

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Cabozantinib-L-malat (Cabometyx®)

Ipsen Pharma GmbH

Modul 3 C

*Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei
Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	50
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	52
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	55
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	56
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	57
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	58
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	60
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	60
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	69
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	70
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	70
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	73
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	73

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	54
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	55
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	56

Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen

	Seite
Tabelle 3-A: Stadieneinteilung gemäß Child-Pugh-Score	15
Tabelle 3-B: Aktuelle BCLC-Klassifikation.....	16
Tabelle 3-C: Leberkrebs (ICD-10 C22) Inzidenz und Prävalenz in Deutschland für alle Altersgruppen	22
Tabelle 3-D: Fallzahlen der 1-Jahres-Prävalenz und 5-Jahres-Prävalenz des Leberkarzinoms in Deutschland im Jahr 2014.....	22
Tabelle 3-E: Inzidenz (Fallzahlen) des Leberkarzinoms in Deutschland im Jahr 2013 nach Altersgruppen (RKI, 2017d)	24
Tabelle 3-F: Spanne der Inzidenz (Fallzahlen) des Leberkarzinoms in Deutschland im Jahr 2013 für Erwachsene (definiert als Altersgruppe ab 20 Jahren bzw. ab 15 Jahren).....	25
Tabelle 3-G: 1-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Leberkarzinoms in Deutschland im Jahr 2014 nach Altersgruppen	25
Tabelle 3-H: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Leberkarzinoms in Deutschland im Jahr 2014 nach Altersgruppen	26
Tabelle 3-I: Prognose der Inzidenz des Leberkarzinoms über die rohe Erkrankungsrate und die Bevölkerungsvorausberechnung	27
Tabelle 3-J: Prognose der 1-Jahres-Prävalenz über die 1-Jahres-Prävalenz im Jahr 2014 und die Bevölkerungsvorausberechnung	29
Tabelle 3-K: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz über die 5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2014 und die Bevölkerungsvorausberechnung	30
Tabelle 3-L: Anzahl Patienten mit Leberkarzinom im Jahr 2018 in Deutschland.....	32
Tabelle 3-M: Anzahl Patienten mit HCC im Jahr 2018 in Deutschland.....	32
Tabelle 3-N: Anteil HCC Patienten nach BCLC-Stadienverteilung.....	34
Tabelle 3-O: Anteil HCC Patienten, die Sorafenib erhalten, nach Child-Pugh Stadium.....	35
Tabelle 3-P: Patienten mit intermediärem (BCLC-Stadium B) und fortgeschrittenem (BCLC-Stadium C) HCC mit Child-Pugh Stadium A bzw. B, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, in Deutschland im Jahr 2018	35
Tabelle 3-Q: Patienten mit intermediärem (BCLC-Stadium B) und fortgeschrittenem (BCLC-Stadium C) HCC mit Child-Pugh Stadium A bzw. B, die nach Sorafenib für eine weitere systemische Therapie in Frage kommen, in Deutschland im Jahr 2018	36
Tabelle 3-R: Anzahl der HCC Patienten in der GKV	37
Tabelle 3-S: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
Tabelle 3-T: Empfohlene CABOMETYX-Dosisanpassungen beim Auftreten von Nebenwirkungen	61
Tabelle 3-U: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	71
Tabelle 3-V: Laufende und geplante Studien des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung....	72

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus bei malignitätsverdächtigen Leberumherden.....	14
Abbildung 2: Prognose und Therapieempfehlung nach dem Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Staging System	17
Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsdaten nach Geschlecht, ICD-10 C22, Deutschland 2013-2014 (RKI, 2017a)	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem
AUC	Area under the curve
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BSC	Best Supportive Care
CE	contrast enhanced (kontrastmittelgestützt)
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program
CT	Computertomografie
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DDD	Defined Daily Dose
EASL	European Association for the Study of the Liver
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GI	gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Leberzellkarzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HR	Hazard ratio

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10	International statistical classification of diseases and related health problems version 10
INR	International Normalized Ratio
IU	International Unit
JIS	Japan Integrated Staging
KI	Konfidenzintervall
KM-Verhalten	Kontrastmittelverhalten
MDCK	Madin-Darby Canine Kidney
MDR1	Multidrug-Resistance-Protein 1
MRP2	Multidrug Resistance-Related Protein 2
MRT	Magnetresonanztomografie
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease (nichtalkoholische Fettlebererkrankung)
NASH	non-alcoholic steatohepatitis (nichtalkoholischen Steatohepatitis)
NCI	National Cancer Institute
OG	Obergrenze
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR	Objective response rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PPES	palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom
PPI	Protonenpumpenhemmer
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PRES	posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Renal cell carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RPLS	Reversibles posteriores Leukoencephalopathie-Syndrom
SGB	Sozialgesetzbuch
TACE	transarterielle Chemoembolisation
UE	Unerwünschte Ereignisse
UG	Untergrenze

Abkürzung	Bedeutung
US	Sonografie (Ultraschall)
VEGF	vascular endothelial growth factor
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Cabozantinib-L-malat (CABOMETYX®), im folgenden Cabozantinib genannt, ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden (Ipsen Pharma GmbH, 2018).

Aus dem betrachteten Anwendungsgebiet und dem Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (G-BA, 2018 siehe Abschnitt 3.1.2) ergibt sich folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT):

- Best Supportive Care

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA, zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 16. August 2018 stattgefunden (Beratungsanforderung 2018-B-106). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 08. Oktober 2018 niedergelegt (G-BA, 2018). Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für Cabozantinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten, die zuvor Sorafenib erhalten haben, bestimmt (G-BA, 2018):

- Best Supportive Care

Unter Best Supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (G-BA, 2018).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl

der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation zu Cabozantinib und der Niederschrift zum Beratungsgespräch (G-BA, 2018; Ipsen Pharma GmbH, 2018).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2018. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-106. Data on file.
- [2] Ipsen Pharma GmbH, 2018. Fachinformation CABOMETYX™ 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Stand November 2018). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021250>, abgerufen am: 19.11.2018.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition und Krankheitsbeschreibung

Mit 854.000 neuen Fällen und 810.000 Todesfällen pro Jahr ist Leberkrebs die fünfthäufigste Krebsentität und die zweithäufigste krebsbezogene Todesursache (Galle et al., 2018). Der Anteil des Leberzellkarzinoms (HCC) wird je in deutschen Quellen mit 64 % (RKI, 2017a) bis zu 72,3 % (Krebsregister Hessen, 2015), in internationalen Quellen sogar bis zu 90 % (Galle et al., 2018) angegeben. In Deutschland liegt der prozentuale Anteil von Leberkarzinomen an allen neudiagnostizierten Krebserkrankungen bei Männern bei 2,6 % und bei Frauen unter 1,5 % (RKI, 2017a). Etwa 64 % dieser auftretenden Leberkarzinome sind Leberzellkarzinome (ICD-10 C22.0) (DIMDI, 2017; RKI, 2017a), wobei sich die Anteile zwischen den Geschlechtern stark unterscheiden (Männer: 71 %, Frauen: 44 %, RKI, 2017b).

Abzugrenzen vom HCC sind das cholangiozelluläre Karzinom (auch: Gallengangskarzinom, Cholangiocarcinoma, CC; Entstehungsort: intrahepatische Gallenwege) mit einem Anteil von 25 % an allen Lebertumoren und das Hepatoblastoma, das als häufigster primärer Lebertumor des Kindesalters auftritt, und der Mischform HCC/CC (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, 2016; RKI, 2017a). Häufigste Risikofaktoren für das Entstehen eines HCC in den westlichen Ländern sind eine chronische Hepatitis-C-Virus (HCV) Infektion, erhöhter Alkoholkonsum, Diabetes mellitus und das metabolische Syndrom (Galle et al., 2018; LPO, 2013; RKI, 2017a; Vogel et al., 2018). Durch die Zunahme dieser Risikofaktoren in der Bevölkerung ist auch die Inzidenz des HCC in den letzten Jahrzehnten in der westlichen Welt gestiegen (Galle et al., 2018; RKI, 2017a; Vogel et al., 2018).

Ursachen und Verlauf

Das Erkrankungsrisiko für ein HCC hängt von der Art, der Aktivität und Dauer der Grunderkrankung ab. Je mehr potentielle Ursachen und Risikofaktoren ein Patient aufweist, desto höher ist sein Erkrankungsrisiko (Greten, 2015). Insbesondere in Deutschland ist eine Leberzirrhose die häufigste Ursache für die Entstehung eines HCC (Gerken et al., 2012; Malek et al., 2014). So entwickeln etwa ein Drittel der Patienten mit einer Leberzirrhose zeitverzögert im Laufe ihres Lebens ein HCC (LPO, 2013; Vogel und Manns, 2012) und bei 70 bis 90 % der Fälle geht einem HCC eine Leberzirrhose voraus (Galle et al., 2018; Greten, 2015; ZfKD, 2016).

Es gibt regionale Unterschiede für die Häufigkeit der Hauptrisikofaktoren für das Auftreten einer Leberzirrhose und eines HCC (Vogel und Manns, 2012). Wichtige Risikofaktoren sind dabei Alkoholkonsum und eine Hepatitis-Infektion (Gerken et al., 2012; Greten, 2015; ZfKD, 2016). Es wird geschätzt, dass in West- und Mitteleuropa zwischen 32 % und 46 % der HCC-Erkrankungen aufgrund von Alkoholkonsum entstehen (Galle et al., 2018; ZfKD, 2016). Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist eine Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion, die weltweit etwa 25 bis 30 % der HCC-Erkrankungen (Malek et al., 2014) vorausgeht und in West- und Mitteleuropa sogar etwa 29 bis 44 % (Galle et al., 2018). Mit den steigenden Zahlen an HCV-Infektionen steigt auch zeitverzögert die Anzahl der HCC-Erkrankten in den westlichen Industrieländern (ZfKD, 2016). Es ist denkbar, dass sich mittel- bis langfristig eine Senkung der HCC-Erkrankungen ergeben könnte, da in den letzten Jahren in Europa mehrere HCV Medikamente zugelassen wurden, die Heilungsraten von über 95 % aufweisen (>95 %

anhaltendes virologisches Ansprechen) (Bourlière et al., 2017; Younossi et al., 2018). Dazu gibt es jedoch noch keine Schätzungen in der Literatur. Die variierende weltweite Häufigkeit der Risikofaktoren für die Entwicklung eines HCC zeigt sich auch am Beispiel der Hepatitis-B-Virus (HBV) Infektionen. So gehen weltweit rund 54 % der HCC-Erkrankungen auf eine HBV-Infektion zurück, wobei der Anteil in Asien und Afrika bei 70 %, in Europa aber lediglich bei 10 bis 15 % liegt (Galle et al., 2018; Vogel und Manns, 2012). Im Unterschied zu einer HCV-Infektion entwickelt sich in 30 % der HBV Fälle ein HCC auch ohne das Vorhandensein einer Leberzirrhose, während dies bei HCV selten ist (Baffy et al., 2012; LPO, 2013; Vogel und Manns, 2012)

Weitere Ursachen für die Entstehung eines HCC sind die auch zusammen auftretenden Faktoren Adipositas, Diabetes und nichtalkoholische Fettlebererkrankung (engl. non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) (Vogel und Manns, 2012). Kommen zu einer NAFLD erhöhte Leberwerte (Transaminasen, Cholestase-Parameter) hinzu, spricht man von einer nichtalkoholischen Steatohepatitis (engl. non-alcoholic steatohepatitis, NASH). Diese ist gekennzeichnet von entzündlichen Veränderungen mit oder ohne Fibrose und tritt bei etwa 20 % aller NAFLD-Fälle auf (Baffy et al., 2012; LPO, 2013). NAFLD oder NASH entwickeln sich als Folge von Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus und dem metabolischen Syndrom (Kubicka, 2008; Vogel und Manns, 2012; ZfKD, 2016). In westlichen Staaten ist die NAFLD die häufigste Lebererkrankung: Sie tritt bei etwa 90 % der adipösen Patienten mit einem BMI von 40 kg/m² (Baffy et al., 2012) und bei 75 % der Diabetiker (Vogel und Manns, 2012) auf.

