlen. Die Untergrenze stellt jedoch weiterhin eine Unterschätzung dar. Dies ist insbesondere zurückzuführen auf die Unterschätzung der Patientinnen und Patienten mit systemischer Erstlinientherapie. Der Bereich der Obergrenze erscheint angemessener um die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation abzubilden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

- Eisai (2022). Eisai GmbH. Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Stand April 2022. Lenvatinib. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. Abgerufen am: 07.09.2022.
-
- G-BA (2022). Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (Neues Anwendungsgebiet: Schilddrüsenkarzinom, refraktär gegenüber Radiojod, vorbehandelte Patienten). Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/838/#zweckmaeige-vergleichstherapie>. Abgerufen am: 07.09.2022.
-
- Ipsen (2022). Ipsen Pharma. Fachinformation CABOMETYX 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten. Stand April 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de>. Abgerufen am: 07.09.2022.
-
- IQWiG (2022). Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1409. Cabozantinib (Schilddrüsenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5792/2022-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabozantinib_D-826.pdf. Abgerufen am: 07.09.2022.
-

5.3 Stellungnahme des vfa

Datum	22.09.2022
Stellungnahme zu	Cabozantinib (Cabometyx)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. September 2022 eine Nutzenbewertung zu Cabozantinib (Cabometyx) von Ipsen Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Cabozantinib im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), 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.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Ein Zusatznutzen wurde vom Hersteller nicht beansprucht.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Cabozantinib nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Cabozantinib

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Oktober 2022
von 12:01 Uhr bis 12:20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Eitel

Herr Dr. Dobrowinski

Frau Dr. Batscheider

Frau Stiefel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Mann

Frau Knöhr

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:01 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des G-BA. Es ist Anhörungsmontag, jetzt Cabozantinib. Das ist kein unbekanntes Präparat, aber ein neues Anwendungsgebiet, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes differenziertes Schilddrüsenkarzinom, das nach systemischer Therapie refraktär gegenüber Radiojod ist. Wir haben eine Dossierbewertung des IQWiG vom 18. August 2022, die sich im Wesentlichen darauf beschränkt, festzustellen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt worden sind. Wir haben Stellungnahmen von Ipsen Pharma als pharmazeutischem Unternehmer, von Eisai und dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit prüfen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Es müssten für Ipsen Pharma Herr Dr. Eitel, Herr Dr. Dobrowinski, Frau Dr. Batscheider und Frau Stiefel anwesend sein, für Eisai Herr Mann und Frau Knöhr sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe Ipsen die Möglichkeit, einzuführen. Ich glaube, hier gibt es relativ wenig zu sagen. Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Eitel, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Eitel (Ipsen Pharma): Vielen Dank. – Herr Vorsitzender! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir bedanken uns für die Einladung zur Anhörung zu Cabozantinib, heute für Cabometyx zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom, die Radiojod-refraktär sind oder für diese Behandlungsform nicht infrage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist.

Bevor ich näher auf die Bedeutung von Cabozantinib in der Versorgung eingehe, möchte ich zunächst meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen: Herr Dr. Hyazinth Dobrowinski aus unserer medizinischen Abteilung, Frau Dr. Ariane Batscheider für Fragen zur Methodik und Statistik sowie Frau Julia Stiefel, Market Access Managerin bei Ipsen. Mein Name ist Dr. Andreas Eitel. Ich bin der Head der Market Access Manager bei Ipsen und unter anderem hier für das onkologische Portfolio zuständig.

Der Wirkstoff Cabozantinib, Herr Professor Hecken hat es erwähnt, ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss bereits aus einer Vielzahl vorheriger Verfahren gut bekannt. Cabometyx ist seit 2016 in Deutschland verfügbar und seitdem vom Gemeinsamen Bundesausschuss in mehreren Therapielinien des Nierenzellkarzinoms und für die Therapie des Leberzellkarzinoms bewertet. Cabozantinib hat sich seitdem in allen Indikationen sehr gut bewährt, im Versorgungsalltag etabliert und sich vor allem als sichere und effektive Therapieoption gezeigt. Seit April 2022 ist der Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor zur Zweitlinientherapie des Radiojod-refraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinoms, kurz DTC, durch die Europäische Kommission zugelassen.

Wie wir alle wissen, blockiert Cabozantinib die spezifischen Tyrosinkinase-Rezeptoren, die an Tumorwachstum, Angiogenese, pathologischem Knochenumbau, Arzneimittelresistenz und metastatischem Fortschreiten von Krebszellen beteiligt sind. Dabei hemmt Cabozantinib neben den VEGF-Rezeptoren auch die MET- und AXL-Rezeptoren. Dies ist für die Reduktion der Resistenzentwicklung und Überwindung vorhandener Resistenzen maßgeblich. Deshalb wird hier von einem Multi-Target-TKI gesprochen.

Als Nächstes möchte ich näher auf die Indikation DTC eingehen. Ein Großteil der Patienten mit DTC kann durch eine Operation und gegebenenfalls eine Radiojod-Therapie kurativ behandelt werden. Leider entwickeln nichtsdestotrotz bis zu 15 Prozent aller Patienten eine Radiojod-Refraktärität mit einer ungünstigen Prognose. Sie werden mit einer systemischen Therapie

mit dem Ziel behandelt, die Krankheitsprogression zeitlich begrenzt aufzuhalten. Die therapeutischen Optionen beim Radiojod-refraktären DTC waren bislang sehr eingeschränkt. In der Erstlinie gibt es aktuell zwei zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren, Sorafenib und Lenvatinib. In der Zweitlinie fehlte bislang eine Therapieoption mit expliziter Evidenz aus einer Phase-III-Studie. Es besteht somit ein klarer Bedarf an einer neuen Therapieoption. Wir freuen uns daher, dass den Patienten mit Cabozantinib nun erstmals eine Therapieoption mit expliziter Evidenz in der Zweit- und Drittlinie aus einer Phase-III-Studie zur Verfügung steht.

Die COSMIC-311-Studie ist die erste Phase-III-Studie für die zweite und Drittlinie des radiorefraktären DTC. Sie bestätigt die Effektivität von Cabozantinib. Der Wirkstoff schließt damit diese Versorgungslücke. Basierend auf dieser COSMIC-311-Studie empfehlen die aktuellen Leitlinien der ESMO sowie der NCCN Cabozantinib nun für Patienten nach einer systemischen Erstlinientherapie mit Lenvatinib oder Sorafenib. In der erwähnten Zulassungsstudie COSMIC-311 wird Cabozantinib nicht mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen und kann daher rein aus formalen Gründen nicht zur Herleitung eines Zusatznutzens im Rahmen des AMNOG-Verfahrens herangezogen werden. Dennoch möchte ich kurz auf die positiven Studienergebnisse eingehen.

Die doppelblinde COSMIC-311-Studie schloss 258 Patienten ein, die Radiojod-refraktär waren oder keine Radiojod-Therapie erhalten konnten und radiologisch eine Progression nach mindestens einer vorherigen VEGF-Rezeptor-gerichteten TKI-Therapie gezeigt haben. Die Studienteilnehmer wurden zwei zu eins auf täglich 60 Milligramm Cabozantinib und Best Supportive Care bzw. Placebo randomisiert. Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben PFS und die objektive Ansprechrage OR. Mit 11,0 versus 1,9 Monaten war das mediane progressionsfreie Überleben unter Cabozantinib versus Placebo in der ITT-Population signifikant verlängert mit einem Hazard Ratio von 0,22. Dieses Ergebnis gilt unabhängig vom jeweiligen DTC-Subtyp und der vorherigen Behandlung.

Vor Studienbeginn wurde ein PFS für die Placebogruppe von 5,5 Monaten angenommen. Das tatsächlich kürzere mediane progressionsfreie Überleben von 1,9 Monaten in der Placebogruppe deutet auf den aggressiven Charakter der Erkrankung nach vorheriger Systemtherapie hin. Zudem könnte abgeleitet werden, dass Cabozantinib zu einer Stabilisierung der Erkrankung geführt hat, bei der es sonst zu einem schnelleren Fortschreiten gekommen wäre.

Aus unserer Sicht ist das progressionsfreie Überleben aufgrund der aus der Krankheitsprogression entstehenden körperlichen und psychosozialen Belastungen durchaus patientenrelevant. Auch die objektive Ansprechrage zeigte einen Vorteil unter Cabozantinib. Sie betrug 11 Prozent versus 0 Prozent. Das Nebenwirkungsprofil von Cabozantinib entsprach dabei dem aus vorherigen Studien in anderen Indikationen.

Aufgrund der positiven Ergebnisse wurde die Studie frühzeitig beendet und der Empfehlung des IMDC gefolgt, die Verblindung aufzuheben und damit die Rekrutierung zu beenden. In der Gesamtschau bestätigt die COSMIC-311-Studie, dass Cabozantinib in dieser Indikation eine sichere und effektive Therapie ist.

Zusammenfassend gilt: Die positive Zulassungsstudie kann aus formalen Gründen nicht zur Herleitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Der Effekt von Cabozantinib auf die Versorgung von DTC-Patienten ist dennoch von großer Bedeutung. Erstens schließt Cabozantinib im Anwendungsgebiet eine Versorgungslücke und ist die erste Therapieoption mit Evidenz aus einer Phase-III-Studie, und zweitens findet Cabozantinib Berücksichtigung in aktuellen Leitlinien.

Vielen Dank für die Gelegenheit, Ihnen die Bedeutung von Cabozantinib für Patienten mit Radiojod-refraktärem DTC geben zu dürfen. Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen.
– Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Eitel. Vielleicht können Sie mir auf die Sprünge helfen. Sie haben zweimal gesagt, aus formalen Gründen konnte die Zulassungsstudie COSMIC-311 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, obgleich auch gegen BSC verglichen wurde. BSC war Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wenn Sie in Ihrem Statement – egal, ob das zutreffend ist oder nicht, das lasse ich einmal dahingestellt – sagen, dass in der zweiten Linie Sorafenib und Lenvatinib in der Regel nicht mehr das Mittel der Wahl wären, sondern hier das größere Patientenkontingent der BSC-Gruppe unterfallen würde, dann hätte es für mich nahegelegen, zu sagen: Wir legen diesen Vergleich aus der Zulassungsstudie hier vor, um formal einen Vorteil von Cabozantinib zeigen zu können. Das haben Sie aber nicht getan. Da verstehe ich die Rationale nicht. Was sind die formalen Gründe, die Sie gehindert haben, zu sagen, wir haben BSC und die und die Unterschiede? Sie haben die 1,9 Monate versus die 11 Monate genannt. Das sind Dinge, die eigentlich nicht mehr im Bereich des Marginalen anzusiedeln sind. – Ich sehe Frau Batscheider dazu. Frau Dr. Batscheider, bitte.

Frau Dr. Batscheider (Ipsen Pharma): Die Entscheidung, keinen Zusatznutzen zu fordern und den Vorteil gegenüber Best-Supportive-Care nicht darzustellen, war, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie war, bei der auch die Vortherapie hätte berücksichtigt werden müssen. Man hätte nachweisen müssen, welche Patienten der Studie für Lenvatinib oder Sorafenib infrage gekommen wären. Dafür gab es keine eindeutigen Kriterien, die man aus der Studie hätte herauslesen können, um solche entsprechenden Subpopulationen zu bilden. Deshalb wurde die Entscheidung getroffen, hier keinen Zusatznutzen zu fordern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann brauchen wir nicht weiter investigativ tätig zu sein. Mich hat das bei der Vorbereitung gewundert, weil ich mir die Zahlen angeschaut und gedacht habe, wieso man es nicht wenigstens probiert hat. Es gibt erkennbar heute nicht allzu viele Fragen. Wer möchte etwas fragen? – Keiner? – Frau Nink, Sie bewegen sich. Wenn Sie keine Frage haben, brauchen Sie auch keine zu stellen. Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich habe keine Frage, nur eine Anmerkung, weil relativ umfangreich über die Studienergebnisse im Eingangsstatement referiert wurde. Ich wollte ergänzen: Beim Gesamtüberleben hat sich kein Vorteil gezeigt, zumindest nicht bei dem, was ich aus den Studienergebnissen sehen konnte; nur, um das noch einmal einzusortieren, auch hinsichtlich der Frage der Möglichkeit gegebenenfalls Operationalisierung von Teilpopulationen oder Überlegungen, ob bei bestimmten Patientinnen und Patienten vielleicht BSC die adäquate Umsetzung war – um das etwas einzusortieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Eitel und Herrn Rimmele. Herr Eitel, bitte.

Herr Dr. Eitel (Ipsen Pharma): Ich wollte noch kurz Stellung nehmen. Vielen Dank für den Hinweis. Ja, Sie haben Recht. Wir konnten keine Signifikanz bei der Gesamtmortalität ableiten. Ein großer Teil liegt sicherlich daran, dass wir recht früh einen Cross-over hatten. Damit, wissen Sie, verbessert speziell das Outcome der Gesamtmortalität. Das war sicherlich einer der Hauptgründe, warum hier nichts abzuleiten war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rimmele.