Andere Risikofaktoren für HCC, die in Deutschland eine eher untergeordnete Rolle spielen, sind Aflatoxine, Hämochromatose und die hereditäre Tyrosinämie vom Typ 1 (Kubicka, 2008; Vogel und Manns, 2012; ZfKD, 2016).

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

Da das HCC meistens aus lebensstilbezogenen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus Typ 2, Übergewicht, sowie Tabak- und Alkoholkonsum über Jahre entsteht, tritt die Erkrankung überwiegend bei älteren Menschen auf. So tritt das HCC in über 90 % der Fälle im Alter von 60 Jahren oder älter auf (GEKID, 2017). Vor dem 45. Lebensjahr erkranken nur etwa 4 % der Betroffenen. Das Robert Koch-Institut (RKI) gibt das mittlere (mediane) Erkrankungsalter im Jahr 2014 für Männer mit 71 und für Frauen mit 75 Jahren an (RKI, 2017a). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland betrug im Jahr 2013/2014 bei Männern 14 % und bei Frauen 11 %. Insgesamt starben 2015 7.842 Patienten an Leberkrebs (davon 5.231 Männer). Die 5-Jahres-Prävalenz für Leberkrebs ist bei Männern ca. 2,5-mal so hoch wie bei Frauen (RKI, 2017a) Auch die Neuerkrankungsrate ist bei Männern zwei- bis dreimal höher als bei Frauen (RKI, 2017a). Für die Überlebensrate werden dagegen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede berichtet (GEKID, 2017; RKI, 2017a).

Diagnostik

Die Diagnosestellung erfolgt mittels bildgebender Diagnostik mit Kontrastmitteln (Galle et al., 2018; Vogel et al., 2018) oder mittels Biopsien (Vogel et al., 2018). Der histologische Subtyp des Leberzellkarzinoms wird nach WHO-Kriterien klassifiziert (LPO, 2013; Schlageter et al.,

Prognosefaktoren

Die Prognose wird durch Tumorstadium (Größe und Anzahl der Primärtumore, Gefäßinfiltration, Vorhandensein von lokoregionären und Fernmetastasen), Leberfunktion anhand des Child-Pugh-Scores, körperlichem Leistungszustand anhand des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Status sowie dem Therapieeffekt auf die Lebenserwartung, beeinflusst (Galle et al., 2018; LPO, 2013). Negative Faktoren für eine Prognose sind zudem eine zugrundeliegende Leberzirrhose, eine 10 %-ige Expression von Keratin 19 im Rahmen des Cholangiozyten-typischen Marker-Panels und Mangelernährung (LPO, 2013).

Staging, Klassifikation und Prognosemodelle

In der Onkologie wird normalerweise die Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM) Klassifikation zur Messung des Schweregrades verwendet. Für das HCC gibt es zusätzlich zu der TNM-Klassifikation unterschiedliche Staging-Systeme wie den Okuda-Score, die Cancer of the Liver Italian Program (CLIP)-Klassifikation, die Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Klassifikation, den Japan Integrated Staging (JIS)-Score sowie den Child-Pugh-Score zur Messung der Leberfunktion (Galle et al., 2018) (Tabelle 3-B).

Der Child-Pugh-Score ist ein Instrument zur Stadieneinteilung chronischer Lebererkrankungen, besonders der Leberzirrhose, und wird in der Klassifikation nach BCLC berücksichtigt. Für den Child-Pugh-Score wird jedem der fünf Kriterien Serum-Bilirubin, Serum-Albumin, Quick-Wert (bzw. International Normalized Ratio, INR), Aszites im Ultraschall und hepatische Enzephalopathie ein Punktwert zwischen 1 und 3 zugewiesen, abhängig von deren Wert bzw. Grad. Die einzelnen Punkte werden zu einem Summenwert zwischen 5 und 15 aufsummiert. Eine niedrige Punktezahl von 5 bis 6 bedeutet dabei ein frühes Stadium der Leberzirrhose, das mit den besten Überlebensraten einhergeht. Je höher die Gesamtpunktzahl ist, desto später das Stadium und desto schlechter die Überlebensrate (Pugh et al., 1973) (Tabelle 3-A).

Tabelle 3-A: Stadieneinteilung gemäß Child-Pugh-Score

Punkte	Stadium	1-Jahres-Überlebensraten	5-Jahres-Überlebensraten	10-Jahres-Überlebensraten	<u>perioperative Mortalität</u>
5-6	A	84 %	44 %	27 %	10 %
7-9	B	62 %	20 %	10 %	30 %
10-15	C	42 %	21 %	0 %	82 %

Quelle: Pugh et al., 1973

Da eine Zirrhose und die Leberfunktion im Allgemeinen wesentlich die Therapiefähigkeit der Patienten beeinflusst, muss für eine prognostisch relevante Klassifikation des HCC neben dem Tumorstadium auch die Leberfunktion sowie der körperliche Leistungszustand des Patienten berücksichtigt werden (LPO, 2013). Die BCLC-Klassifikation wird von mehreren internationalen und auch der deutschen S3-Leitlinie als hierzu heranzuziehendes Staging-

System aufgeführt (Galle et al., 2018; LPO, 2013; Vogel et al., 2018). Die BCLC-Klassifikation integriert als einziges HCC-Staging-System Tumorstadium (Größe und Anzahl der Tumorherde und Vorliegen von Gefäßinvasionen oder Metastasen), Leberfunktion (portale Hypertension, Bilirubin und Child-Pugh-Score) und Allgemeinzustand (ECOG Status), woraus sich Aussagen in Hinblick auf Prognose und Therapieempfehlung ableiten (LPO, 2013). In der aktuellen EASL Leitlinie von 2018 wird eine Weiterentwicklung der ursprünglichen Klassifikation beschrieben (Galle et al., 2018; Greten, 2015), die aktuell empfohlen wird. Diese sieht eine Einteilung der BCLC-Stadien 0 bis D wie in Tabelle 3-B dargestellt vor:

Tabelle 3-B: Aktuelle BCLC-Klassifikation

BCLC-Stadium		Allgemeinzustand	Tumor	Leberfunktion
Sehr frühes Stadium	0	ECOG 0	1 Herd <2 cm	Keine portale Hypertension, normales Bilirubin Erhaltene Leberfunktion*
Frühes Stadium	A 1	ECOG 0	1 Herd	Keine portale Hypertension, normales Bilirubin Erhaltene Leberfunktion*
	A2	ECOG 0	2-3 Herde <3 cm	Erhaltene Leberfunktion*
Intermediäres Stadium	B	ECOG 0	multinodulär	Erhaltene Leberfunktion*
Fortgeschrittenes Stadium	C	ECOG 1-2	Gefäßinvasion oder extrahepatische Ausbreitung	Erhaltene Leberfunktion*
Terminalstadium	D	ECOG 3-4	Jeder	Leberfunktion Endstadium

*Erhaltene Leberfunktion umfasst Patienten mit unterschiedlicher Leberfunktionsreserve, die sorgfältig beurteilt werden müssen. Für die meisten Behandlungsoptionen ist ein kompensierter Leberstatus (Child-Pugh A ohne Aszites) notwendig, um ein optimales Ergebnis zu erreichen.
BCLC: Barcelona-Clinic Liver Cancer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
Quelle: Galle et al., 2018

Behandlung

Die Behandlung eines HCC orientiert sich am Erkrankungsstadium, Alter und Gesundheitszustand des Patienten und berücksichtigt operative und medikamentöse Therapien. Laut BCLC-Staging System werden im sehr frühen Stadium 0 und im frühen Stadium A eine Resektion, eine Lebertransplantation oder eine perkutane Ethanolinjektion beziehungsweise eine Radiofrequenz-Ablation vorgeschlagen. Das mediane Überleben beträgt in den BCLC-Stadien 0 und A ca. fünf Jahre und sinkt mit fortschreitendem BCLC-Stadium. Im BCLC-Stadium B beträgt das mediane Überleben noch zwischen 18 Monaten bei unbehandelten Patienten und 40 Monaten bei ausgewählten Patienten, in BCLC-Stadium C sechs bis acht Monate und in BCLC-D Stadium drei bis vier Monate (Galle et al., 2018).

Die Behandlung eines HCC im intermediären Stadium B, fortgeschrittenen Stadium C oder im Terminalstadium D erfolgt rein palliativ, eine Genesung des Patienten kann hier nicht mehr erreicht werden (Abbildung 2). Im Stadium B wird als lokale Therapie, soweit angezeigt, die transarterielle Chemoembolisation (engl. transarterial chemoembolization, TACE) empfohlen. Aufgrund einer Vielzahl von Kontraindikationen ist die TACE nicht für alle Patienten in Stadium B geeignet und nicht alle BCLC-Stadium B Patienten profitieren gleichermaßen von einer TACE Behandlung (Galle et al., 2018). Die Indikation zur TACE ist auch gemäß deutschen Leitlinien stets eine individuelle Entscheidung (LPO, 2013). Im Sinne des Konzeptes der Treatment Stage Migration sollten Patienten, die für eine TACE nicht (mehr) geeignet sind, die nächstbeste Behandlung innerhalb des gleichen oder des nächsten BCLC-Stadiums erhalten. Für Patienten in BCLC-Stadium B ist dies die systemische Therapie. Die systemische Therapie ist somit auch für die BCLC B Patienten empfohlen, bei denen eine TACE Behandlung als nicht (mehr) erfolgreich erachtet wird.