Herr Rimmele: Mich interessiert, ob Sie die Nebenwirkungen im Vergleich zu den anderen Therapien untersucht haben. Das ist ein entscheidender Faktor bezüglich der Lebensqualität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte für den pU antworten? – Herr Dobrowinski.

Herr Dr. Dobrowinski (Ipsen Pharma): Vielen Dank für die Frage. Wenn man sich bei uns die Studie anschaut, hatten wir therapiebedingte Abbrüche von 8,8 Prozent, bei denen zum Wettbewerb war es aber geringer, zum Beispiel hatte Lenvatinib in der Erstlinie eine Therapieabbruchrate von circa 14 Prozent. Da sind wir nicht schlechter als der Wettbewerb.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ist das ausreichend, Herr Rimmele?

Herr Rimmele: Ich hätte mir schon etwas mehr gewünscht als nur Abbruchraten. Aber es ist okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann brauchen wir das nicht zu verlängern. Es gibt nichts zu bewerten. Herr Eitel, fassen Sie zusammen? Nehmen Sie Bezug auf Ihr Eingangsstatement? Machen Sie, was Sie möchten, wir haben unendlich Zeit.

Herr Dr. Eitel (Ipsen Pharma): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ich möchte mich abschließend bei allen Teilnehmern für die kurze Diskussion zur Bedeutung von Cabozantinib und die Fragen bedanken und die wichtigsten Punkte hervorheben. Die COSMIC-311-Studie konnte, wie erwähnt, aus formalen Gründen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Ich bin aber dennoch davon überzeugt, dass Cabozantinib als neue Behandlungsoption einen großen positiven Effekt auf die Versorgung von Radiojod-refraktären DTC-Patienten hat. Cabozantinib schließt, wie bereits erwähnt, damit die Versorgungslücke, die es bisher in der Zweitlinientherapie für eine Patientenpopulation gab, bei der durchaus ein hoher medical need besteht.

Die positiven Studienergebnisse haben gezeigt, dass Cabozantinib einen klinischen Nutzen bei gleichzeitig guter Verträglichkeit bietet. Diese positiven Ergebnisse haben schlussendlich zur Zulassung und – das darf man nicht vergessen – zur Anpassung der internationalen Leitlinienempfehlungen geführt. Deshalb sind wir der Meinung, Cabozantinib ist in der Zukunft eine bedeutende Therapieoption. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Eitel. Herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt und Antworten gegeben haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich bedanke mich und wünsche Ihnen einen guten Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:20 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang:2021-B-263 Cabozantinib

Stand: April 2022

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Cabozantinib

[lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes differenziertes Schilddrüsenkarzinom]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Strahlentherapie
- Radiojodtherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Lenvatinib: Beschluss vom 15.08.2019
- Selpercatinib: Beschluss vom 02.09.2021

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cabozantinib L01EX07 Cabometyx	<p>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion vom 24.03.2022: CABOMETYX is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic differentiated thyroid carcinoma (DTC), refractory or not eligible to radioactive iodine (RAI) who have progressed during or after prior systemic therapy.</p> <p>Anwendungsgebiet laut Fachinformation: CABOMETYX 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.</p>
Zytostatika	
Doxorubicin L01DB01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • fortgeschrittenes papilläres/follikuläres Schilddrüsenkarzinom • [...]
Proteinkinase-Inhibitoren	
Lenvatinib L01XE29 Lenvima	<p>LENVIMA ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.</p> <p>[...]</p>
Sorafenib L01XE05 Nexavar	<p><u>Differenziertes Schilddrüsenkarzinom</u></p> <p>Nexavar ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist.</p> <p>[...]</p>
Selpercatinib	Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L01EX22 Retsevmo	<ul style="list-style-type: none">• fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen [...]
---------------------	---

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-263 (Cabozantinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 26. August 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	19
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	27
Referenzen.....	29

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event/s
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ATE	Arterial thromboembolic event
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best supportive care
DMFFS	Distant metastasis failure-free survival
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-related quality of life
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LRRFS	Locoregional recurrence-free survival
MTC	Metastatic thyroid cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Objective tumour response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
RAI	Radiojodtherapie
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Thyroid kinase inhibitor
TRAE	Treatment-related adverse event
TRIP	Turn Research into Practice Database
VTE	Venous thromboembolic event
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom (DTC).

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *differenziertes Schilddrüsenkarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 19.08.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1062 Referenzen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2019 [3].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. August 2019 - Lenvatinib (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status)

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. August 2018):

LENVIMA ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sorafenib

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Jacomina LE et al., 2020 [4].

The Role of postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid carcinoma: A Systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to update and synthesize current evidence defining the role of RT in the postoperative management of patients with DTC treated in the more recent years.

Methodik

Population:

- Patients with DTC

Intervention/Komparator:

- Patients who underwent curative surgery (i.e., a total or near total thyroidectomy with or without central and/or lateral neck dissection) followed by RAI, and then received RT or no RT

Endpunkte:

- locoregional recurrence-free survival (LRRFS) and overall survival (OS), distant metastasis failure-free survival (DMFFS) and treatment-related toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Scopus, MEDLINE, CINAHL, ASCOpubs, and the Cochrane Library databases in the last 15 years from 2004 to March 6, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- McMaster Critical Review Form for Quantitative Studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of nine studies with a combined study population of 2981
- Only one study was initially designed as a prospective multicenter randomized trial but was carried out as a comprehensive cohort due to poor accrual.

Charakteristika der Population:

- The remaining studies were composed of one prospective propensity-matched case-control study and seven retrospective cohorts. A total of 734 patients were treated with RT using conventional RT, 3DCRT, IMRT, or VMAT. The areas irradiated included the thyroid bed and cervical lymph nodes and/or upper mediastinum with a total dose ranging from 40 to 70 Gray (Gy) in 1.8 to 2.5 Gy per fraction. The average median follow-up was 84.6 months (range 31-135.6 months).

Qualität der Studien:

- All nine studies had sound methodological quality, clear objectives, and clinically relevant outcome measures.
- Because almost all studies were nonrandomized and retrospective, patients who received RT tended to have more adverse baseline characteristics in terms of age, stage of the primary tumor, degree of residual disease.

Studienergebnisse:

- RT improved 5-year locoregional recurrence-free survival but not overall survival and distant metastasis failure-free survival.

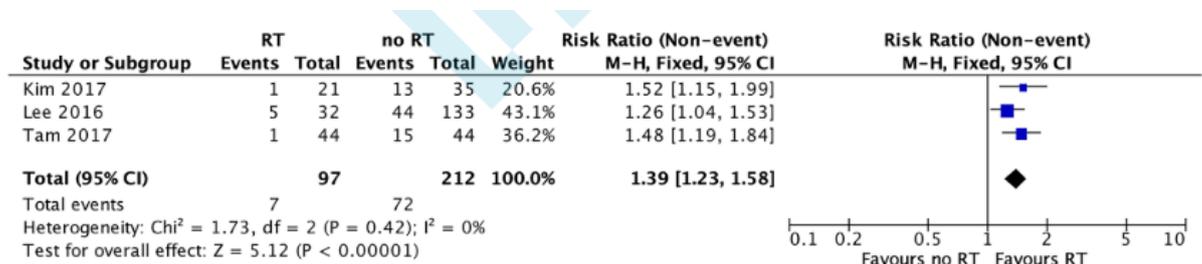


FIGURE 2 Radiotherapy (RT) vs no radiotherapy (no RT), 5-year locoregional recurrence-free survival [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

- The locoregional control benefit was seen in patients at increased risk for recurrence, including those with advanced age, locoregionally advanced disease, gross or microscopic residual tumor, and structural invasion.
- Serious RT-related acute and late toxicities were rare.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, current available evidence supports the finding that postoperative RT can improve locoregional control in patients with high-risk DTC after curative surgery and RAI. The subset that might benefit from RT are those at increased risk for locoregional recurrence, including those with advanced age, locoregionally advanced disease (pT4 or pN1b), positive resection margins with gross or microscopic residual tumor, and extensive structural invasion. Locoregional irradiation had a favorable toxicity profile, although it might have no effect on survival and rates of distant metastasis. Further multi-institutional prospective studies are warranted to fully define the role of RT in DTC.

Fleeman N et al., 2019 [2].

A systematic review of lenvatinib and sorafenib for treating progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid cancer after treatment with radioactive iodine.

Fragestellung

systematic review of the clinical effectiveness evidence for lenvatinib and sorafenib and discuss how the evidence has impacted on NICE recommendations for clinical practice.

Methodik

Population:

- Adults with progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid carcinoma, refractory to radioactive iodine

Intervention:

- Lenvatinib or sorafenib monotherapy (or in combination with best supportive care)

Komparator:

- Lenvatinib or sorafenib monotherapy (or in combination with best supportive care), best supportive care, placebo

Endpunkte:

- overall survival, progression-free survival, response rate, adverse effects of treatment, health-related quality of life

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, MEDLINE, PubMed and the Cochrane Library from January 1999 through January 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- criteria set out in the Centre for Review and Dissemination's Guidance

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 93 papers reporting on 2 RCTs (primary evidence), 9 observational studies and 13 evidence reviews (supporting evidence) were identified

Charakteristika der Population:

- Both of the included RCTs [26, 27] were phase III multicentre double-blind trials designed to compare the intervention of interest (lenvatinib or sorafenib) with placebo.

Subjects were randomized 2:1 to the intervention and comparator arms of the SELECT trial (lenvatinib, n = 261; placebo, n = 131) [26] and 1:1 in the DECISION trial (sorafenib, n = 207; placebo, n = 210) [27]. Both trials permitted some concomitant therapies (such as TSH suppression) in both the intervention and placebo arms. Thus, the placebo arm in both trials could be considered to be equivalent to BSC. The types of concomitant therapies were broadly similar in both trials. However, a potentially important difference between the two trials was that palliative radiotherapy, which is commonly available as part of BSC in clinical practice, was only permitted in the DECISION trial, not the SELECT trial. Nonetheless, rates of palliative radiotherapy administered to patients in the DECISION trial were relatively low: 10.6% of patients treated with sorafenib and 21.4% of patients treated with placebo [25]. Patients were eligible to receive treatment (intervention or placebo) in both the SELECT and DECISION trials until disease progression [26, 27]. In both trials, patients were then enrolled into open extension phases [24, 25].

Qualität der Studien:

- Overall, the risk of bias was considered to be low in both RCTs.
- The quality of nine of the evidence reviews [24, 25, 37–39, 42–45] was considered to be good.

Studienergebnisse:

- Compared to placebo, RCT evidence demonstrated improvements with lenvatinib or sorafenib in median progression-free survival (PFS) and objective tumour response rate (ORR). Overall survival (OS) was confounded by high treatment crossover ($\geq 75\%$) in both trials.
- Adverse events (AEs) were more common with lenvatinib or sorafenib than with placebo but the most common AEs associated with each drug differed.
- Primarily due to differences in the survival risk profiles of patients in the placebo arms of the RCTs, we considered it inappropriate to indirectly compare the effectiveness of lenvatinib versus sorafenib.
- ORR and AE findings for lenvatinib and sorafenib from the supporting evidence were broadly in line with RCT evidence.
- Health-related quality of life (HRQoL) data were limited.