Im fortgeschrittenen Stadium C ist die systemische Behandlung mit Sorafenib die empfohlene Erstlinientherapie (Galle et al., 2018; LPO, 2013; Vogel et al., 2018). Die Erhebung des Ansprechens auf systemische Therapien soll dabei anhand des mRECIST oder des RECIST 1.1 erfolgen (Galle et al., 2018). Eine neue Option in der Erstlinienbehandlung ist Lenvatinib, das von aktuellen Leitlinien ebenfalls empfohlen wird (Galle et al., 2018; Vogel et al., 2018). Für die Zweitlinienbehandlung nennen die Leitlinien Regorafenib und Cabozantinib (Galle et al., 2018; Vogel et al., 2018).

Patienten in Stadium D sind nicht mehr für eine Tumor-gerichtete Therapie geeignet, sondern erhalten eine symptomatische Therapie im Sinne von Best Supportive Care (bestmögliche, unterstützende Behandlungsmaßnahmen, BSC) (Galle et al., 2018; Vogel et al., 2018).

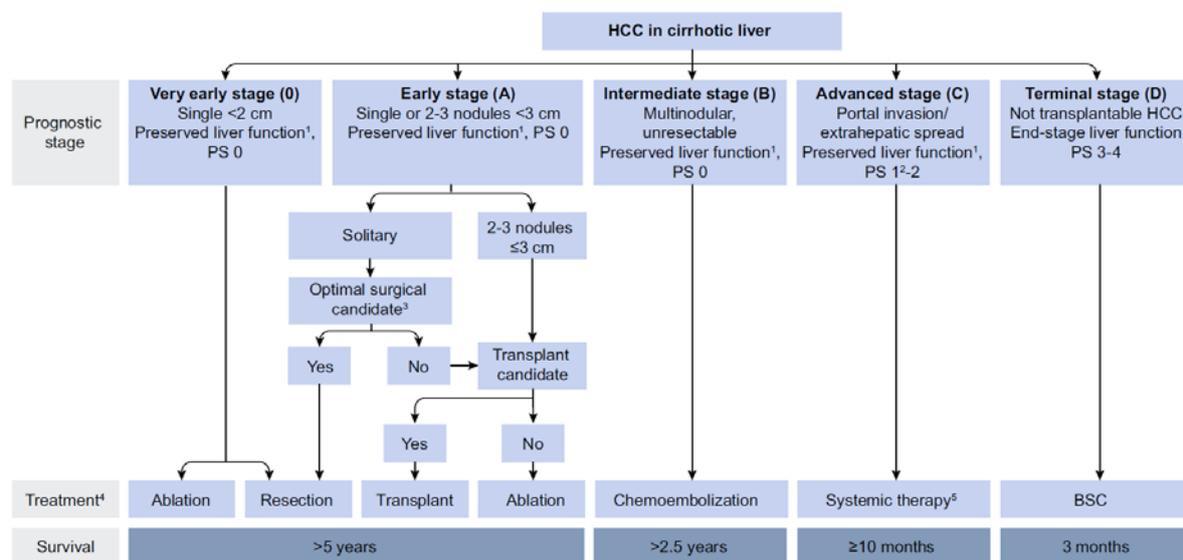


Abbildung 2: Prognose und Therapieempfehlung nach dem Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)-Staging System

Quelle: Galle et al., 2018

BSC: Best Supportive Care; cm: Zentimeter; HCC: hepatocellular carcinoma (Hepatozelluläres Karzinom);
PS: Performance Status Test

Systemische Therapie des HCC

Da Cabozantinib nur bei HCC Patienten eingesetzt wird, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, werden im Folgenden die systemischen Therapieoptionen dargestellt.

Nationale und internationale Leitlinien unterscheiden bei der Behandlung von hepatozellulären Karzinomen zwischen solchen mit und ohne Leberzirrhose.

Neben einer meist intrahepatischen Ausbreitung des HCC kommt es vielfach zur Fernmetastasierung. Für diese Patientengruppe mit nicht-resektablem/abladiertbarem und/oder fortgeschrittenem HCC ist eine systemische Therapie angezeigt. Gemäß der Leitlinien kommt eine systemische Therapie vor allem für jene HCC Patienten im Stadium Child-Pugh A mit Fernmetastasen oder einer hepatischen Tumormanifestation, die lokoregionär nicht kontrolliert werden kann, mit einem ECOG-Status 0-2 und einer Lebenserwartung von >3 Monaten in Frage (Galle et al., 2018; LPO, 2013; Vogel et al., 2018).

Aktuell steht neben dem Therapiestandard Sorafenib für die Erstlinienbehandlung Lenvatinib zur Verfügung (Bayer Vital GmbH, 2018; Eisai GmbH, 2018; Galle et al., 2018; Vogel et al., 2018). Nach Sorafenib ist neben Cabozantinib auch Regorafenib zugelassen, das jedoch aktuell nicht auf dem deutschen Markt verfügbar ist (Lauer-Fischer, 2016).

Charakterisierung der Zielpopulation

Cabozantinib (Cabometyx®), ein oraler Rezeptor-Tyrosinkinase (RTK)-Inhibitor, wird gemäß Fachinformation als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor Sorafenib erhalten haben, angewendet (Ipsen Pharma GmbH, 2018). Die Zielpopulation umfasst daher Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Dies entspricht Child-Pugh A und Child-Pugh B Patienten in BCLC-Stadium B und C. Patienten der Zielpopulation wurden in der multizentrischen, randomisierten, zweiarmigen doppelblinden Phase III Studie XL184-309 (CELESTIAL-Studie) zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von Cabozantinib+BSC im Vergleich gegenüber Placebo+BSC untersucht (Abou-Alfa et al., 2018).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Mit Sorafenib gibt es derzeit lediglich eine systemische Therapie, die gemäß deutscher S3-Leitlinie für Patienten mit Leberzellkarzinom empfohlen wird (LPO, 2013). Seit dem Jahr 2018 steht als Alternative für die Erstlinienbehandlung Lenvatinib zur Verfügung (Eisai GmbH, 2018). Daneben wurden in den letzten zehn Jahren mehrere randomisierte, kontrollierte Phase III Studien durchgeführt, in denen die Wirksamkeit weiterer Wirkstoffe gegenüber Sorafenib in Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem Leberzellkarzinom getestet wurde, in denen jedoch nicht zumindest eine Nicht-Unterlegenheit gegen BSC gezeigt werden konnte (Cainap et al., 2015; Cheng et al., 2013; Johnson et al., 2013; Zhu et al., 2015). Am 02.08.2017 wurde der Wirkstoff Regorafenib von der Europäischen Kommission für die Behandlung von Sorafenib-vorbehandelten Patienten zugelassen. Im Jahr 2016 wurde Regorafenib in Deutschland vom Markt genommen und nicht wieder eingeführt, so dass es nicht für eine regelhafte Versorgung von Patienten in Deutschland zur Verfügung steht (Lauer-Fischer, 2016). Damit besteht weiterhin ein Mangel an Therapiealternativen für erwachsene Patienten in Deutschland mit Leberzellkarzinom nach Sorafenib und damit ein hoher therapeutischer Bedarf an weiteren effektiven und verträglichen Behandlungsoptionen. Cabozantinib kann diesen Bedarf decken (siehe Modul 2).

In der pivotalen, globalen, randomisierten Phase-III-Studie CELESTIAL (XL184-309) (Abou-Alfa et al., 2018) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Cabozantinib+BSC mit Placebo+BSC bei 707 Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom nach Vorbehandlung mit Sorafenib verglichen. Als Endpunkte wurden unter anderem das Gesamtüberleben (overall survival, OS) (primärer Endpunkt), progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS), die Gesamtansprechrates (objective response rate, ORR) (beides sekundäre Endpunkte) sowie Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte untersucht.

Es wurde ein signifikant verbessertes medianes Gesamtüberleben von Cabozantinib+BSC-Arm mit 10,2 Monaten (95 % Konfidenzintervall [KI] 9,1–12,0 Monate) gegenüber 8,0 Monate im Placebo+BSC-Arm (95 % KI 6,8–9,4 Monate) beobachtet (Hazard Ratio [HR] HR = 0,76; 95 % KI 0,63–0,92) (Abou-Alfa et al., 2018). Auch das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) war zum gleichen Zeitpunkt mit 5,2 Monate im Cabozantinib-Arm (95% KI 4,0–5,5 Monate) gegenüber 1,9 Monaten im Placebo-Arm (95% KI 1,9–1,9 Monate) signifikant verlängert (HR = 0,44; 95 % KI 0,36-0,52) (Abou-Alfa et al., 2018). Die Gesamtansprechrates war 4 % (18 Fälle mit einem partiellen Ansprechen) im Cabozantinib+BSC-Arm und < 1 % (1 Fall mit partiellem Ansprechen) im Placebo+BSC-Arm (p=0,009) (Abou-Alfa et al., 2018). Im Cabozantinib+BSC-Arm zeigten 300 Patienten (64 %) und im BSC-Arm 79 Patienten (33 %) eine stabile Erkrankung oder ein partielles Ansprechen (Abou-Alfa et al., 2018).

Somit stellt Cabozantinib eine äußerst wertvolle Behandlungsoption dar, die es dem behandelnden Arzt ermöglicht, Patienten mit fortgeschrittenem HCC eine lebensverlängernde Behandlung bei einem akzeptablen Verträglichkeitsprofil anzubieten.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Tumorerkrankungen der Leber werden in Deutschland vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) unter der Signatur ICD-10 C22 über eine Auswertung regionaler Krebsregister in Referenzregionen statistisch erfasst und in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Berichtsform regelmäßig publiziert (RKI, 2017a). Dazu schätzt das Zentrum mit Hilfe eines international gebräuchlichen Vollzähligkeitsindikators (Verhältnis von Mortalität zu Inzidenz) jährlich den Erfassungsgrad der regionalen epidemiologischen Krebsregister in Deutschland für alle Bundesländer (RKI, 2017a). Die Referenzregionen, aktuell die Register dem Saarland, Hamburg, Bremen, Schleswig-Holstein, Niedersachsen, Bayern, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Thüringen und dem Regierungsbezirk Münster (NRW), haben stringente Einschlusskriterien (flächendeckende Krebsregistrierung seit mindestens zehn Jahren, Vollzähligkeit der Erfassung über die letzten zehn Jahre gesamt im Mittel mindestens 90 % und über 80 % für alle Einzeljahre, Anteil von nur über Todesfälle registrierten Erkrankungsfällen im Mittel unter 15% über die letzten zehn Jahre) wird eine Hochrechnung für Deutschland erstellt (RKI, 2017a). So werden Erwartungswerte für je sechs Altersgruppen (jeweils für Männer und Frauen) und 16 Diagnosegruppen gewonnen. Um zufallsbedingte Schwankungen auszugleichen werden zur Ermittlung des Erfassungsgrades neben den Erwartungswerten auch die beobachteten Werte mittels log-linearer Modelle geglättet. Bei zu geringer Mortalität in der Untersuchungsregion (durchschnittlich weniger als fünf Sterbefälle pro Jahr) wird für die entsprechende Altersgruppe anstelle des Quotienten aus Inzidenz und Mortalität die modellierte Inzidenz in der Referenzregion verwendet, um die erwartete Zahl der Neuerkrankungen zu berechnen. Der geschätzte Erfassungsgrad für jede Diagnosegruppe ergibt sich aus dem Quotient der über alle Altersgruppen aufsummierten beobachteten und erwarteten Fallzahlen. Die Vollzähligkeit für „Krebs gesamt“ wird wiederum über die Summation der beobachteten und erwarteten Werte für alle Diagnosegruppen geschätzt (RKI, 2017a).

Unsicherheiten können sich bei dieser Vorgehensweise vor allem bei Krebsarten ergeben, deren Mortalität insgesamt bzw. im Verhältnis zur Inzidenz gering ist (z. B. Hodenkrebs, malignes Melanom, Schilddrüsenkrebs), oder wenn das reale Verhältnis von Mortalität zu Inzidenz sich zwischen Regionen unterscheidet. Dies kann z. B. der Fall sein, wenn Früherkennungsmaßnahmen in den Bundesländern unterschiedlich stark wahrgenommen oder, wie beim Mammographie-Screening, zu unterschiedlichen Zeitpunkten eingeführt wurden (RKI, 2017a). Im Falle von Tumorerkrankungen der Leber mit einem relativ hohen assoziierten

Mortalitätsrisiko und keinem gesetzlichen Screening-Angebot, dementsprechend geringen Früherkennungsraten, kann von einer entsprechend guten Schätzgenauigkeit ausgegangen werden.

Neuerkrankungszahlen werden auf Grundlage der Ergebnisse der Vollständigkeitsschätzung für die einzelnen Diagnosen und Jahre berechnet und ergeben sich aus der Summation der Ergebnisse aus den regionalen Registern mit einem Erfassungsgrad über einem festgelegten Schwellenwert und Erwartungswerten für diejenigen Regionen, die für das jeweilige Jahr als (noch) nicht vollzählig eingeschätzt wurden. Für alle Diagnosen, außer Schilddrüsenkrebs und dem malignen Melanom, werden Register mit einem Erfassungsgrad von 90% und mehr als vollzählig betrachtet. Aus den geschätzten Inzidenzraten für Deutschland und den nach der Kaplan-Meier-Methode errechneten absoluten Überlebensraten (nach Alter, Geschlecht, Lokalisation und Kalenderjahr) aus den unter „Überlebensraten“ genannten Regionen wird eine 5-Jahresprävalenz errechnet (RKI, 2017a).

Bei der Berechnung der Inzidenz und Prävalenz stellt das RKI keine quantitativen Schätzgrößen zur Beschreibung der Unsicherheit (Standardabweichung, Konfidenzintervall) für seine Berechnungen zur Verfügung. Qualitativ hochwertige epidemiologische Daten zu Tumorerkrankungen der Leber liegen für die Jahre 2004 bis 2014 für die 1-Jahresprävalenz und für die Jahre 1999 bis 2014 für die 1-Jahresinzidenz vor (Tabelle 3-C).

Prävalenz und Inzidenz des Leberkarzinoms (ICD-10: C22)

Für das letztvorliegende Jahr 2014 werden 9.083 Personen mit einem Leberkarzinom neu diagnostiziert (Männer: 6.374, Frauen: 2.709) (Tabelle 3-C). In dem 15-Jahreszeitraum zwischen 1999 und 2014 ist die Inzidenz um knapp 50 % angestiegen. Die 1-Jahresprävalenz war im Jahr 2014 4.547 Personen, davon 3.247 Männer und 1.300 Frauen. Im Zeitraum zwischen 2004 bis 2014 stieg die 1-Jahresprävalenz um ca. 17 % an. (Tabelle 3-C). Insgesamt sind Männer mehr als doppelt so häufig betroffen als Frauen.

Tabelle 3-C: Leberkrebs (ICD-10 C22) Inzidenz und Prävalenz in Deutschland für alle Altersgruppen

Jahr	Inzidenz (RKI, 2017c)			1-Jahresprävalenz (RKI, 2017e)		
	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen
1999	6.056	3.857	2.199	k.A.	k.A.	k.A.
2000	6.373	4.306	2.067	k.A.	k.A.	k.A.
2001	6.627	4.406	2.221	k.A.	k.A.	k.A.
2002	6.424	4.312	2.112	k.A.	k.A.	k.A.
2003	6.746	4.534	2.212	k.A.	k.A.	k.A.
2004	6.879	4.721	2.158	3.878	2.684	1.194
2005	7.093	4.794	2.299	3.526	2.455	1.071
2006	7.464	5.063	2.401	3.711	2.598	1.113
2007	7.673	5.313	2.360	3.826	2.723	1.103
2008	8.190	5.760	2.430	4.089	2.942	1.147
2009	8.264	5.738	2.526	4.101	2.930	1.171
2010	8.430	5.939	2.491	4.207	3.038	1.169
2011	8.573	5.963	2.610	4.278	3.046	1.232
2012	8.944	6.320	2.624	4.471	3.227	1.244
2013	8.937	6.237	2.700	4.466	3.183	1.283
2014	9.083	6.374	2.709	4.547	3.247	1.300
Quellen: RKI, 2017c, 2017e						

Über die Datenbank des Robert Koch-Instituts und des Zentrums für Krebsregisterdaten können für das Jahr 2014 Daten zur 1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenz abgefragt werden. Zur Schätzung der 1-Jahres-Prävalenz und der 5-Jahres-Prävalenz wurden Daten für 2014 extrahiert (RKI, 2017e) (Tabelle 3-D). Im Jahr 2014 ist die 1-Jahres-Prävalenz für Männer (3.247) wesentlich höher als für Frauen (1.300) und demnach auch die 5-Jahres-Prävalenz für Männer (8.270) höher als für Frauen (3.178). Daraus ergibt sich für beide Geschlechter eine 1-Jahres-Prävalenz von 4.547 und eine 5-Jahres-Prävalenz von 11.448 (Tabelle 3-D).

Tabelle 3-D: Fallzahlen der 1-Jahres-Prävalenz und 5-Jahres-Prävalenz des Leberkarzinoms in Deutschland im Jahr 2014

	Männer	Frauen	Gesamt
1-Jahres-Prävalenz	3.247	1.300	4.547
5-Jahres-Prävalenz	8.270	3.178	11.448
Quelle: RKI, 2017e			

Schätzung der altersabhängigen Inzidenz und Prävalenz (1-Jahres-Prävalenz und der 5-Jahres-Prävalenz) des Leberkarzinoms (ICD-10: C22)

Zur Schätzung der altersabhängigen Inzidenz (Fallzahlen) des Leberkarzinoms wurden die Datensätze des Robert Koch-Instituts für das Jahr 2014 herangezogen (RKI, 2017d) (Tabelle 3-E). Die höchste altersspezifische Erkrankungsrate liegt sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen in der Altersgruppe 80 bis 84 Jahre (Abbildung 3).

Abbildung 3.6.2
Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C22, Deutschland 2013–2014
je 100.000

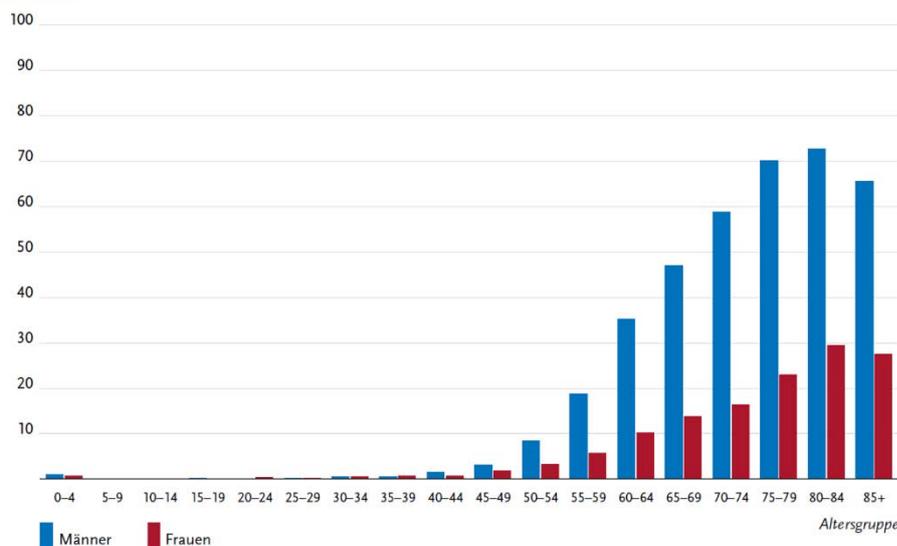


Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C22, Deutschland 2013-2014 (RKI, 2017a)

Cabozantinib ist nur für erwachsene Patienten mit HCC zugelassen (siehe Abschnitt 3.3) (Ipsen Pharma GmbH, 2018), weshalb die Inzidenz des Leberkarzinoms für erwachsene Patienten berechnet wurde (Tabelle 3-F). Da in der verwendeten Quelle Altersgruppen mit Patienten von 15 bis 19 Jahren und von 20 bis 24 Jahren gebildet wurden, wird als Näherung ein Patient ab 15 Jahren (Obergrenze) bzw. ab 20 Jahren (Untergrenze) als erwachsen definiert. Die Inzidenz des Leberkarzinoms der erwachsenen Patienten liegt für Männer zwischen 6.350 und 6.357, für Frauen zwischen 2.686 und 2.689 und für beide Geschlechter zusammen bei 9.036 bis 9.046 (Tabelle 3-F). Der Anteil der inzidenten Patienten von 0 bis 14 Jahre bzw. von 0 bis 19 Jahre beträgt lediglich 0,3 bis 0,8 % der Gesamtinzidenz.

In den folgenden Berechnungen zur Inzidenz werden die Altersgruppen ab 20 Jahren als Untergrenze und ab 15 Jahren als Obergrenze herangezogen.