Table 2 Summary of efficacy findings from the SELECT and DECISION trials

Outcome	SELECT trial		DECISION trial	
	Lenvatinib N = 261	Placebo N = 131	Sorafenib N = 207	Placebo N = 210
OS^a				
Median, months	41.6	34.5	39.4	42.8
(95% CI)	(31.2-NE)	(21.7-NE)	(32.7–51.4)	(34.7–52.6)
Unadjusted HR (95% CI)	0.84 (0.62–1.13)		0.92 (0.71–1.21)	
RPSFTM adjusted OS HR	0.54		0.77	
(95% CI) ^b	(0.36–0.80)		(0.42–1.79)	
PFS^c				
Median, months	18.3	3.6	10.8	5.8
(95% CI)	(15.1-NE)	(2.2–3.7)	(CIs NR)	(CIs NR)
Stratified HR (95% CI)	0.21 (0.14–0.31)		0.59 (0.45–0.76)	
Objective tumour response				
rate ^{c, d} (%)	64.8	1.5	12.2	0.5
(95% CI)	(59–70.5)	(0–3.6)	(8–17.7)	(0–2.7)
Odds Ratio (95% CI)	28.87 (12.46–66.86)		NR	
P value	p < 0.0001		p < 0.0001	

CI Confidence interval, HR Hazard ratio, IPE Iterative Parameter Estimation, NE Not estimable, NR Not reported, OS Overall survival, PFS Progression-free survival, RPSFTM Rank Preserving Structural Failure Time Model

^aData from final data-cut

^bBootstrapping CIs

^cAssessed by blinded independent review at primary data-cut

^dUnlike the SELECT trial, patients who were unevaluable for response were excluded from the analyses in the DECISION trial. There were 18 (4.3%) patients who were excluded from the objective tumour response analyses in the DECISION trial, 9 (4.3%) patients in each arm [27]

Source: [26, 27] with additional OS data from Eisai Ltd. 2017 [24] and Bayer HealthCare 2017 [25] and additional ORR data (95% CIs) from European public assessment report (EPAR) for lenvatinib [51] and EPAR for sorafenib [56]

Table 4 Summary of efficacy data from observational studies and meta-analyses

Outcome, months	Lenvatinib Range from observational studies	Sorafenib Range from observational studies	Estimate from meta-analysis by Thomas et al. 2014 [45]	Estimate from meta-analysis by Shen et al. 2014 [44]
OS, median	31.8–32.3 ^[2]	23–34.5 ^{[3] a}	- ^c	- ^c
PFS, median	12.6–25.8 ^[2]	12–22.1 ^{[4] b}	17.9	- ^c
95% CI			17.9–18 ^[7]	
ORR, %	50–68 ^[2]	15–38.3 ^[7]	20.9	22
95% CI			14.3–27.5 ^[6]	15–28 ^[7]

- = not applicable, CI Confidence interval, ORR Objective tumour response rate, OS Overall survival, PFS Progression-free survival

^aAn additional study reported that the median OS had not been met [28]

^bOne other study reported that the median PFS had not been met [28] and another reported mean PFS only (9.7 months) [30]; in this latter study sorafenib was studied at half the dose of all other studies and included only 9 patients

^cNo meta-analyses were identified

^[x] denotes the number of studies from which data are derived

Anmerkung/Fazit der Autoren

It is not possible to reliably estimate the relative effectiveness of lenvatinib versus sorafenib for treating RRDTc, but the evidence base clearly demonstrates improvements in PFS and ORR for these treatments when compared with placebo, a proxy for BSC. The improvements in PFS and ORR are, however, accompanied by an increased risk of AEs, whilst the effect on patients' OS and HRQoL remains uncertain. Given the slightly different safety profiles of lenvatinib and sorafenib, the evidence from our review supports clinical guideline recommendations that the choice of treatment should consider each patient's circumstances, including their need for a response to treatment and comorbidities.

Lin S et al., 2019 [5].

Evaluating the effectiveness of targeted therapies for thyroid carcinoma: an updated meta-analysis.

Fragestellung

to evaluate the outcome of targeted therapies and provide quantitative evidence.

Methodik

Population:

- Patients with thyroid carcinoma

Intervention/Komparator:

- targeted therapy

Endpunkte:

- PFS and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Ovid, PubMed, EMBASE, ClinicalTrials.gov, and Cochrane Library electronic databases were searched until September 1, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk Bias Assessment Tool for RCTs

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 studies with a total of 1,615 patients, with 991 cases in the drug group and 624 cases in the placebo group

Charakteristika der Population:

Table 1 Basic characteristics of studies included in the meta-analysis

Trial (year)	Tested agent	Study design	Dose (mg)	Pathological type	Number of patients		Progression free survival	Overall survival
					Drug	Placebo		
Wells 2012	Vandetanib	Randomized controlled	300	MTC	231	100	30.5 (95% CI, 0.31 to 0.69) months	NE (95% CI, 0.48 to 1.65)
Leboulleux 2012	Vandetanib	Randomized controlled	300	MDC	73	72	11.1 (95% CI, 7.7 to 14.0) months	NE (99.24% CI, 0.4 to 2.15)
Elisei 2013	Cabozantinib	Randomized controlled	140	MTC	219	111	11.2 (95% CI, 0.19 to 0.40) months	NA
Brose 2014	Sorafenib	Randomized controlled	800	MDC	207	210	10.8 (95% CI, 0.45 to 0.76) months	NE (95% CI, 0.54 to 1.19)
Schlumberger 2015	Lenvatinib	Randomized controlled	24	RAIR-DTC	261	131	18.3 (99% CI, 0.14 to 0.31) months	NE (22.0-NE)

MTC, medullary carcinoma; MDC, metastatic differentiated carcinoma; RAIR-DTC, differentiated thyroid cancer, iodine-131-refractory; NA, not applicable or not reported; NE, not estimable.

Qualität der Studien:

- Four of the studies were rated as high quality and one was evaluated as medium quality

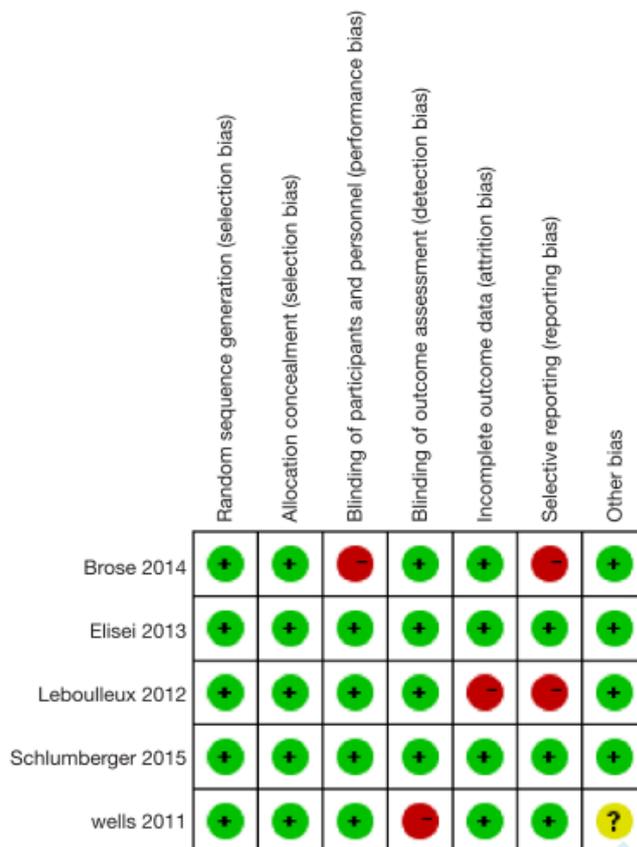


Figure 2 Targeted treatment of thyroid carcinoma included in the literature quality evaluation.

Studienergebnisse:

- Compared with the placebo group, the progression-free survival (PFS) rate of the drug group was significantly improved.
 - The PFS of the drug group was 10.8 to 30.5 months, compared with 4 to 19.3 months for the placebo group (6 months PFS: OR =3.23, 95% CI: 2.57 to 4.05, P<0.00001, 12

months PFS: OR =3.38, 95% CI: 2.58 to 4.42, P<0.00001, 18 months PFS: OR =2.48, 95% CI: 1.74 to 3.54, P<0.00001).

- Overall survival (OS) did not differ significantly in the study (6 months: OR =1.53, 95% CI: 1.00 to 2.35, P=0.05, 12 months: OR =1.26, 95% CI: 0.94 to 1.69, P=0.12, 18 months: OR =1.11, 95% CI: 0.87 to 1.42, P=0.39).
- The incidence of adverse reactions in the drug group was significantly higher than that in the placebo group (OR =4.76, 95% CI: 3.45 to 6.57, P<0.00001), and the subgroup of adverse reactions was still significantly higher than that in the placebo group

Fazit der Autoren

In summary, the findings of this study indicate that targeted drugs can significantly prolong PFS in patients with thyroid carcinoma. Although the incidence of adverse reactions was significantly higher than that of the control group, the patient was still tolerant. At present, most of the targeted research on refractory thyroid carcinoma is in the clinical trial stage, and there is still no strong evidence to confirm its clinical effect. Therefore, the potential risks and benefits must be considered comprehensively before targeted therapy can proceed. It is believed that with the emergence of more targeted therapies, breakthroughs can be made in the clinical treatment of refractory thyroid carcinoma with more substantial benefits being brought to patients.

Yu S et al., 2019 [8].

Treatment-related adverse effects with TKIs in patients with advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To explore the frequency of severe adverse effects in advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma (RR-DTC) patients treated with sorafenib and lenvatinib.

Methodik

Population:

- Patients ≥18 years with advanced or RR-DTC

Intervention/Komparator:

- Sorafenib vs. Placebo; Lenvatinib vs. Placebo

Endpunkte:

- Adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- A comprehensive search of computerized databases to include relevant studies published in English between January 2008 and May 2018 was performed, including PubMed, Web of Science, Ovid, EMBASE, and the Cochrane Library, encompassing the period from the drugs' inspection on July 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven studies (n=657 patients)

Charakteristika der Population:

Table S1 Baseline characteristics of enrolled studies

Study	Year	Treatment	Number of patients evaluated for toxicity	Number of patients experienced toxicity (grade ≥3)/all grade													
				Hand-foot syndrome	Weight loss	Diarrhea	Rash	Mucositis	Hypocalcemia	Hypertension	Nausea	Fatigue	Anorexia	Voice change	Vomiting	Increased ALT	Increasing AST
Schneider et al ¹	2012	Sorafenib	31	7/22	3/18	2/16	5/17	3/16	0/15	5/15	0/3	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Brose et al ²	2014	Sorafenib	207	42/158	0/97	12/142	10/104	2/48	19/39	20/84	0/43	12/103	5/66	1/25	1/23	6/26	2/23
Cabanillas et al ³	2015	Lenvatinib	58	NA	7/40	6/39	NA	1/18	NA	6/44	0/29	5/35	1/30	0/25	0/22	NA	NA
Schlumberger et al ⁴	2015	Lenvatinib	261	9/83	25/121	21/155	1/42	11/93	7/18	109/177	6/107	24/154	12/131	3/63	5/74	0/1	0/1
Berdelou et al ⁵	2017	Lenvatinib	75	0/21	0/44	1/34	NA	2/18	NA	26/50	0/14	6/46	1/27	0/1	0/5	NA	NA
Nervo et al ⁶	2018	Lenvatinib	12	2/11	2/11	5/8	NA	1/7	NA	5/9	1/9	1/7	NA	0/3	1/4	NA	NA
Balmelli et al ⁷	2018	Lenvatinib	13	0/1	NA	2/4	NA	1/4	NA	1/2	NA	2/6	1/3	0/1	NA	NA	NA

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; NA, not available.

Qualität der Studien:

Table S2 Risk of bias in enrolled studies

Study	Adequate sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome data addressed	Free selective reporting	Free of other bias
Schneider et al ¹	Yes	No	Yes	No	No	No
Brose et al ²	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Cabanillas et al ³	Yes	No	Yes	No	No	No
Schlumberger et al ⁴	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Berdelou et al ⁵	Yes	No	No	No	No	No
Nervo et al ⁶	Yes	No	No	No	No	No
Balmelli et al ⁷	Yes	No	No	No	No	No

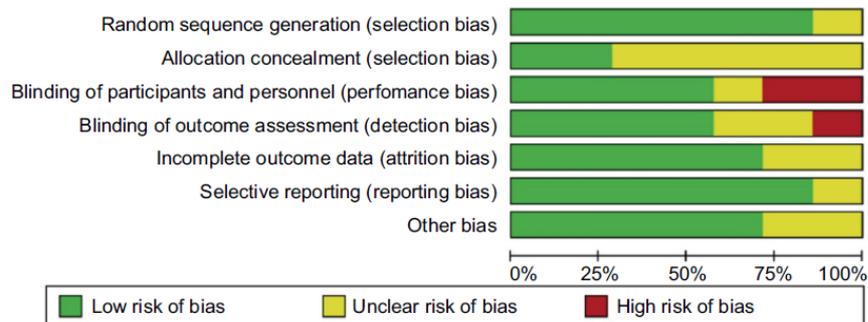


Figure S1 Risk of bias graph.

Studienergebnisse:

Frequency of all-grade treatment-related AEs (TRAEs)

- Significant higher OR of all grade TRAEs in sorafenib vs. lenvatinib
 - All grade hand-foot syndrome: OR=6.56, 95% CI=4.53–9.48, P<0.0001
 - All grade hypocalcemia: OR=3.96, 95% CI=2.25–6.98, P<0.0001
 - All grade rash: OR=5.39, 95% CI=3.56–8.18, P<0.0001
- Significant lower OR of all grade TRAEs in sorafenib vs. lenvatinib
 - All grade voice change: OR=0.49, 95% CI=0.30–0.79, P=0.003
 - All grade hypertension: OR=0.31, 95% CI=0.23–0.42, P<0.0001
 - All grade nausea: OR=0.40, 95% CI=0.27–0.57, P<0.0001

- No significant differences for other all grade TRAEs, including diarrhea, weight loss, anorexia, fatigue, and mucositis

Frequency of severe TRAEs (grade ≥ 3)

- Significant higher OR of Grade ≥ 3 TRAEs in sorafenib vs. lenvatinib:
 - Grade ≥ 3 hand-foot syndrome: OR=8.25, 95% CI=4.19–16.24, $P < 0.0001$
 - Severe hypocalcemia: OR=3.15, 95% CI=1.30–7.63, $P = 0.009$
- Significant lower OR of Grade ≥ 3 TRAEs in sorafenib vs. lenvatinib
 - Grade ≥ 3 hypertension: OR=0.22, 95% CI=0.14–0.34, $P < 0.0001$
 - Severe nausea: OR=0.11, 95% CI=0.01–2.09, $P < 0.05$
- No significant differences for grade ≥ 3 diarrhea, mucositis and anorexia

Fazit der Autoren

Our study has shown that different TKI drugs are associated with a highly increased risk of treatment-related toxicity in advanced or RR-DTC. Early interventions and management of TRAEs based on which TKI drugs are applied can minimize the impacts on patients' QoL, better deploying medical resources. Overall, patients and physicians should be familiar with the risks of TRAEs and early management of their side effects to promote patients' QoL.