Tabelle 3-E: Inzidenz (Fallzahlen) des Leberkarzinoms in Deutschland im Jahr 2013 nach Altersgruppen (RKI, 2017d)

Altersgruppe	Inzidenz, Jahr 2014		
	Gesamt	Frauen	Männer
0 – 4	30	16	14
5 – 9	3	2	1
10 – 14	4	2	2
15 – 19	10	3	7
20 – 24	14	11	3
25 – 29	10	5	5
30 – 34	26	14	12
35 – 39	29	17	12
40 – 44	63	23	40
45 – 49	164	58	106
50 – 54	391	108	283
55 – 59	644	151	493
60 – 64	1.181	272	909
65 – 69	1.190	279	911
70 – 74	1.700	403	1.297
75 – 79	1.760	546	1.214
80 – 84	1.077	382	695
85+	787	417	370
Quelle: RKI, 2017d			

Tabelle 3-F: Spanne der Inzidenz (Fallzahlen) des Leberkarzinoms in Deutschland im Jahr 2013 für Erwachsene (definiert als Altersgruppe ab 20 Jahren bzw. ab 15 Jahren)

	Männer	Frauen	Gesamt
Untergrenze¹	6.350	2.686	9.036
Obergrenze²	6.357	2.689	9.046
Quelle: RKI, 2017d			
¹ Personen ab einem Alter von 20 Jahren			
² Personen ab einem Alter von 15 Jahren			

Zur Schätzung der altersabhängigen 1-Jahres-Prävalenz liegen ausschließlich Daten der Datenbank des Robert Koch-Instituts vor (RKI, 2017f). Für Männer ist die 1-Jahres-Prävalenz in der Altersgruppe 65 bis 74 Jahre am höchsten (1.167), während für die Frauen die Altersgruppe 75 Jahre und älter die höchste 1-Jahres-Prävalenz aufweist (415). Insgesamt ist die 1-Jahres-Prävalenz in jeder Altersgruppe für Männer höher als für Frauen (Tabelle 3-G).

Zur Schätzung der altersabhängigen 5-Jahres-Prävalenz liegen ausschließlich Daten der Datenbank des Robert Koch-Instituts vor (RKI, 2017f). Für Männer ist die 5-Jahres-Prävalenz in der Altersgruppe 65 bis 74 Jahre am höchsten (2.903), während für die Frauen die Altersgruppe 75 Jahre und älter die höchste 5-Jahres-Prävalenz aufweist (1.139). Insgesamt ist die 5-Jahres-Prävalenz in jeder Altersgruppe für Männer höher als für Frauen (Tabelle 3-H).

Da in der zur Abschätzung der Prävalenz herangezogenen Datenbank die jüngste Altersgruppe Patienten von 0 bis 44 Jahren einschließt, kann nicht analog zur Inzidenz die Prävalenz nur für erwachsene Patienten dargestellt werden. Dieses Vorgehen stellt eine Überschätzung dar.

Tabelle 3-G: 1-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Leberkarzinoms in Deutschland im Jahr 2014 nach Altersgruppen

Altersgruppe	Männer	Frauen	Gesamt
0 – 44	56	71	127
45 – 54	231	109	340
55 – 64	730	282	1.012
65 – 74	1.167	387	1.646
75+	1.063	451	1.514

Altersgruppe	Männer	Frauen	Gesamt
Quelle: RKI, 2017f			

Tabelle 3-H: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Leberkarzinoms in Deutschland im Jahr 2014 nach Altersgruppen

Altersgruppe	Männer	Frauen	Gesamt
0 – 44	179	158	337
45 – 54	510	287	797
55 – 64	1.860	668	2.528
65 – 74	2.903	926	3.829
75+	2.818	1.139	3.957
Quelle: RKI, 2017f			

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Änderung der Inzidenz und Prävalenz

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten bewegen sich seit Ende der 1995er Jahre bei den Frauen auf einem konstanten Niveau, während die altersstandardisierten Erkrankungsraten bei den Männern leicht steigen. Die absoluten Neuerkrankungszahlen bei den Männern steigen seit Ende 1995 stark an, während bei den Frauen die Neuerkrankungszahlen nur leicht anstiegen (RKI, 2017a). Als Näherung wurde die Inzidenzentwicklung über die für das Jahr 2018 prognostizierten rohen Erkrankungsdaten aus dem Bericht „Krebs in Deutschland“ und der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes vorhergesagt (DESTATIS, 2015; RKI, 2017a) (Tabelle 3-I). Die für 2018 prognostizierte rohe Erkrankungsrate beträgt für Männer 17,9 und für Frauen 7,5 pro 100.000 (RKI, 2017a). Die prognostizierte Änderung der Inzidenz ist als Spanne angegeben. Hierzu wurde als Untergrenze mit Variante 1 (Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung) und als Obergrenze mit Variante 2 (Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) der Bevölkerungsvorausberechnung gerechnet. Die prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2018 liegt für Männer zwischen 7.188 und 7.221 und für Frauen zwischen 3.106 und 3.116 (Tabelle 3-I). Dies entspricht in etwa der durch das RKI in der Publikation „Krebs in Deutschland 2013/2014“ vorgenommenen Prognose für das Jahr 2018, wonach im Jahr 2018

7.200 Männer sowie 3.100 Frauen neu an einem Leberkarzinom erkranken. Für beide Geschlechter sind nur minimale Schwankungen der Inzidenz prognostiziert. Die prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2020 liegt für Männer zwischen 7.182 und 7.236 und für Frauen zwischen 3.098 und 3.115 (Tabelle 3-I). Das ist eine geringe Abweichung von der Prognose durch das RKI und GEKID in ihrem Bericht „Krebsgeschehen in Deutschland 2016“, in dem für das Jahr 2020 eine Zahl von 7.500 Männer sowie 3.000 Frauen prognostiziert werden, die neu an Leberkarzinom erkranken (ZfKD, 2016). Im Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE)-Themenheft „Hepatitis C“ vom Robert Koch-Institut wird von einem Anstieg der HCV-Erkrankung und der Folgeerkrankung HCC in den nächsten zehn Jahren ausgegangen (RKI, 2016). In dieser Schätzung sind allerdings neue Behandlungsmöglichkeiten für die HCV nicht berücksichtigt. Diese Thematik spielt in den aktuellen Schätzungen zur 5-Jahres-Prävalenz keine Rolle (RKI, 2017a).

Tabelle 3-I: Prognose der Inzidenz des Leberkarzinoms über die rohe Erkrankungsrate und die Bevölkerungsvorausberechnung

Jahr	Männer				Frauen			
	Anzahl Männer in Deutschland in 1.000 ¹		Inzidenz, Anzahl der Neuerkrankungen ²		Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000 ¹		Inzidenz, Anzahl der Neuerkrankungen ²	
	UG	OG	UG	OG	UG	OG	UG	OG
2017	40.126	40.246	7.183	7.204	41.428	41.511	3.107	3.113
2018	40.159	40.340	7.188	7.221	41.413	41.540	3.106	3.116
2019	40.158	40.399	7.188	7.231	41.375	41.546	3.103	3.116
2020	40.125	40.423	7.182	7.236	41.309	41.530	3.098	3.115
2021	40.056	40.413	7.170	7.234	41.218	41.489	3.091	3.112
2022	39.980	40.396	7.156	7.231	41.122	41.445	3.084	3.108
2023	39.897	40.374	7.142	7.227	41.021	41.341	3.077	3.101
2024	39.708	40.344	7.108	7.222	40.913	41.281	3.068	3.096

UG: Untergrenze; OG: Obergrenze

1: Statistisches Bundesamt, 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung; Untergrenze: Variante 1: Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung G1-L1-W1 (DESTATIS, 2015); Obergrenze: Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung G1-L1-W2 (DESTATIS, 2015); G1: Geburtenrate annähernd konstant bei 1,4 Kinder je Frau bei einem gleichzeitigen Anstieg des durchschnittlichen Gebäralters um circa ein Jahr; L1: Moderater Anstieg der Lebenserwartung bei Geburt 2016 für Jungen 84,8 und für Mädchen 88,8 Jahre. Im Alter von 65 Jahren können Männer noch mit weiteren 22,0, gleichaltrige Frauen mit 25,0 Jahren rechnen; W1: Nettozuwanderung insgesamt 6,3 Millionen Personen, durchschnittlich circa 130.000 Personen pro Jahr; W2: Nettozuwanderung insgesamt 10,8 Millionen Personen, durchschnittlich circa 230.000 Personen pro Jahr.

2: Eigene Berechnung: Für 2018 prognostizierte rohe Erkrankungsrate: 17,5 pro 100.000 (Männer); 7,5 pro 100.000 (Frauen) (RKI, 2017a)

Jahr	Männer				Frauen			
	Anzahl Männer in Deutschland in 1.000 ¹		Inzidenz, Anzahl der Neuerkrankungen ²		Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000 ¹		Inzidenz, Anzahl der Neuerkrankungen ²	
	UG	OG	UG	OG	UG	OG	UG	OG
<u>Untergrenze:</u>								
Inzidenz Männer = (Untergrenze Anzahl Männer in Deutschland in 1.000)*17,9/100								
Inzidenz Frauen = (Untergrenze Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000)*7,5/100								
<u>Obergrenze:</u>								

Die 1-Jahres- und die 5-Jahres-Prävalenz wurde über den Anteil der 1-Jahres- bzw. 5-Jahres-Prävalenzen im Jahr 2014 an der Bevölkerung im Jahr 2014 prognostiziert (DESTATIS, 2018; RKI, 2017e). Die prognostizierte 1-Jahres-Prävalenz liegt für das Jahr 2018 für Männer zwischen 3.293 und 3.308 und für Frauen zwischen 1.284 und 1.288 (Tabelle 3-J). Die prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz liegt für das Jahr 2018 für Männer zwischen 8.353 und 8.391 und für Frauen zwischen 3.189 und 3.199 (Tabelle 3-K). Für beide Geschlechter sind somit nur minimale Schwankungen der 1-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenzen prognostiziert.

Tabelle 3-J: Prognose der 1-Jahres-Prävalenz über die 1-Jahres-Prävalenz im Jahr 2014 und die Bevölkerungsvorausberechnung

Jahr	Männer				Frauen			
	Anzahl Männer in Deutschland in 1.000 ¹		1-Jahres-Prävalenz ²		Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000 ¹		1-Jahres-Prävalenz ²	
	UG	OG	UG	OG	UG	OG	UG	OG
2017	40.126	40.246	3.290	3.300	41.428	41.511	1.284	1.287
2018	40.159	40.340	3.293	3.308	41.413	41.540	1.284	1.288
2019	40.158	40.399	3.293	3.313	41.375	41.546	1.283	1.288
2020	40.125	40.423	3.290	3.315	41.309	41.530	1.281	1.287
2021	40.056	40.413	3.285	3.314	41.218	41.489	1.278	1.286
2022	39.980	40.396	3.278	3.312	41.122	41.445	1.275	1.285
2023	39.897	40.374	3.272	3.311	41.021	41.341	1.272	1.282
2024	39.708	40.344	3.256	3.308	40.913	41.281	1.268	1.280

UG: Untergrenze; OG: Obergrenze

1: Statistisches Bundesamt, 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung; Untergrenze: Variante 1: Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung G1-L1-W1 (DESTATIS, 2015); Obergrenze: Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung G1-L1-W2 (DESTATIS, 2015); G1: Geburtenrate annähernd konstant bei 1,4 Kinder je Frau bei einem gleichzeitigen Anstieg des durchschnittlichen Gebäralters um circa ein Jahr; L1: Moderater Anstieg der Lebenserwartung bei Geburt 2016 für Jungen 84,8 und für Mädchen 88,8 Jahre. Im Alter von 65 Jahren können Männer noch mit weiteren 22,0, gleichaltrige Frauen mit 25,0 Jahren rechnen; W1: Nettozuwanderung insgesamt 6,3 Millionen Personen, durchschnittlich circa 130.000 Personen pro Jahr; W2: Nettozuwanderung insgesamt 10,8 Millionen Personen, durchschnittlich circa 230.000 Personen pro Jahr.

2: Eigene Berechnung: Anteil 1-Jahres-Prävalente im Jahr 2014 an Bevölkerung im Jahr 2014 (DESTATIS, 2018; RKI, 2017e)

Männer: $3.247/39.835.457*100=0,0082\%$

Frauen: $1.300/41.362.080*100=0,0031\%$

Untergrenze:

1-Jahres-Prävalenz Männer=(Untergrenze Anzahl Männer in Deutschland in 1.000)*0,0082/100

Tabelle 3-K: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz über die 5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2014 und die Bevölkerungsvorausberechnung

Jahr	Männer				Frauen			
	Anzahl Männer in Deutschland in 1.000 ¹		5-Jahres-Prävalenz ²		Anzahl Frauen in Deutschland in 1.000 ¹		5-Jahres-Prävalenz ²	
	UG	OG	UG	OG	UG	OG	UG	OG
2017	40.126	40.246	8.346	8.371	41.428	41.511	3.190	3.196
2018	40.159	40.340	8.353	8.391	41.413	41.540	3.189	3.199
2019	40.158	40.399	8.353	8.403	41.375	41.546	3.186	3.199
2020	40.125	40.423	8.346	8.408	41.309	41.530	3.181	3.198
2021	40.056	40.413	8.332	8.406	41.218	41.489	3.174	3.195
2022	39.980	40.396	8.316	8.402	41.122	41.445	3.166	3.191
2023	39.897	40.374	8.299	8.398	41.021	41.341	3.159	3.183
2024	39.708	40.344	8.259	8.392	40.913	41.281	3.150	3.179

UG: Untergrenze; OG: Obergrenze

1: Statistisches Bundesamt, 13. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung; Untergrenze: Variante 1: Kontinuität bei schwächerer Zuwanderung G1-L1-W1 (DESTATIS, 2015); Obergrenze: Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung G1-L1-W2 (DESTATIS, 2015); G1: Geburtenrate annähernd konstant bei 1,4 Kinder je Frau bei einem gleichzeitigen Anstieg des durchschnittlichen Gebäralters um circa ein Jahr; L1: Moderater Anstieg der Lebenserwartung bei Geburt 20160 für Jungen 84,8 und für Mädchen 88,8 Jahre. Im Alter von 65 Jahren können Männer noch mit weiteren 22,0, gleichaltrige Frauen mit 25,0 Jahren rechnen; W1: Nettozuwanderung insgesamt 6,3 Millionen Personen, durchschnittlich circa 130.000 Personen pro Jahr; W2: Nettozuwanderung insgesamt 10,8 Millionen Personen, durchschnittlich circa 230.000 Personen pro Jahr.

2: Eigene Berechnung: Anteil 5-Jahres-Prävalente im Jahr 2014 an Bevölkerung im Jahr 2014 (DESTATIS, 2018; RKI, 2017e)

Männer: $8.270/39.835.457*100=0,0208$ %

Frauen: $3.178/41.362.080*100=0,0077$ %

Untergrenze:

5-Jahres-Prävalenz Männer=(Untergrenze Anzahl Männer in Deutschland in 1.000)*0,0208/100

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu

bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Cabozantinib (Cabometyx®)	1.468 – 5.617	1.281 – 4.901

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Cabometyx® ist laut Fachinformation zugelassen als Monotherapie für erwachsene Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden (Ipsen Pharma GmbH, 2018).

Zur Abschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation werden als Basis die in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Prognosen zur Inzidenz und Prävalenz des Leberkarzinoms herangezogen. Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird dann schrittweise hergeleitet. In einem ersten Schritt werden ausgehend von der Anzahl der Patienten mit Leberkarzinom der Anteil und die Anzahl der Patienten mit HCC bestimmt. Anschließend werden der Anteil und die Anzahl der Patienten, die in den BCLC-Stadien B und C für eine systemische Therapie mit Sorafenib in Frage kommen, abgeschätzt. Für die Anteile der Patienten in den BCLC-Stadien wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Im nächsten Schritt wird der Anteil der Patienten abgeschätzt, der nach Sorafenib für eine weitere systemische Therapie in Frage kommt. In einem letzten Schritt wird der Anteil der in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Versicherten an der Zielpopulation bestimmt.

Patienten mit Leberkarzinom

Die Abschätzung der Anzahl der Patienten mit Leberkarzinom im Jahr 2018 erfolgt unter Verwendung der Inzidenz und der Prävalenz. Hierbei wird die für das Jahr 2018 prognostizierte minimale Inzidenz als Untergrenze und die Summe aus der für 2018 prognostizierten maximalen Inzidenz und der für 2017 prognostizierten maximalen 1-Jahres-Prävalenz als Obergrenze verwendet (Tabelle 3-L). Die Summe aus Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz wird mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen.

Tabelle 3-L: Anzahl Patienten mit Leberkarzinom im Jahr 2018 in Deutschland

	Männer	Frauen	Gesamt
Untergrenze ¹	7.188	3.106	10.294
Obergrenze ²	10.521	4.403	14.924
1: Prognostizierte minimale Inzidenz für das Jahr 2018 (Tabelle 3-I)			
2: Summe prognostizierte maximale Inzidenz für das Jahr 2018 (Tabelle 3-I) und prognostizierte maximale 1-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2017 (Tabelle 3-J)			

Patienten mit HCC

Der Anteil des HCC an allen Leberkarzinomen liegt in Deutschland nach Angaben deutscher Krebsregister zwischen 64 % und 72,3 % (siehe Abschnitt 3.2.1) (Krebsregister Hessen, 2015; RKI, 2017a). Somit lässt sich aus der Anzahl der Patienten mit Leberkarzinom im Jahr 2018 die Anzahl der Patienten mit HCC im Jahr 2018 ableiten. Demnach werden im Jahr 2018 4.600 bis 7.607 Männer und 1.988 bis 3.183 Frauen an einem HCC erkrankt sein (Tabelle 3-M).

Tabelle 3-M: Anzahl Patienten mit HCC im Jahr 2018 in Deutschland

	Männer	Frauen	Gesamt
Untergrenze ¹	4.600	1.988	6.588
Obergrenze ²	7.607	3.183	10.790
Werte aus Tabelle 3-L multipliziert mit Faktor 0,64 bzw. 0,723			
1: RKI, 2017a			
2: Krebsregister Hessen, 2015			

Patienten mit HCC im Stadium B und C des BCLC-Staging Systems, die für eine systemische Therapie in Frage kommen

Cabozantinib ist eine systemische Therapie für HCC Patienten und kommt auf Basis der Zulassung im klinischen Alltag nach einer systemischen Therapie mit Sorafenib für Patienten

mit HCC in Frage (Bayer Vital GmbH, 2018; Ipsen Pharma GmbH, 2018). Sorafenib wird von nationalen und internationalen Leitlinien für HCC Patienten im Stadium Child-Pugh A als Therapiestandard für die systemische Therapie empfohlen (Galle et al., 2018; Heimbach et al., 2018; LPO, 2013; Vogel et al., 2018). Für Patienten im Stadium Child-Pugh B, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, gibt es den Leitlinien zufolge, neben dem Einschluss in klinische Studien, ebenfalls keine Alternative zu Sorafenib. Patienten im Stadium Child-Pugh C können in der Regel, aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes, nicht mehr systemisch behandelt werden. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie erhalten im Versorgungsalltag somit auch Patienten mit Child-Pugh Stadium B und C Sorafenib, wenn sie für eine systemische Therapie geeignet sind, aber nicht in klinische Studien eingeschlossen werden (LPO, 2013).

Daher werden für die Berechnung der Zielpopulation alle Patienten herangezogen, die für eine systemische Therapie, das bedeutet eine Therapie mit Sorafenib, in Frage kommen. Dies umfasst zwei Teilpopulationen:

- Teilpopulation c1: Patienten in BCLC-Stadium B oder C im Child-Pugh Stadium A, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
- Teilpopulation c2: Patienten in BCLC-Stadium B und C im Child-Pugh Stadium B, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Zur Abschätzung der Anzahl Patienten im intermediären und fortgeschrittenen Stadium gemäß Stadium B und C des BCLC-Staging Systems wurden zwei deutsche Primärerhebungen identifiziert, siehe Tabelle 3-N.

Weinmann et al. haben im Rahmen einer retrospektiven Studie die Verteilung der BCLC-Stadien für die Jahre 2004 bis 2009 auf Basis von Daten aus klinischen Informationssystemen und medizinischen Aufzeichnungen von Diagnosen an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz ermittelt (Weinmann et al., 2014). Daten von insgesamt 681 Patienten im Alter zwischen 15 und 90 Jahren ergaben folgende Verteilung auf die BCLC-Stadien: Stadium 0-A 20,7 %, Stadium B 17,2 %, Stadium C 46,1 % und Stadium D 15,1 %.

In einer retrospektiven Studie von Schütte et al. 2013 wurde im Universitätsklinikum Magdeburg zwischen 2009 bis 2011 die BCLC-Stadienverteilung von 650 Patienten im Alter zwischen 17 und 87 Jahren mit HCC erhoben. Dort wurde ein Anteil von 22,81 % der Patienten in Stadium A, 28,07 % in Stadium B, 44,74 % in Stadium C und 4,39 % in Stadium D ermittelt (Schütte et al., 2011).

Tabelle 3-N: Anteil HCC Patienten nach BCLC-Stadienverteilung

	BCLC A	BCLC B	BCLC C	BCLC D
Weinmann et al. ¹	20,7 %*	17,2 %	46,1 %	15,1 %
Schütte et al. ²	22,81 %	28,07 %	44,74 %	4,39 %
* BCLC 0-A 1: Weinmann et al., 2014 2: Schütte et al., 2011				

Für HCC Patienten in BCLC-Stadium B empfehlen die Leitlinien eine lokoregionale Therapie (d.h. TACE). Für Patienten im intermediären Stadium, für die die TACE keine geeignete Therapieoption (mehr) darstellt (z. B. aufgrund von Kontraindikationen oder Nicht-Ansprechen auf die Therapie), ist eine systemische Therapie angezeigt (Galle et al., 2018; LPO, 2013; Vogel et al., 2018). Um eine Überschätzung der relevanten Patientenpopulation zu vermeiden, wird nur der Anteil der BCLC B Patienten, der für eine systemische Therapie in Frage kommt, in die Berechnungen mit einbezogen. In Weinmann et al. und Schütte et al. wurde ein Anteil von HCC Patienten in Stadium B von 17,2 % bis 28,07 % berichtet.