Bai Y et al., 2019 [1].

Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with tyrosine kinase inhibitors in advanced thyroid cancer: a meta-analysis and systematic review

Fragestellung

To assess the incidence and risk of arterial and venous thromboembolic events (ATEs and VTEs) associated with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in advanced thyroid cancer patients.

Methodik

Population:

- Advanced thyroid cancer patients

Intervention/Komparator:

- Sorafenib vs. Placebo, Cabozantinib vs. Placebo, Vandetanib vs. Placebo, Lenvatinib vs. Placebo (Axitinib vs. Placebo, Sunitinib vs. Placebo = nicht relevant für AWG)

Endpunkte:

- ATEs/VTEs: thrombosis/thrombus/embolism (excluded vascular access related thrombosis if reported separately), arterial thrombosis, cerebral infarct, cerebral ischemia, cerebrovascular accident, myocardial infarction and myocardial ischemia.

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, and Cochrane Library electronic databases up to August 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 studies (n=1,781 patients were available for the meta-analysis)
- Four RCTs, eight phase II trials

Charakteristika der Population:

Table 1: Baseline characteristics of 12 included trials

authors	phase	total	treatment arms	median age (years)	median PFS	No. for analysis
Lam E.T. et al. 2010 [40]	II	16	sorafenib 400 mg bid po	60	17.9	16
Wells Jr S.A. et al. 2012 [39]	III	331	vandetanib 300 mg qd po placebo	50.7 53.4	30.5 19.3	231 100
Savvides P. et al. 2013 [37]	II		sorafenib 400 mg bid po	59	1.9	20
Elisei R. et al. 2013 [38]	III	330	cabozantinib 140 mg qd po placebo	55 55	11.4 4	214 109
Brose M.S. et al. 2014 [36]	III	416	sorafenib 400 mg bid po placebo	63 63	10.8 5.8	207 209
Cohen E.E.W. et al. 2014 [35]	II	60	axitinib 5 mg bid po	59	15	60
Cabanillas M.E. et al. 2015 [30]	II	58	lenvatinib 24 mg qd po	63	12.6	58
Schlumberger M. et al. 2015 [31]	III	392	lenvatinib 24 mg qd po placebo	64 61	18.3 3.6	261 131
Bikas A. et al. 2016 [32]	II	23	sunitinib 50 mg qd	61	8	23
Schlumberger M. et al. 2016 [33]	II	59	lenvatinib 24 mg qd po	51.6	9	59
Cabanillas M.E. et al. 2017 [34]	II	25	cabozantinib 140 mg qd po	64	12.7	25
Ravaud A. et al. 2017 [29]	II	71	sunitinib 50 mg qd	66	13.1	71

Abbreviation: PFS, progression-free survival.

Qualität der Studien:

- The quality of the four randomized controlled trials was high. All of these trials were double-blinded, placebo-controlled trials, thus had a Jadad score of 5.

Studienergebnisse (nur für die vier RCTs dargestellt):

- Peto OR of high-grade ATEs in TKIs versus placebo arms was 4.72 (95% CI 1.18–18.95; P = 0.029). The test for heterogeneity was not significant (I² = 0%, P = 0.73).
- Peto OR of VTEs in TKIs versus placebo arms was non-significant 1.36 (95% CI 0.51–3.64; P = 0.54). The test for heterogeneity was not significant (I² = 0%, P = 0.70).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this study demonstrates that TKIs treatment in advanced TCs patients is associated with a significant increase of high-grade ATEs, but not for VTEs. Given the increasing use of TKIs in TCs patients, it is important for physicians and patients to be aware of the risk of ATEs and prevent accordingly, especially those caused by cardiac toxicity, to maximize the clinical benefits of TKIs in these patients.

Liu JW et al., 2018 [6].

Tyrosine kinase inhibitors for advanced or metastatic thyroid cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

To evaluate the effectiveness and safety of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for advanced or metastatic thyroid cancer treatment.

Methodik

Population:

- patients with locally advanced, unresectable, or metastatic thyroid cancer

Intervention/Komparator:

- Sorafenib vs. Placebo, Cabozantinib vs. Placebo, Vandetanib vs. Placebo, Lenvatinib vs. Placebo

Endpunkte:

- Primary outcomes: overall survival (OS) and progression-free survival (PFS)
- Secondary outcomes: complete and partial RRs and adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Scopus, and Cochrane databases were electronically searched for relevant studies published until April 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Six RCTs (n=1,615)

Charakteristika der Population:

- Four trials were initially RCTs, but if independent radiologic review confirmed disease progression, the patients who were receiving the placebo could elect to enter the open-label experimental drug phase 9, 10, 12, 18.
- Three trials enrolled patients with advanced or metastatic DTC 10, 12, 18, and two other trials recruited unresectable, advanced, or metastatic MTC patients 10, 17.
- Among all DTCs, 486 patients with papillary thyroid cancer and 125 patients with follicular thyroid cancer were included

Table 1. Characteristics of the included randomized controlled trials.

First author (year)	Inclusion criteria	Cancer type	No. of patients (% male)	Age, y	Intervention
Brose (2014) ¹⁸	Age ≥18 y; advanced or metastatic radioiodine-refractory DTC	PTC/FTC/Hurthle cell/poorly differentiated/others	S: 207 (50.2) P: 210 (45.2)	S: 63 (24–82) P: 63 (30–87)	S: Sorafenib 400 mg twice P: Placebo
Elisei (2013) ¹⁷	Adult; unresectable, advanced or metastatic MTC	MTC	C: 219 (68.9) P: 111 (63.1)	C: 55 (20–86) P: 55 (21–79)	C: Cabozantinib 140 mg qd P: Placebo
Leboulleux (2012) ⁹	Age ≥18 y; advanced or metastatic DTC	PTC/FTC/poorly differentiated	V: 72 (54) P: 73 (53)	V: 63 (29–81) P: 64 (23–87)	V: Vandetanib 300 mg qd P: Placebo
Schlumberger (2015) ¹² ; Kiyota (2015) ¹³	Age ≥18 y; radioiodine-refractory DTC	PTC/FTC/poorly differentiated	L: 261 (48) P: 131 (57)	L: 64 (27–89) P: 61 (21–81)	L: Lenvatinib 24 mg qd P: Placebo
Wells (2012) ¹⁰	Adult; unresectable or metastatic MTC	MTC	V: 231 (58) P: 100 (56)	V: 50.7 ^a P: 53.4	V: Vandetanib 300 mg qd P: Placebo

Abbreviations. C, cabozantinib; DTC, differentiated thyroid cancer; FTC, follicular thyroid cancer; L, lenvatinib; MTC, medullary thyroid cancer; P, placebo; PTC, papillary thyroid cancer; S, sorafenib; V, vandetanib; y, years.
Data presented as median (range) except where ^aindicates the mean.

Qualität der Studien:

Table 2. Methodological quality assessment of included studies.

First author (year)	Allocation generation	Allocation concealment	Blinding of patients and assessors	Data analysis	Lost to follow-up (%)	Selective reporting	Other bias
Brose (2014) ¹⁸ Elisei (2013) ¹⁷	Computer generated Unclear	Unclear Unclear	Double blinded Double blinded	ITT ITT	1.2 5	Low risk Low risk	Industry funded Industry funded; 20.6% patients took TKIs before the study
Leboulleux (2012) ⁹	Computer generated	Unclear	Double blinded	ITT	0	Low risk	Industry funded; majority of patients discontinued vandetanib before data cutoff
Schlumberger (2015) ¹² ; Kiyota (2015) ¹³	Computer generated	Unclear	Double blinded	ITT	0	Low risk	Industry funded; only 47% patients continued to receive study drug at data cutoff point
Wells (2012) ¹⁰	Unclear	Unclear	Double blinded	ITT	0.30	Low risk	Industry funded

Risk of bias was assessed according to the method recommended by the Cochrane Collaboration. Abbreviation. ITT, intention-to-treat.

Studienergebnisse:

OS:

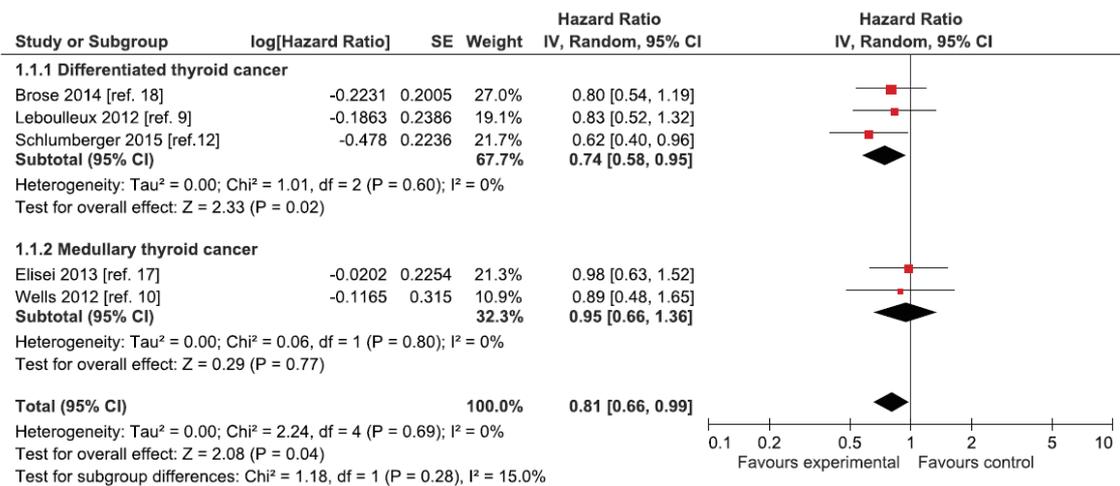


Figure 2. Forest plot of the comparison of the hazard ratio of overall survival between the tyrosine kinase inhibitor treatment and control groups: 1.1.1 differentiated thyroid cancer and 1.1.2 medullary thyroid cancer.

- Among three TKIs, only lenvatinib showed a significantly higher OS (HR=0.62; 95% CI, 0.40–0.96) than the control group (Figure 2, 1.1.1 DTC).

PFS:

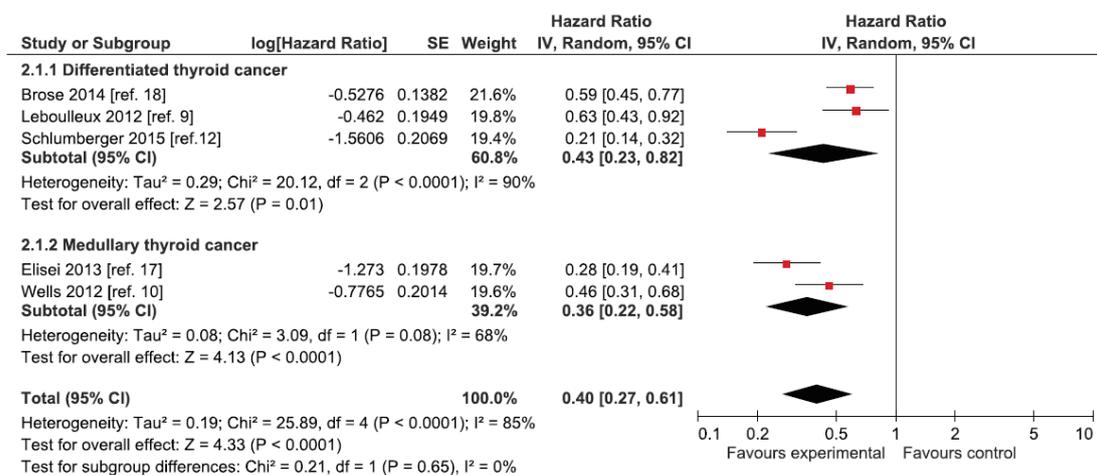


Figure 3. Forest plot of the comparison of the hazard ratio of progression-free survival between the tyrosine kinase inhibitor treatment and control groups: 2.1.1 differentiated thyroid cancer and 2.1.2 medullary thyroid cancer.

AEs:

- All trials reported significantly more AEs of any grade in the TKI treatment group than in the control group (hypertension: risk ratio=5.42; 95% CI, 3.53–8.34; alopecia: risk ratio=6.20; 95% CI, 2.92–13.16; rash: risk ratio=3.91; 95% CI, 2.51–6.10; diarrhea: risk ratio=3.45; 95% CI, 2.13–5.60; nausea: risk ratio=2.10; 95% CI, 1.70–2.60).
- TKI treatment group also exhibited significantly more grade 3+ AEs than the control group did (hypertension: risk ratio=8.96; 95% CI, 3.46–23.17; rash: risk ratio=4.20; 95% CI, 1.11–15.87; diarrhea: risk ratio=7.63; 95% CI, 3.55–16.40).