Für die Berechnung des Anteils der Patienten in Stadium B, der für eine systemische Therapie in Frage kommt, werden daher die Angaben von Weinmann et al. und Schütte et al. berücksichtigt. Demnach kommen im Jahr 2018 voraussichtlich 224 bis 604 Patienten im BCLC-Stadium B für eine systemische Therapie in Frage (Tabelle 3-P).

Für Patienten im BCLC-Stadium C ist eine systemische Therapie die von den Leitlinien empfohlene Therapie der Wahl, weshalb für die Berechnung der Zielpopulation der gesamte Anteil Patienten in diesem Stadium herangezogen wird. Hierbei wird mit einer Überschätzung gerechnet, da nicht alle Patienten in Stadium C tatsächlich eine systemische Therapie erhalten. Aus den beiden Studien von Weinmann et al. und Schütte et al. ergibt sich ein Anteil Patienten in Stadium C mit einer Spanne von 44,7 % bis 46,1 %. Demnach befinden sich im Jahr 2018 voraussichtlich 2.947 bis 4.974 Patienten im BCLC-Stadium C (Tabelle 3-P).

Patienten im Stadium Child-Pugh A und B, die eine systemische Therapie erhalten

Für den Anteil der Patienten im Child-Pugh A bzw. Child-Pugh B Stadium, der eine systemische Therapie erhält, wurden Angaben aus großen, multizentrischen Studien zu Sorafenib in der Versorgungsrealität herangezogen, siehe Tabelle 3-O.

In der GIDEON Studie, einer prospektiven multizentrischen Registerstudie in 39 Ländern zur Sorafenib Behandlung in 3.202 HCC Patienten wurde ein Anteil von 72,7 % Child-Pugh A Patienten und 24,6 % Child-Pugh B Patienten berichtet (Marrero et al., 2016).

In der INSIGHT Studie, einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie in Deutschland und Österreich mit 791 Patienten betrug der Anteil Child-Pugh A Patienten 68,0 % und der Anteil Child-Pugh B Patienten 28,0 % (Ganten et al., 2017).

Tabelle 3-O: Anteil HCC Patienten, die Sorafenib erhalten, nach Child-Pugh Stadium

	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
GIDEON Studie (Marrero et al. ¹)	72,7 %	24,6 %	2,7 %
INSIGHT Studie (Ganten et al. ²)	68,0 %	28,0 %	4,0 %
1: Marrero et al., 2016 2: Ganten et al., 2017			

Somit ergibt sich insgesamt für HCC-Patienten, die mit Sorafenib therapiert werden und somit für eine systemische Therapie in Frage kommen, eine Spanne von 68,0 bis 72,7 % für das Child-Pugh Stadium A und eine Spanne von 24,6 % bis 28,0 % für das Child-Pugh Stadium B.

Somit ergibt sich in Teilpopulation c1 (Patienten im BCLC-Stadium B oder C im Child-Pugh Stadium A) eine Anzahl von 2.156 bis 4.055 Patienten und in Teilpopulation c2 (Patienten im BCLC-Stadium B oder C im Child-Pugh Stadium B) eine Anzahl von 780 bis 1.562 Patienten. Damit kommen insgesamt 2.936 bis 5.617 Patienten für eine Behandlung mit Sorafenib in Frage.

Tabelle 3-P: Patienten mit intermediärem (BCLC-Stadium B) und fortgeschrittenem (BCLC-Stadium C) HCC mit Child-Pugh Stadium A bzw. B, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, in Deutschland im Jahr 2018

	Untergrenze	Obergrenze
Anteil HCC Patienten im BCLC-Stadium B, die für eine systemische Therapie in Frage kommen ¹	3,4 %	5,6 %
Anzahl HCC Patienten im BCLC-Stadium B, die für eine systemische Therapie in Frage kommen ^{1,2}	224	604
Anteil HCC Patienten im BCLC-Stadium C ³	44,74 %	46,1 %
Anzahl HCC Patienten im BCLC-Stadium C ⁴	2.947	4.974
Anzahl HCC Patienten in BCLC-Stadium B und C, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	3.171	5.578
Teilpopulation c1		
Anteil der Patienten mit Child-Pugh A, die für eine systemische Therapie in Frage kommen ⁵	68,0 %	72,7 %
Anzahl der Patienten im BCLC-Stadium B oder C mit Child-Pugh A, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	2.156	4.055

	Untergrenze	Obergrenze
Teilpopulation c2		
Anteil der Patienten mit Child-Pugh B, die für eine systemische Therapie in Frage kommen ⁵	24,6 %	28,0 %
Anzahl der Patienten im BCLC-Stadium B oder C mit Child-Pugh B, die für eine systemische Therapie in Frage kommen	780	1.562
1: Eigene Berechnung: <u>Untergrenze:</u> 17,2 %*20 %=3,4 % <u>Obergrenze:</u> 28,07 %*20 %=5,6 % 2: Eigene Berechnung auf Basis der Anzahl Patienten mit HCC im Jahr 2018 in Deutschland (Tabelle 3-M) multipliziert mit den Anteilen von 3,4 % und 5,6 % 3: Schütte et al., 2011; Weinmann et al., 2014 4: Eigene Berechnung auf Basis der Anzahl Patienten mit HCC im Jahr 2018 in Deutschland (Tabelle 3-M) multipliziert mit den Anteilen von 44,7 % und 46,1 % aus (Schütte et al., 2011; Weinmann et al., 2014) 5: Ganten et al., 2017; Marrero et al., 2016 BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; HCC: Hepatocellular Carcinoma		

Patienten, die nach Sorafenib für eine weitere systemische Therapie in Frage kommen

Basierend auf der Anzahl der Patienten, die für eine systemische Therapie mit Sorafenib in Frage kommen (2.936 bis 5.617), wird die Anzahl der Patienten bestimmt, die für eine Zweitlinienbehandlung in Frage kommen.

Für den Anteil der Patienten, die nach Sorafenib für eine weitere systemische Therapie in Frage kommen, wurde ein Wert von 50 % identifiziert (Frenette et al., 2016). Zur weiteren Berechnung wird von einer Spanne von 50 % (Untergrenze) bis 100 % (Obergrenze) ausgegangen.

Die Anzahl der Patienten, die für eine weitere systemische Therapie nach Sorafenib in Frage kommt, ergibt sich als 1.468 bis 5.617 Patienten (Tabelle 3-Q).

Tabelle 3-Q: Patienten mit intermediärem (BCLC-Stadium B) und fortgeschrittenem (BCLC-Stadium C) HCC mit Child-Pugh Stadium A bzw. B, die nach Sorafenib für eine weitere systemische Therapie in Frage kommen, in Deutschland im Jahr 2018

	Untergrenze	Obergrenze
Anzahl HCC Patienten, die für eine Therapie mit Sorafenib in Betracht kommen	2.936	5.617
Anteil HCC, die für eine weitere systemische Therapie in Frage kommen ¹	50 %	100 %
Anzahl HCC Patienten im BCLC-Stadium C ⁴	1.468	5.617
1: Summe der Teilpopulationen c1 und c2 aus Tabelle 3-P: <u>Untergrenze:</u> 2.156+780=2.936 <u>Obergrenze:</u> 4.055+1.562=5.617 2:Frenette et al., 2016		

Patienten in der GKV

Der Anteil der Versicherten in der GKV beträgt 87,25 % (GKV-Spitzenverband, 2018). Folglich beträgt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für 1.281 bis 4.901 Patienten (Tabelle 3-R).

Tabelle 3-R: Anzahl der HCC Patienten in der GKV

	Untergrenze	Obergrenze
Anteil Patienten in GKV ¹	87,25 %	
Anzahl der GKV Patienten in Zielpopulation gesamt ²	1.281	4.901
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung 1: GKV-Spitzenverband, 2018 2: Werte aus Tabelle 3-Q multipliziert mit Faktor 0,8725		

Zusammenfassung: Herleitung der Zielpopulation

Tabelle 3-S: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

	Untergrenze	Obergrenze
Anzahl Patienten mit Leberkarzinom	10.294	14.924
Anteil Patienten HCC	64 %	72,3 %
Anzahl Patienten HCC	6.588	10.790
Anzahl der HCC Patienten, die für eine Therapie mit Sorafenib in Frage kommen	2.936	5.617
Anzahl der Patienten in Zielpopulation gesamt	1.468	5.617
Anteil Patienten in GKV	87,25 %	
Anzahl der GKV Patienten in Zielpopulation gesamt	1.281	4.901
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCC: Hepatocellular Carcinoma		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit

unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Cabozantinib (Cabometyx®)	Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen	1.281 – 4.901
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten mit Leberzellkarzinom, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen bei der Behandlung mit Cabozantinib als Monotherapie vorliegt, entspricht der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und beträgt zwischen 1.281 und 4.901 Patienten.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Grundlage für die im Abschnitt 3.1 erforderlichen Daten und Angaben waren relevante Publikationen aus Fachzeitschriften zum HCC, Leitlinien, Internetseiten sowie fachspezifische Lehrbücher. Es wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt, um den Anteil des HCC an Leberkarzinom insgesamt, den Anteil der HCC Patienten nach BCLC-Stadium und den Anteil der HCC Patienten nach Child-Pugh Stadium zu ermitteln.

Zur Beschreibung der Erkrankung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) erfolgte im April 2018 eine orientierende Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien, die Informationen zum HCC liefern. Die Aktualität der identifizierten Leitlinien wurde am Oktober 2018 überprüft und ggf. wurden veraltete Versionen gegen aktuelle Versionen ausgetauscht. Dabei wurden folgende Leitlinien identifiziert:

- European Society for Medical Oncology (ESMO), Vogel et al., 2018: Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (<http://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Hepatocellular-Carcinoma>)
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2013 (Gültigkeit abgelaufen): S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms (https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/11/S3-HCC-OL-Langversion_V1.0.pdf)
- European Association For The Study Of The Liver., Galle et al., 2018: EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2018 vol. 69 p 182–236
- American Association for the Study of Liver Diseases, Heimbach et al., Guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *CARCINOMA. Hepatology.* 2018

Suchbegriffe waren „Leberzellkarzinom“, „Hepatozelluläres Karzinom“, „Leberzellkrebs“, „Leberkrebs“, „liver cancer“, „hepatocellular carcinoma“.