Response rate:

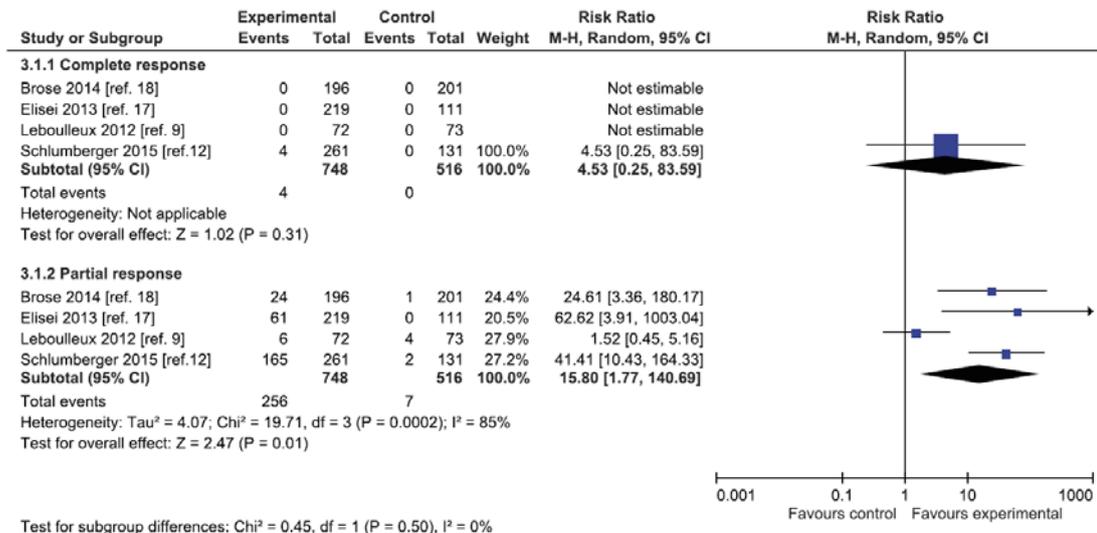


Figure 4. Forest plot of the comparison of the risk ratio of the objective response rate between the tyrosine kinase inhibitor treatment and control groups: 3.1.1 complete response and 3.1.2 partial response.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis revealed that TKI target therapy is promising for patients with radioiodine-refractory advanced or metastatic DTC or MTC. The use of TKIs significantly improved the PFS and RR, and thus prolonged the life expectancy of the patients. Our results indicate that lenvatinib is the most effective but has the highest toxicity among all included TKIs. The optimal choice of TKIs for treatment of patients with advanced or metastatic DTC or MTC must be thoroughly investigated through additional RCTs. However, clinical physicians should consider the high incidence of AEs. The preferences of patients regarding TKI treatments should be discussed with physicians to ensure the most favorable outcome.

Kommentare zum Review

Among the included studies, Schlumberger et al. and Kiyota et al. analyzed patient outcomes from the same trial (the phase 3 SELECT trial) 12, 13. However, Kiyota et al. mainly focused on analyzing the outcome of TKI treatment in Japanese patients.

3.4 Leitlinien

NCCN, 2021 [7].

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Thyroid Carcinoma. Version 1.2021.

Zielsetzung/Fragestellung

Management of Thyroid Carcinoma.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium unklar
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit unklar;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz unklar
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren unklar;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz beschrieben;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed Recherche. Zeitraum k.A.

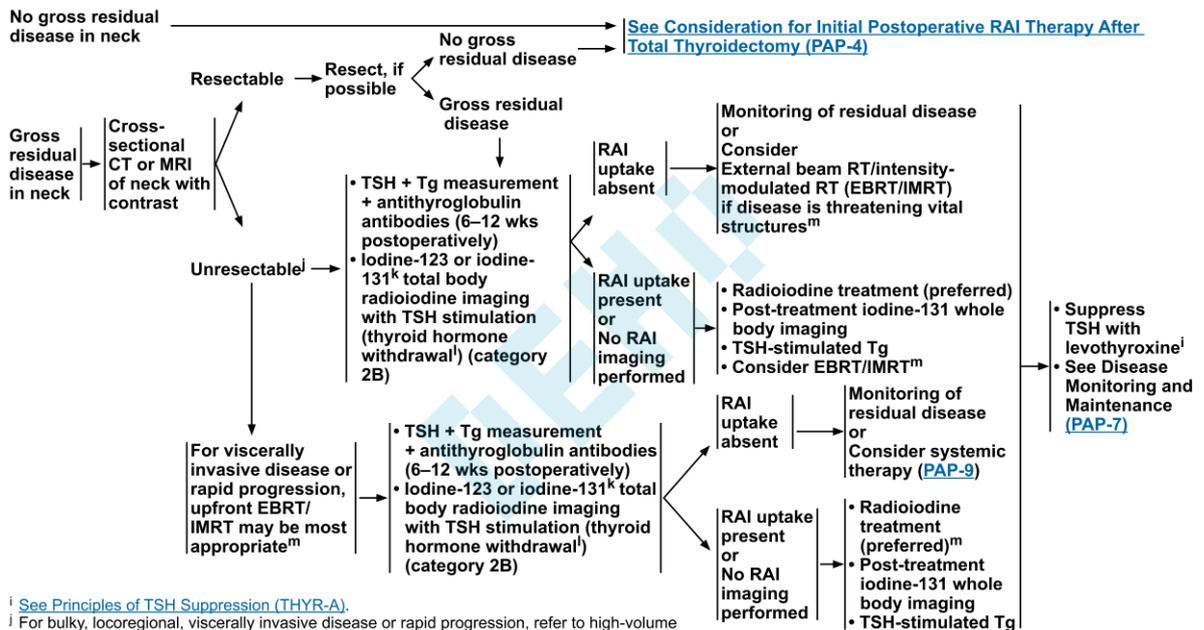
LoE/GoR

- Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
- Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
- Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
- Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

Recommendations

Thyroid Carcinoma – Papillary Carcinoma:

POSTSURGICAL EVALUATION



ⁱ See Principles of TSH Suppression (THYR-A).

^j For bulky, locoregional, visceraally invasive disease or rapid progression, refer to high-volume multidisciplinary institution, including radiation oncology referral.

^k If considering dosimetry iodine-131 is the preferred agent.

^l For contraindications to withdrawal, thyrotropin alfa may be used as an alternative.

^m See Principles of Radiation and RAI Therapy (THYR-C).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2021, 04/09/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PAP-3

CLINICOPATHOLOGIC FACTORS

RAI not typically recommended (if all present):

- Classic papillary thyroid carcinoma (PTC)
- Largest primary tumor <2 cm
- Intrathyroidal
- Unifocal or multifocal (all foci ≤1 cm)
- No detectable anti-Tg antibodies
- Postoperative unstimulated Tg <1 ng/mLⁿ
- Negative postoperative ultrasound, if done^o

RAI selectively recommended (if any present):

- Detectable anti-Tg antibodies
- Largest primary tumor 2–4 cm
- High-risk histology^r
- Lymphatic invasion
- Cervical lymph node metastases
- Macroscopic multifocality (one focus >1 cm)
- Postoperative unstimulated Tg <10 ng/mLⁿ
- Microscopic positive margins

RAI typically recommended (if any present):

- Gross extrathyroidal extension
- Primary tumor >4 cm
- Postoperative unstimulated Tg >10 ng/mL^{n,q}
- Bulky or >5 positive lymph nodes

Known or suspected distant metastases at presentation

Gross residual disease not amenable to RAI therapy

CONSIDERATION FOR INITIAL POSTOPERATIVE USE OF RAI AFTER TOTAL THYROIDECTOMY

RAI ablation is not required in patients with classic PTC who have T1b/T2 (1–4 cm) N0 or NX disease or small-volume N1a disease (fewer than 5 metastatic lymph nodes with <2 mm of focus of cancer in node), particularly if the postoperative Tg is <1 ng/mL in the absence of interfering anti-Tg antibodies.

RAI ablation is recommended when the combination of individual clinical factors (such as the size of the primary tumor, histology, degree of lymphatic invasion, lymph node metastases, postoperative thyroglobulin, and age at diagnosis) predicts a significant risk of recurrence, distant metastases, or disease-specific mortality.

RAI not typically indicated, See PAP-8

RAI being considered, See PAP-6

Amenable to RAI See PAP-7

See PAP-10

ⁿ Tg values obtained 6–12 weeks after total thyroidectomy.

^o If preoperative imaging incomplete, consider postoperative ultrasound including central and lateral neck components.

^q Additional cross-sectional imaging (CT or MRI of the neck with contrast and chest CT with contrast) should be considered to rule out the presence of significant normal thyroid remnant or gross residual disease and to detect clinically significant distant metastases.

^r ie, poorly differentiated, tall cell, columnar cell, hobnail variants, diffuse sclerosing, and insular.

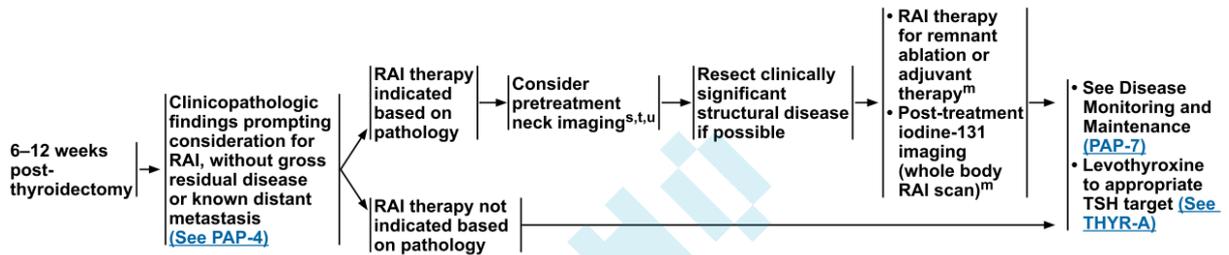
For general principles related to radioactive iodine (RAI) therapy, see the Principles of Radiation and Radioactive Iodine Therapy (THYR-C).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2021, 04/09/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PAP-4

RAI BEING CONSIDERED BASED ON CLINICOPATHOLOGIC FEATURES



^m See Principles of Radiation and RAI Therapy (THYR-C).

^s Even in the absence of thyroid bed uptake RAI treatment may be considered. If higher than expected uptake (residual thyroid uptake or distant metastasis) change dose accordingly.

^t A false-negative pretreatment scan is possible and should not prevent the use of RAI if otherwise indicated.

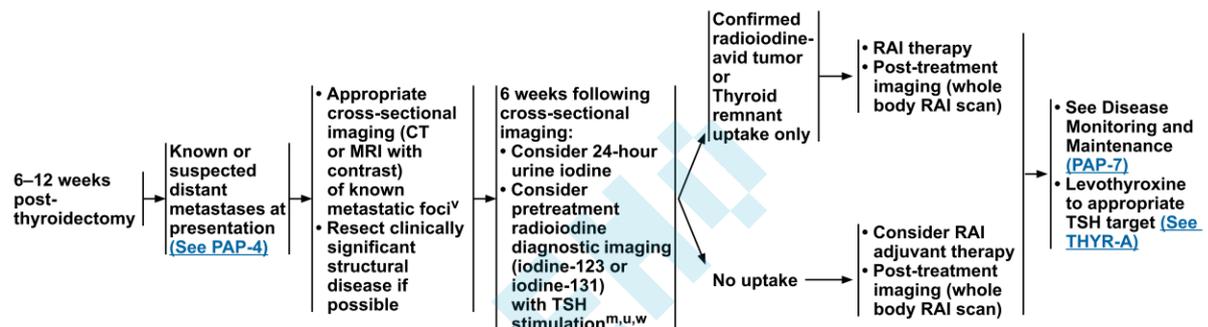
^u While pre-ablation diagnostic scans in this setting are commonly done at NCCN Member Institutions, the panel recommends selective use of pre-ablation diagnostic scans based on pathology, postoperative Tg, intraoperative findings, and available imaging studies. Furthermore, dosimetry studies are considered in patients at high risk of having RAI-avid distant metastasis. Empiric RAI doses may exceed maximum tolerable activity levels in patients with decreased glomerular filtration rate (GFR). Dialysis patients require special handling.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2021, 04/09/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PAP-5

KNOWN OR SUSPECTED DISTANT METASTATIC DISEASE



^m See Principles of Radiation and RAI Therapy (THYR-C).

^u While pre-ablation diagnostic scans in this setting are commonly done at NCCN Member Institutions, the panel recommends selective use of pre-ablation diagnostic scans based on pathology, postoperative Tg, intraoperative finds, and available imaging studies. Furthermore, dosimetry studies are considered in patients at high risk of having RAI-avid distant metastasis. Empiric RAI doses may exceed maximum tolerable activity levels in patients with decreased GFR. Dialysis patients require special handling.

^v To evaluate macroscopic metastatic foci for potential alternative therapies (eg, surgical resection, external beam irradiation) to prevent invasion/compression of vital structures or pathologic fracture either as a result of disease progression or TSH stimulation.

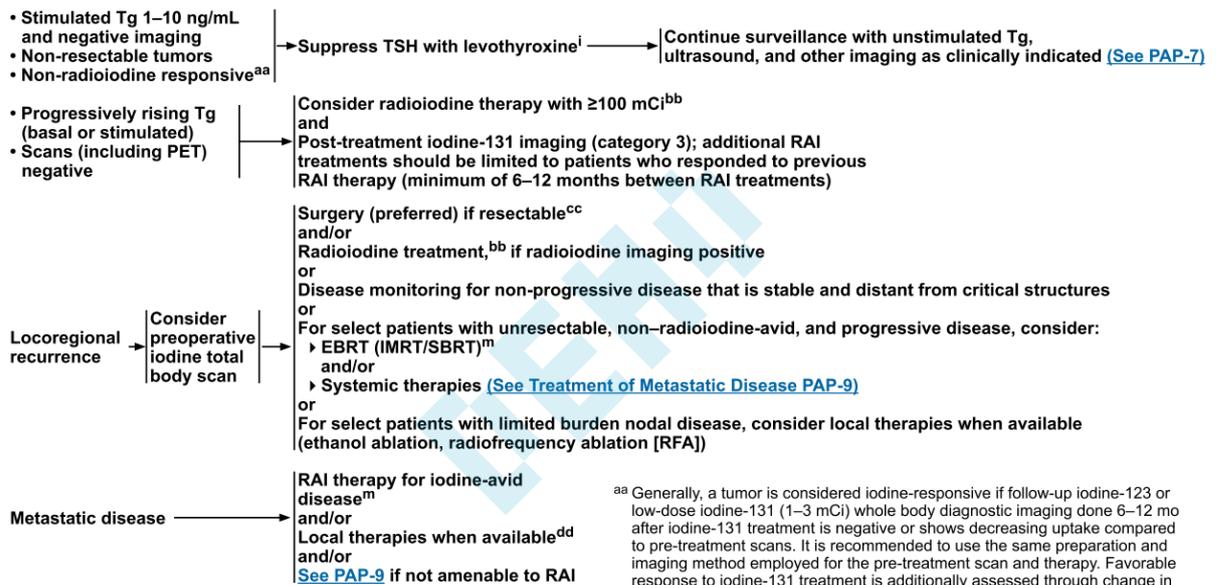
^w Thyrotropin alfa may be used for elderly patients for when prolonged hypothyroidism may be risky.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2021, 04/09/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PAP-6

RECURRENT DISEASE



^{aa} Generally, a tumor is considered iodine-responsive if follow-up iodine-123 or low-dose iodine-131 (1–3 mCi) whole body diagnostic imaging done 6–12 mo after iodine-131 treatment is negative or shows decreasing uptake compared to pre-treatment scans. It is recommended to use the same preparation and imaging method employed for the pre-treatment scan and therapy. Favorable response to iodine-131 treatment is additionally assessed through change in volume of known iodine-concentrated lesions by CT/MRI, and by decreasing unstimulated or stimulated thyroglobulin levels.

^{bb} The administered activity of RAI therapy should be adjusted for pediatric patients. [See Principles of Radiation and RAI Therapy \(THYR-C\)](#).

^{cc} Preoperative vocal cord assessment, if central neck recurrence.

^{dd} Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.

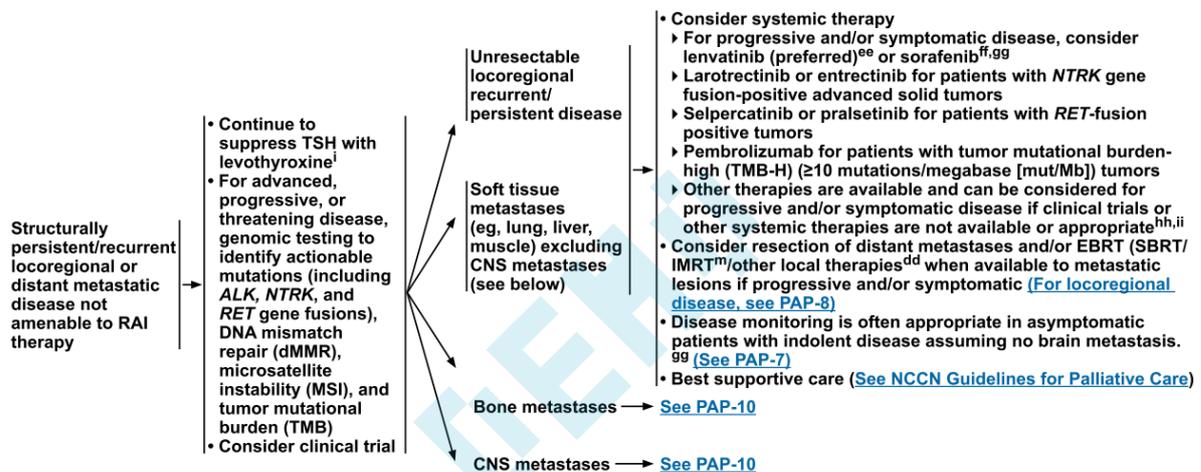
ⁱ [See Principles of TSH Suppression \(THYR-A\)](#).
^m [See Principles of Radiation and RAI Therapy \(THYR-C\)](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2021, 04/09/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PAP-8

TREATMENT OF LOCALLY RECURRENT, ADVANCED, AND/OR METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY



ⁱ [See Principles of TSH Suppression \(THYR-A\)](#).
^m [See Principles of Radiation and RAI Therapy \(THYR-C\)](#).

^{dd} Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.

^{ee} In a subset of patients (>65 years of age), lenvatinib showed an overall survival benefit compared to placebo. Brose MS, et al. *J Clin Oncol* 2017;35:2692-2699.

^{ff} The decision of whether to use lenvatinib (preferred) or sorafenib should be individualized for each patient based on likelihood of response and comorbidities.

^{gg} Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. [See Principles of Kinase Inhibitor Therapy \(THYR-B\)](#).

^{hh} Commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [*BRAF* positive], dabrafenib [*BRAF* positive], or cabozantinib [all are category 2A]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.

ⁱⁱ Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2021, 04/09/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PAP-9

TREATMENT OF METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY^{kk}

- Consider surgical palliation and/or EBRT/SBRT/other local therapies^{dd} when available if symptomatic, or asymptomatic in weight-bearing sites. Embolization prior to surgical resection of bone metastases should be considered to reduce the risk of hemorrhage.
- Consider embolization or other interventional procedures as alternatives to surgical resection/EBRT/IMRT in select cases.
- Consider intravenous bisphosphonate or denosumab.^{jj}
- Disease monitoring may be appropriate in asymptomatic patients with indolent disease.^{gg} (See PAP-7)
- Consider systemic therapy
 - ▶ For progressive and/or symptomatic disease, consider lenvatinib (preferred) or sorafenib.^{ff}
 - ▶ Larotrectinib or entrectinib for patients with *NTRK* gene fusion-positive advanced solid tumors.
 - ▶ Selpercatinib or pralsetinib for patients with *RET*-fusion positive tumors
 - ▶ Pembrolizumab for patients with TMB-H (≥10 mut/Mb) tumors
 - ▶ Other therapies are available and can be considered for progressive and/or symptomatic disease if clinical trials or other systemic therapies are not available or appropriate.^{gg, hh, ii}
- Best supportive care (See NCCN Guidelines for Palliative Care)
- For solitary CNS lesions, either neurosurgical resection or stereotactic radiosurgery^{mm} is preferred or
- For multiple CNS lesions, consider radiotherapy, including whole brain radiotherapy or stereotactic radiosurgery^{mm}, and/or resection in select cases and/or
- Consider systemic therapy
 - ▶ For progressive and/or symptomatic disease, consider lenvatinib (preferred) or sorafenib.^{ff, ll, mmm}
 - ▶ Larotrectinib or entrectinib for patients with *NTRK* gene fusion-positive advanced solid tumors
 - ▶ Selpercatinib or pralsetinib for patients with *RET*-fusion positive tumors
 - ▶ Pembrolizumab for patients with TMB-H (≥10 mut/Mb) tumors
 - ▶ Other therapies are available and can be considered for progressive and/or symptomatic disease if clinical trials or other systemic therapies are not available or appropriate.^{gg, hh, ii, jj}
- Best supportive care (See NCCN Guidelines for Palliative Care)

^{mm} See Principles of Radiation and RAI Therapy (THYR-C).

^{dd} Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.

^{ff} The decision of whether to use lenvatinib (preferred) or sorafenib should be individualized for each patient based on likelihood of response and comorbidities.

^{gg} Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. See Principles of Kinase Inhibitor Therapy (THYR-B).

^{hh} Commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF positive], dabrafenib [BRAF positive], or cabozantinib [all are category 2A]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.

^{jj} Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.

^{ll} Denosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk of hypocalcemia. Discontinuing denosumab can cause rebound atypical vertebral fractures.

^{mm} RAI therapy is an option in some patients with bone metastases and RAI-sensitive disease.

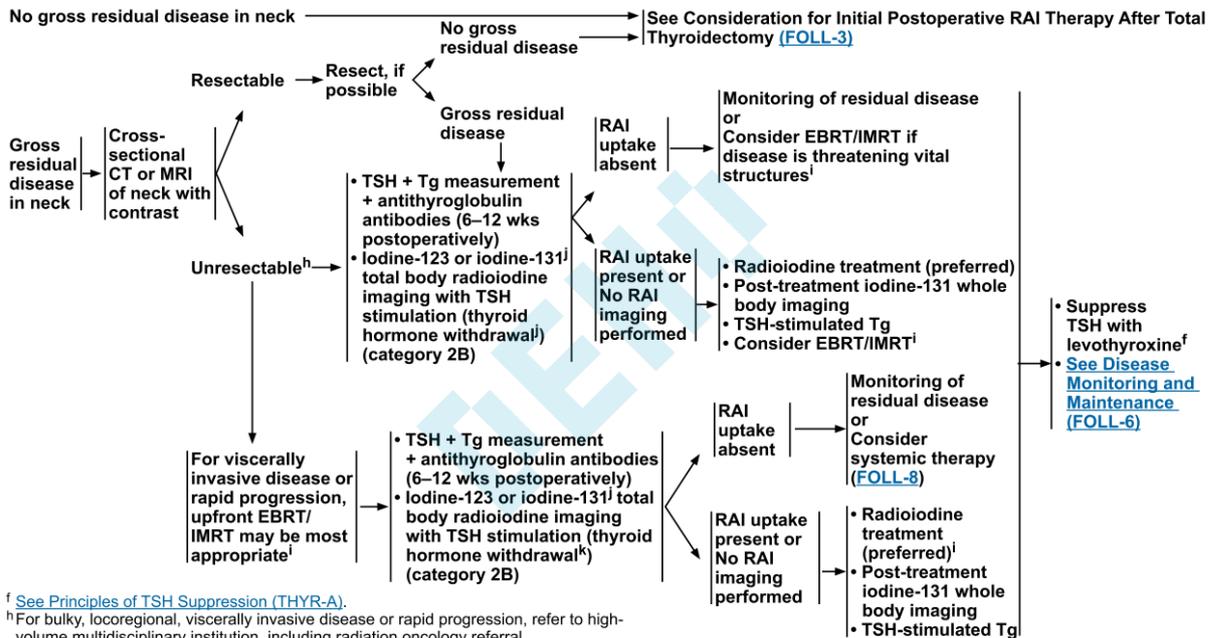
ⁿⁿ After consultation with neurosurgery and radiation oncology, data on the efficacy of lenvatinib or sorafenib for patients with brain metastases have not been established.

^{ooo} TKI therapy should be used with caution in otherwise untreated CNS metastases due to bleeding risk.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Thyroid Carcinoma – Follicular Carcinoma

POSTSURGICAL EVALUATION



^f See Principles of TSH Suppression (THYR-A).

^h For bulky, locoregional, viscerally invasive disease or rapid progression, refer to high-volume multidisciplinary institution, including radiation oncology referral.

ⁱ See Principles of Radiation and RAI Therapy (THYR-C).

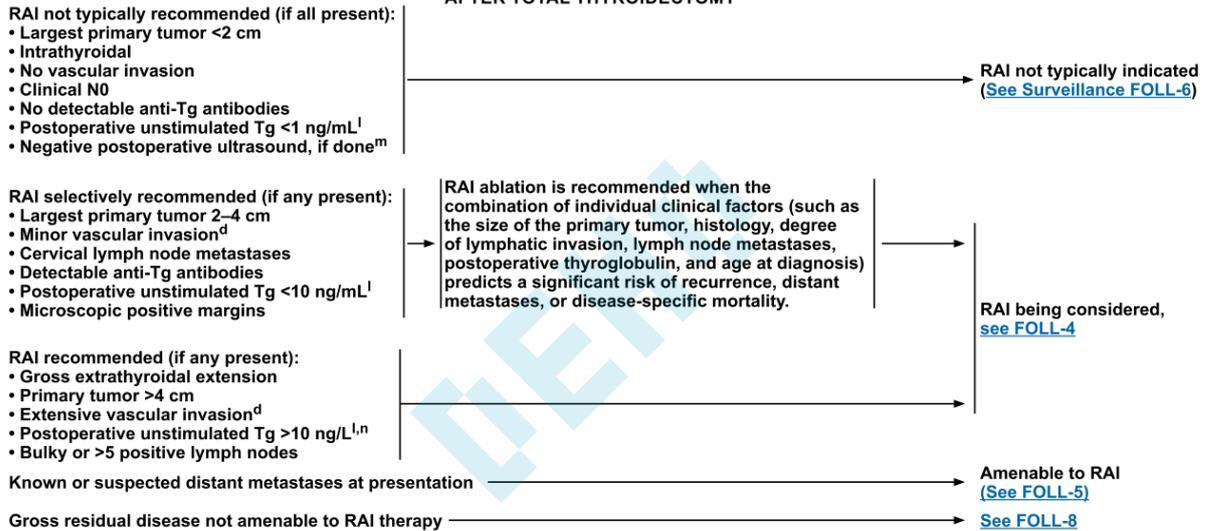
^j If considering dosimetry iodine-131 is the preferred agent.

^k For contraindications to withdrawal, thyrotropin alfa may be used as an alternative.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

CLINICOPATHOLOGIC FACTORS

**CONSIDERATION FOR INITIAL POSTOPERATIVE USE OF RAI
AFTER TOTAL THYROIDECTOMY**



^d Minimally invasive FTC is characterized as an encapsulated tumor with microscopic capsular invasion and without vascular invasion.

^l Tg values obtained 6–12 weeks after total thyroidectomy.

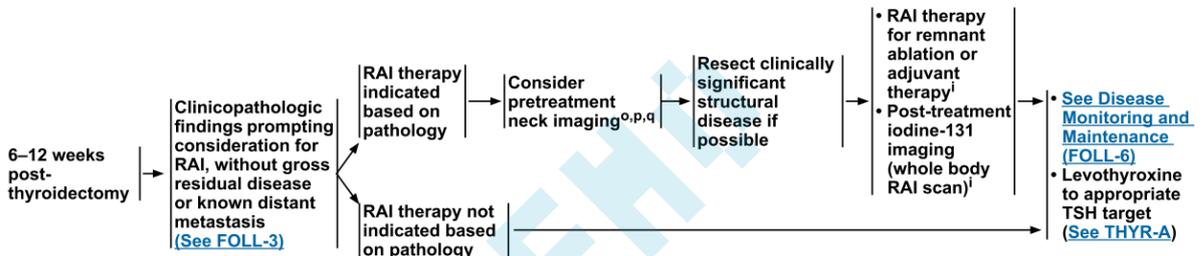
^m If preoperative imaging incomplete, consider postoperative ultrasound including central and lateral neck components.

ⁿ Additional cross-sectional imaging (CT or MRI of the neck with contrast and chest CT with contrast) should be considered to rule out the presence of significant normal thyroid remnant or gross residual disease and to detect clinically significant distant metastases.

For general principles related to RAI therapy, see the [Principles of Radiation and Radioactive Iodine Therapy \(THYR-C\)](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

RAI BEING CONSIDERED BASED ON CLINICOPATHOLOGIC FEATURES



ⁱ See [Principles of Radiation and RAI Therapy \(THYR-C\)](#).

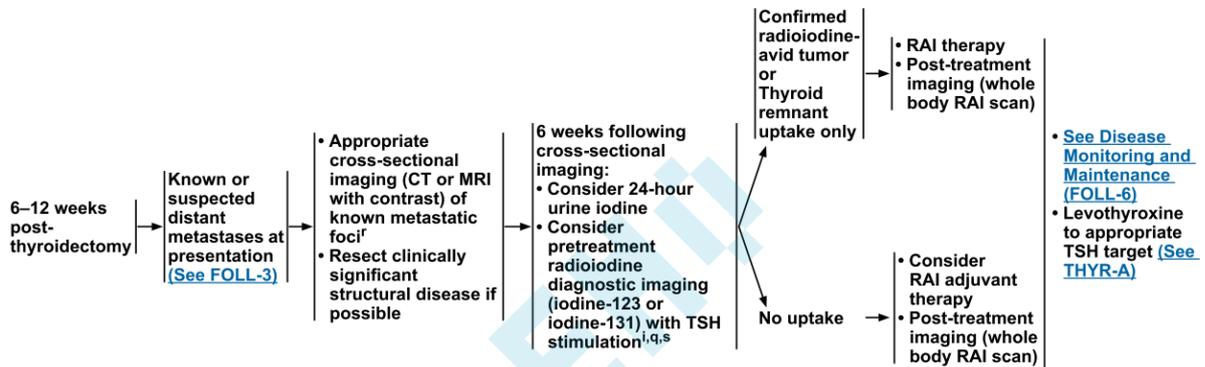
^o Even in the absence of thyroid bed uptake RAI treatment may be considered. If higher than expected uptake (residual thyroid uptake or distant metastasis) change dose accordingly.

^p A false-negative pretreatment scan is possible and should not prevent the use of RAI if otherwise indicated.

^q While pre-ablation diagnostic scans in this setting are commonly done at NCCN Member Institutions the panel recommends selective use of pre-ablation diagnostic scans based on pathology, postoperative Tg, intraoperative findings, and available imaging studies. Furthermore, dosimetry studies are considered in patients at high risk of having RAI-avid distant metastasis. Empiric RAI doses may exceed maximum tolerable activity levels in patients with decreased GFR. Dialysis patients require special handling.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

KNOWN OR SUSPECTED DISTANT METASTATIC DISEASE



ⁱ See Principles of Radiation and RAI Therapy (THYR-C).

^q While pre-ablation diagnostic scans in this setting are commonly done at NCCN Member Institutions the panel recommends selective use of pre-ablation diagnostic scans based on pathology, postoperative Tg, intraoperative findings, and available imaging studies. Furthermore, dosimetry studies are considered in patients at high risk of having RAI-avid distant metastasis. Empiric RAI doses may exceed maximum tolerable activity levels in patients with decreased GFR. Dialysis patients require special handling.

^r To evaluate macroscopic metastatic foci for potential alternative therapies (such as surgical resection and/or external beam radiation) to prevent invasion/compression of vital structures or pathologic fracture either as a result of disease progression or TSH stimulation.

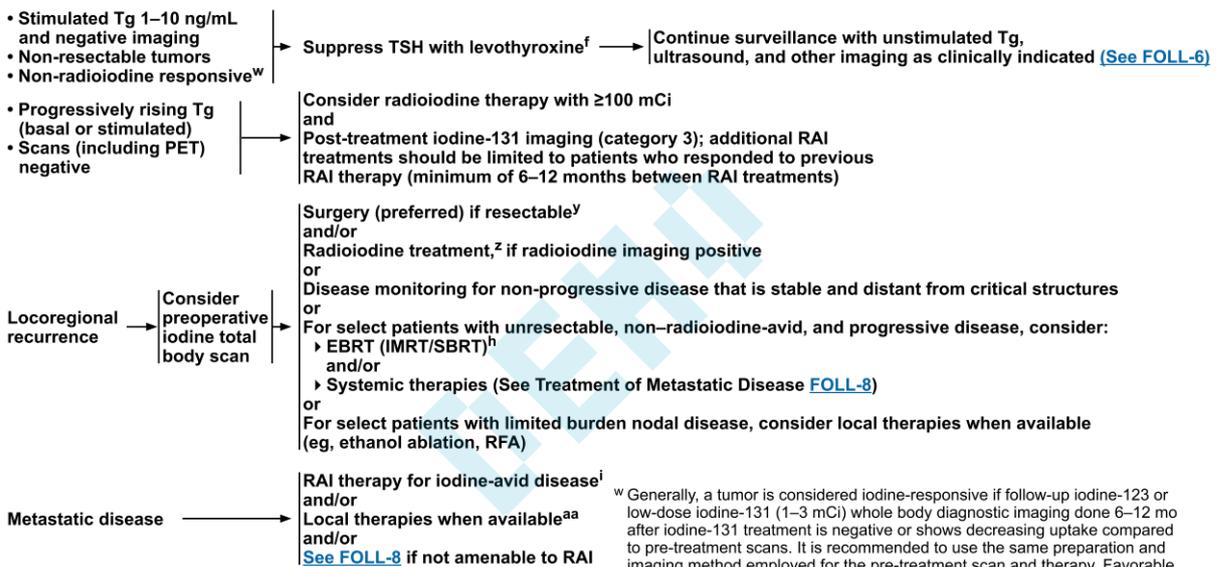
^s Thyrotropin alfa may be used for elderly patients for whom prolonged hypothyroidism may be risky.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2021, 04/09/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

FOLL-5

RECURRENT DISEASE



^f See Principles of TSH Suppression (THYR-A).

ⁱ See Principles of Radiation and RAI Therapy (THYR-C).

^w Generally, a tumor is considered iodine-responsive if follow-up iodine-123 or low-dose iodine-131 (1–3 mCi) whole body diagnostic imaging done 6–12 mo after iodine-131 treatment is negative or shows decreasing uptake compared to pre-treatment scans. It is recommended to use the same preparation and imaging method employed for the pre-treatment scan and therapy. Favorable response to iodine-131 treatment is additionally assessed through change in volume of known iodine-concentrated lesions by CT/MRI, and by decreasing unstimulated or stimulated thyroglobulin levels.

^y Preoperative vocal cord assessment, if central neck recurrence.

^z The administered activity of RAI therapy should be adjusted for pediatric patients. See Principles of Radiation and RAI Therapy (THYR-C).

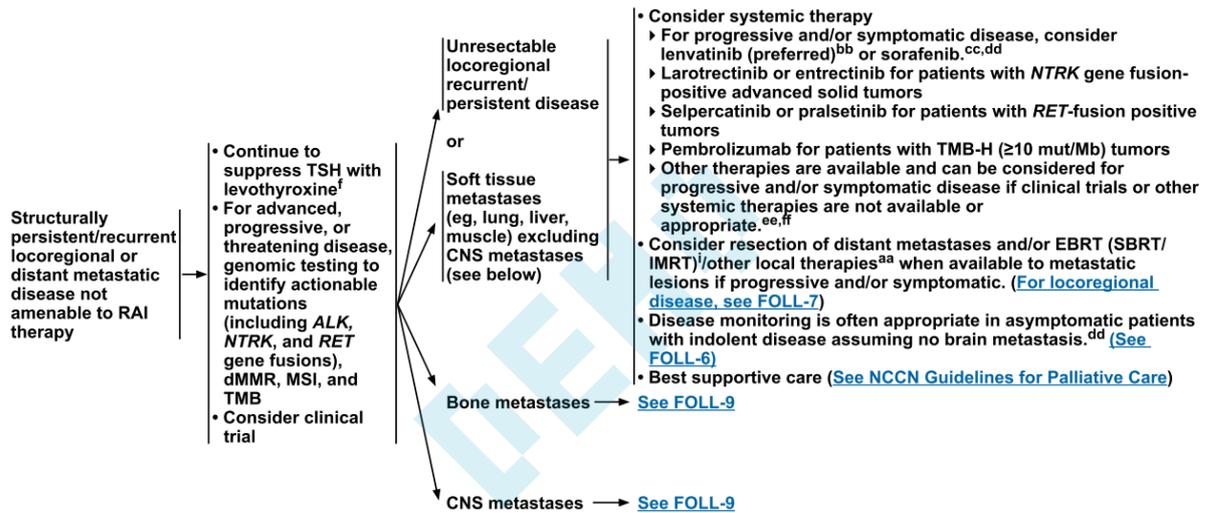
^{aa} Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2021, 04/09/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

FOLL-7

TREATMENT OF LOCALLY RECURRENT, ADVANCED, AND/OR METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY



^f See Principles of TSH Suppression (THYR-A).

ⁱ See Principles of Radiation and RAI Therapy (THYR-C).

^{aa} Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.

^{bb} In a subset of patients (>65 years of age), lenvatinib showed an overall survival benefit compared to placebo. Brose MS, et al. J Clin Oncol 2017;35:2692-2699.

^{cc} The decision of whether to use lenvatinib (preferred) or sorafenib should be individualized for each patient based on likelihood of response and comorbidities.

^{dd} Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. See Principles of Kinase Inhibitor Therapy (THYR-B).

^{ee} Commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF positive], dabrafenib [BRAF positive], or cabozantinib [all are category 2A]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.

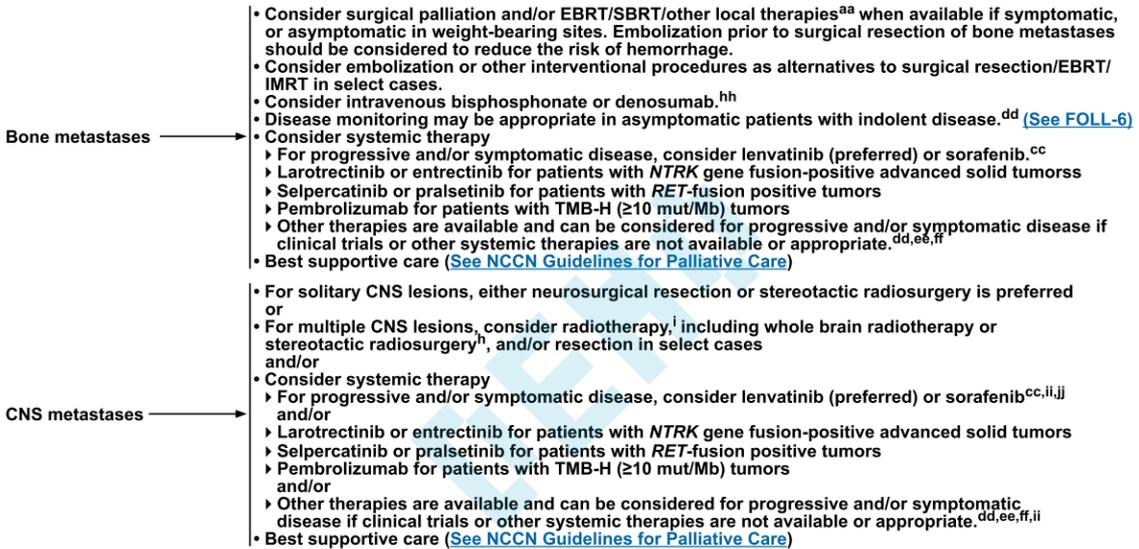
^{ff} Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2021, 04/09/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

FOLL-8

TREATMENT OF METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY⁹⁹



ⁱ See Principles of Radiation and RAI Therapy (THYR-C).

^{aa} Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.

^{cc} The decision of whether to use lenvatinib (preferred) or sorafenib should be individualized for each patient based on likelihood of response and comorbidities.

^{dd} Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. See Principles of Kinase Inhibitor Therapy (THYR-B).

^{ee} Commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF positive], dabrafenib [BRAF positive], or cabozantinib [all are category 2A]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.

^{ff} Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.

⁹⁹ RAI therapy is an option in some patients with bone metastases and RAI-sensitive disease.

^{hh} Denosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk of hypocalcemia. Discontinuing denosumab can cause rebound atypical vertebral fractures.

ⁱⁱ After consultation with neurosurgery and radiation oncology; data on the efficacy of lenvatinib or sorafenib for patients with brain metastases have not been established.

^{jj} TKI therapy should be used with caution in otherwise untreated CNS metastases due to bleeding risk.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2021, 04/09/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

FOLL-9

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, August 2021)
am 10.08.2021

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Thyroid Neoplasms] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma, Follicular] explode all trees
3	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma, Papillary] explode all trees
4	(thyroid):ti,ab,kw
5	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma*):ti,ab,kw
6	#1 OR #2 OR #3 OR (#4 AND #5)
7	#6 with Cochrane Library publication date from Aug 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 10.08.2021

#	Suchfrage
1	"Thyroid Neoplasms/therapy"[Mesh]
2	"Adenocarcinoma, Follicular/therapy"[Mesh]
3	"Adenocarcinoma, Papillary/therapy"[Mesh] AND thyroid gland[MeSH Terms]
4	thyroid[tiab]
5	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]
6	(#4 AND #5) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]))

#	Suchfrage
	AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))))))
9	(#8) AND ("2016/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 10.08.2021

#	Suchfrage
1	thyroid neoplasms[MeSH Terms]
2	adenocarcinoma, follicular[MeSH Terms]
3	adenocarcinoma, papillary[MeSH Terms] AND thyroid gland[MeSH Terms]
4	thyroid[tiab]
5	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR (#4 AND #5)
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2016/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Bai Y, Li JY, Li J, Zhang B, Liu YH, Zhang BY, et al.** Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with tyrosine kinase inhibitors in advanced thyroid cancer: a meta-analysis and systematic review. *Oncotarget* 2019;10(41):4205-4212.
2. **Fleeman N, Houten R, Chaplin M, Beale S, Boland A, Dundar Y, et al.** A systematic review of lenvatinib and sorafenib for treating progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid cancer after treatment with radioactive iodine. *BMC Cancer* 2019;19(1):1209.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. August 2019 - Lenvatinib (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 16.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-442/2019-08-15_Geltende-Fassung_Lenvatinib_D-428.pdf.
4. **Jacomina LE, Jacinto JKM, Co LBA, Yu KKL, Agas RAF, Co JL, et al.** The role of postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2020;42(8):2181-2193.
5. **Lin S, Shen J, Zhao W, Wang X, Wang X, Zhu J.** Evaluating the effectiveness of targeted therapies for thyroid carcinoma: an updated meta-analysis. *Ann Transl Med* 2019;7(24):802.
6. **Liu JW, Chen C, Loh EW, Chu CC, Wang MY, Ouyang HJ, et al.** Tyrosine kinase inhibitors for advanced or metastatic thyroid cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2018;34(5):795-803.
7. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Thyroid Carcinoma. Version 1.2021 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2021. [Zugriff: 11.08.2021]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
8. **Yu ST, Ge JN, Luo JY, Wei ZG, Sun BH, Lei ST.** Treatment-related adverse effects with TKIs in patients with advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019;11:1525-1532.

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Monotherapie bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), 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.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Die Therapie bei Patient*innen mit differenziertem, Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom und Progression während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie richtet sich nach der Vortherapie, biologischen Markern und dem Allgemeinzustand. Therapieoptionen sind:

- | | |
|--|--------------------------------|
| ○ nach Therapie mit Lenvatinib | Sorafenib |
| ○ nach Therapie mit Sorafenib | Lenvatinib |
| ○ bei Nachweis von <i>NTRK</i> -Genfusionen | Entrectinib oder Larotrectinib |
| ○ bei Nachweis von <i>RET</i> -Genalterationen | Selpercatinib |
| ○ bei stark reduziertem Allgemeinzustand, nach
Therapie mit Lenvatinib und Sorafenib bzw.
molekular gezielten Kinase-Inhibitoren | Best Supportive Care |

Fragestellung

Die Zahl der jugendlichen Patient*innen mit differenziertem, Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom und Progression während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie ist sehr klein, s. u.. Die Aussagen dieser Stellungnahme beziehen sich auf erwachsene Patient*innen.

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Monotherapie bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), 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.

Stand des Wissens

Das Schilddrüsenkarzinom ist die häufigste, maligne Erkrankung des endokrinen Systems. Die Zahl aller Neuerkrankten an Schilddrüsenkarzinom in Deutschland wurde für das Jahr 2016 auf 5.280 Frauen und 2.500 Männer geschätzt [1]. Die meisten Schilddrüsenkarzinome entstehen aus maligne transformierten, follikulären Zellen und werden histologisch in papilläre (72%), follikuläre (12%), Hürthle-Zell- und anaplastische Karzinome unterteilt. Die ersten drei Subentitäten werden auch unter dem Oberbegriff des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (engl.: Differentiated Thyroid Cancer (DTC)) zusammengefasst.

Die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinom ist in Deutschland und anderen Staaten der westlichen Welt in den letzten Jahren deutlich angestiegen, allerdings vor allem bei den papillären Karzinomen im Durchmesser <2 cm, die bei Ultraschalluntersuchung aus anderer Indikation diagnostiziert wurden.

Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im lokal begrenzten Stadium besteht eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation, adjuvante Radiojodtherapie und konsekutive TSH-Suppression. Die krebsspezifischen 5-Jahres-Überlebensraten für alle Schilddrüsenkarzinome liegen in Deutschland bei über 90%. 7-23% der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom entwickeln Fernmetastasen, von ihnen werden im Verlauf etwa zwei Drittel Radiojod-refraktär. Die 10-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom liegt bei etwa 10%, gemessen ab dem Zeitpunkt des Nachweises von Fernmetastasen [2, 3].

5-10% der Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinom haben bei Diagnosestellung eine lokal fortgeschrittene Erkrankung, bei etwa 10% der Patienten treten Fernmetastasen auf. Häufigste Lokalisation von Fernmetastasen sind Lunge und Knochen. Standard in der Therapie des metastasierten, differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist die Gabe von Radiojod. Bei Radiojod-refraktären Patienten ist Doxorubicin als einzige zytotoxische Chemotherapie in Deutschland zugelassen. Die Remissionsraten liegen <20% ohne Verlängerung der Überlebenszeit. Ein Vorteil von Kombinationschemotherapien gegenüber Doxorubicin Monotherapie ist nicht gesichert [4]. Doxorubicin wird derzeit von internationalen Leitlinien nicht als Therapieoption beim radiojodrefraktären Schilddrüsenkarzinom empfohlen [5].

Standard ist heute der Einsatz von Multikinase-Inhibitoren. Zugelassen sind Lenvatinib und Sorafenib.

- Das erste zugelassene Arzneimittel aus dieser Substanzklasse war Sorafenib. In der randomisierten DECISION-Studie erzielte Sorafenib eine Remissionsrate von 12,2% und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 10,8 vs 5,8 Monaten gegenüber Placebo [6]. Die Überlebenszeit war nicht signifikant verlängert.

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Monotherapie bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), 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.

- Lenvatinib führte in der Zulassungsstudie SELECT gegenüber Placebo zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einem Hazard Ratio von 0,21 [7]. Nebenwirkungen sind unter Lenvatinib häufig und führten bei der Mehrzahl der Patienten in der Zulassungsstudie zu Dosisreduktionen bzw. Therapieunterbrechungen. Im indirekten Vergleich erscheint Lenvatinib wirksamer als Sorafenib, belegt ist dieser Unterschied durch die bisher vorliegenden Daten nicht.

In der Pathogenese metastasierter, differenzierter Schilddrüsenkarzinome sind unterschiedliche Signalwege aktiviert. Häufig sind aktivierende Mutationen in *BRAF*, *HRAS*, *KRAS* und *NRAS*, seltener kommen aktivierende Fusionsereignisse vor, die in ca. 6% das *RET*-Gen betreffen und in ca. 2% die *NTRK1* und *NTRK3* Gene [8, 9].

Eingesetzt werden Entrectinib oder Larotrectinib bei Nachweis von *NTRK1*-Genfusionen und das kürzlich zugelassene Selpercatinib beim Nachweis von *RET*-Genalterationen. In den zur Zulassung führenden Phase-I/II-Studien wurden durch Selpercatinib Remissionsraten von 80% erzielt [10].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), 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“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind für Erwachsene in den obigen Ausführungen enthalten und begründet.

Die Zahl der Kinder und Jugendlichen mit jugendlichen Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen, ist sehr klein. In einer aktuell publizierten Studie zu Cabozantinib (COSMIC-311) in dieser Therapiesituation waren formal Patient*innen ab 16 Jahre eingeschlossen. Die uns vorliegenden Auswertungen zeigen allerdings, dass die jüngsten Patient*innen ≥ 32 Jahre waren.

Bei den Kinder und Jugendlichen gibt es keinen eigenen, evidenzbasierten Therapiestandard. Neben den Daten aus einem Evidenztransfer von Erwachsenen würde eine systemische Therapie bei Kindern und Jugendlichen auch durch die Zulassungsbestimmungen beeinflusst: Lenvatinib (Lenvima®) ist formal nur für Erwachsene zugelassen.

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Monotherapie bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), 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.

Literatur/Referenzen

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015/2016, Häufigkeiten und Trends: Schilddrüse, 12. Ausgabe; 118 – 121, 2019.
2. Busaidy NL, Cabanillas ME. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. J Thyroid Res 2012:618985. 2012. DOI: [10.1155/2012/618985](https://doi.org/10.1155/2012/618985)
3. 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 91:2892-2899, 2006. PMID: [16684830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16684830/)
4. Tumino D, Frasca F, Newbold K: Updates on the Management of Advanced, Metastatic, and Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. Front Endocrinol 8:312, 2017. DOI: [10.3389/fendo.2017.00312](https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00312)
5. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al.: 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 26:1-133, 2016. DOI: [10.1089/thy.2015.0020](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020)
6. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al.: Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 384:319-328, 2014. DOI: [10.1016/S0140-6736\(14\)60421-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60421-9)
7. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ et al.: Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med 372:621-630, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1406470](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406470)
8. Romei C, Elisei R: A Narrative Review of Genetic Alterations in Primary Thyroid Epithelial Cancer. Int J Mol Sci 22:1726, 2021. DOI: [10.3390/ijms22041726](https://doi.org/10.3390/ijms22041726)
9. Van der Tuin K, Garcia MV, Corver WE et al.: Targetable gene fusions identified in radioactive iodine refractory advanced thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol 180:235-241, 2019. DOI: [10.1530/EJE-18-0653](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0653)
10. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B et al.: Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. N Engl J Med 383:825-835, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2005651](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005651)