Zur Beantwortung spezifischer Fragestellungen erfolgten Handrecherchen über den Zeitraum von April bis Oktober 2018 über Suchmaschinen im Internet mit relevanten Schlagwörtern, z. B. „fortgeschrittenes Leberzellkarzinom“, „metastasiertes Leberzellkarzinom“, „inoperables Leberzellkarzinom“, „intermediate hepatocellular carcinoma“, „intermediate stage hepatocellular carcinoma“, „advanced hepatocellular carcinoma“, „advanced stage hepatocellular carcinoma“, „metastatic hepatocellular carcinoma“, „terminal hepatocellular carcinoma“. Außerdem wurden die Referenzlisten bereits identifizierter relevanter Artikel gesichtet, um weitere relevante Publikationen zu lokalisieren. Die identifizierten Publikationen

wurden auf ihre Verwendbarkeit überprüft; bei Eignung wurde der Volltext gelesen. Eingeschlossen wurden alle Publikationen, die neben den o.g. Quellen einen zusätzlichen relevanten Informationsgewinn zu den folgenden Themen erbrachten:

- Beschreibung und Klassifikation der Erkrankung
- Behandlungsoptionen des fortgeschrittenen HCC
- Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) und der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) wurden vom April bis Oktober 2018 Daten von folgenden Websites heruntergeladen bzw. recherchiert:

- auf den Internetseiten des Zentrums für Krebsregisterdaten (http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html)
- des Robert Koch-Instituts (https://www.rki.de/DE/Home/homepage_node.html)
- der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (<http://www.gekid.de/>)
- des GKV-Spitzenverbands (<https://gkv-spitzenverband.de/>) und
- des Statistischen Bundesamtes (www.destatis.de)

Zur genaueren Eingrenzung der allgemeinen Leberkarzinome wurde zusätzlich eine orientierende bibliografische Recherche durchgeführt, in der der Anteil des HCC und der Anteil nach BCLC-Stadien (Tabelle 3-N), Child-Pugh Stadien (Tabelle 3-O) und nach Sorafenib (Tabelle 3-Q) unter den Patienten mit HCC ermittelt wurden. Durch ein weiteres Ausschlussverfahren wurde die Trefferanzahl auf die letzten zehn Jahre eingegrenzt. Zusätzlich wurde die Trefferzahl auf „Human“ beschränkt. Anschließend wurden die Treffer in eine Exceltabelle übertragen und gescreent.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Abou-Alfa G. K., Meyer T., Cheng A.-L., El-Khoueiry A. B., Rimassa L., Ryoo B.-Y., Cicin I., Merle P., Chen Y., Park J.-W., Blanc J.-F., Bolondi L., Klumpen H.-J., Chan S. L., Zagonel V., Pressiani T., Ryu M.-H., Venook A. P., Hessel C., Borgman-Hagey A. E., Schwab G. und Kelley, Robin K., 2018. *Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma*. *N Engl J Med*. 379 (1), S. 54–63.
- [2] Baffy G., Brunt E. M. und Caldwell, Stephen H., 2012. *Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace*. *Journal of hepatology* 56 (6), S. 1384–1391.
- [3] Bayer Vital GmbH, 2018. *Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten: Wirkstoff Sorafenib (Stand: Juni 2018)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009821>, abgerufen am: 14.08.2018.
- [4] Bourlière M., Gordon S. C., Flamm S. L., Cooper C. L., Ramji A., Tong M., Ravendhran N., Vierling J. M., Tran T. T., Pianko S., Bansal M. B., Lédinghen V., Hyland R. H., Stamm L. M., Dvory-Sobol H., Svarovskaia E., Zhang J., Huang K. C., Subramanian G. M., Brainard D. M., McHutchison J. G., Verna E. C., Buggisch P., Landis C. S., Younes Z. H., Curry M. P., Strasser S. I., Schiff E. R., Reddy K. R., Manns M. P., Kowdley K. V. und Zeuzem, Stefan, 2017. *Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection*. *New England Journal of Medicine* 376 (22), S. 2134–2146.
- [5] Cainap C., Qin S., Huang W.-T., Chung I. J., Pan H., Cheng Y., Kudo M., Kang Y.-K., Chen P.-J., Toh H.-C., Gorbunova V., Eskens, Ferry A L M, Qian J., McKee M. D., Ricker J. L., Carlson D. M. und El-Nowiem, Saied, 2015. *Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 33 (2), S. 172–179.
- [6] Cheng A.-L., Kang Y.-K., Lin D.-Y., Park J.-W., Kudo M., Qin S., Chung H.-C., Song X., Xu J., Poggi G., Omata M., Pitman Lowenthal S., Lanzalone S., Yang L., Lechuga M. J. und Raymond, Eric, 2013. *Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (32), S. 4067–4075.
- [7] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2017. *ICD-10-GM Version 2018 Systematisches Verzeichnis Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision - German Modification*. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/icd-10-gm/version2018/systematik/>, abgerufen am: 12.02.2018.
- [8] Eisai GmbH, 2018. *Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln (Stand August 2018)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022191>, abgerufen am: 14.10.2018.
- [9] Frenette C. T., Lencioni R. und Finn, Richard S., 2016. *Novel second-line treatments for hepatocellular carcinoma: Discussion*. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O* 14 Suppl 12 (12 (Supplement 12)), S. 1–16.
- [10] Galle P. R., Forner A., Llovet J. M., Mazzaferro V., Piscaglia F., Raoul J.-L., Schirmacher P. und Vilgrain, Valérie, 2018. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. *Journal of hepatology* 69 (1), S. 182–236.

- [11] Ganten T. M., Stauber R. E., Schott E., Malfertheiner P., Buder R., Galle P. R., Göhler T., Walther M., Koschny R. und Gerken, Guido, 2017. *Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma-Results of the Observational INSIGHT Study*. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 23 (19), S. 5720–5728.
- [12] Gerken G., Trojan J. und Zeuzem, S., 2012. *Leberzellkarzinom*. *Der Gastroenterologe* 7 (5), S. 379–381.
- [13] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID), 2017. *Leberkrebs - Altersspezifische Zahlen 2014*. Verfügbar unter: <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>, abgerufen am: 28.09.2018.
- [14] Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, 2016. *Leitlinie „Hepatoblastom“: AWMF-Register Nr. 025/011*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-011_S1_Hepatoblastom_2016-06.pdf, abgerufen am: 14.08.2018.
- [15] GKV-Spitzenverband, 2018. *Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung*. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2018_q2/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q2-2018_300dpi_2018-09-12.pdf, abgerufen am: 16.10.2018.
- [16] Greten T., 2015. *Hepatozelluläres Karzinom – Update*. *Gastroenterologie up2date* 11 (01), S. 17–25.
- [17] Heimbach J. K., Kulik L. M., Finn R. S., Sirlin C. B., Abecassis M. M., Roberts L. R., Zhu A. X., Murad M. H. und Marrero, Jorge A., 2018. *AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma*. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 67 (1), S. 358–380.
- [18] Ipsen Pharma GmbH, 2018. *Fachinformation CABOMETYX™ 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Stand November 2018)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021250>, abgerufen am: 19.11.2018.
- [19] Johnson P. J., Qin S., Park J.-W., Poon R. T. P., Raoul J.-L., Philip P. A., Hsu C.-H., Hu T.-H., Heo J., Xu J., Lu L., Chao Y., Boucher E., Han K.-H., Paik S.-W., Robles-Avina J., Kudo M., Yan L., Sobhonslidsuk A., Komov D., Decaens T., Tak W.-Y., Jeng L.-B., Liu D., Ezzeddine R., Walters I. und Cheng, Ann-Lii, 2013. *Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (28), S. 3517–3524.
- [20] Krebsregister Hessen, 2015. *Krebs in Hessen 2015: Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2011*. Verfügbar unter: <http://www.laekh.de/die-kammer/standort-frankfurt/krebsregister>, abgerufen am: 06.04.2018.
- [21] Kubicka, 2008. *Hepatozelluläres Karzinom*. *Der Onkologe* 14 (5), S. 539–550.
- [22] Lauer-Fischer, 2016. *STIVARGA 40 mg Filmtabletten*. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 14.08.2018.
- [23] Leitlinienprogramm Onkologie (LPO), 2013. *S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms: Version 1.0 – Mai 2013 AWMF-Registernummer: 032/053OL*. Verfügbar unter: <http://www.leitlinienprogramm->

onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/S3-HCC-OL-Langversion-V1.0.pdf, abgerufen am: 16.03.2017.

- [24] Malek N. P., Schmidt S., Huber P., Manns M. P. und Greten, Tim F., 2014. *The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma*. Deutsches Arzteblatt international 111 (7), S. 101–106.
- [25] Marrero J. A., Kudo M., Venook A. P., Ye S.-L., Bronowicki J.-P., Chen X.-P., Dagher L., Furuse J., Geschwind J.-F. H., Guevara L. L. de, Papandreou C., Takayama T., Sanyal A. J., Yoon S. K., Nakajima K., Lehr R., Heldner S. und Lencioni, Riccardo, 2016. *Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study*. Journal of hepatology 65 (6), S. 1140–1147.
- [26] Pugh R.N.H., Murray-Lyon I. M., Dawson J. L., Pietroni M. C. und Williams, Roger, 1973. *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. British Journal of Surgery 60 (8), S. 646–649.
- [27] Robert Koch-Institut (RKI), 2016. *GBE-Themenheft: Hepatitis C*. Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/pdf/Hepatitis_C.pdf, abgerufen am: 15.10.2018.
- [28] Robert Koch-Institut (RKI), 2017a. *Krebs in Deutschland 2013/2014, 11.Ausgabe*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 05.01.2018.
- [29] Robert Koch-Institut (RKI), 2017b. *Krebs in Deutschland für 2013/2014 – Zusatzauswertungen: Leberkrebs C22 – Verteilung nach histologischem Typ*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/Zusatzauswertungen/Grafiken_Online/kid_2017_c22_histologie.png?__blob=publicationFile, abgerufen am: 06.06.2018.
- [30] Robert Koch-Institut (RKI), 2017c. *Krebsregisterdaten Leber C22 – Fallzahlen Inzidenz 1999 bis 2014: Datenbankabfrage Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html, abgerufen am: 14.10.2018.
- [31] Robert Koch-Institut (RKI), 2017d. *Krebsregisterdaten Leber C22 - Fallzahlen Inzidenz nach Altersgruppen 2014*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html, abgerufen am: 15.10.2018.
- [32] Robert Koch-Institut (RKI), 2017e. *Krebsregisterdaten Leber C22 - Fallzahlen Prävalenz 2004 bis 2014*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html, abgerufen am: 14.10.2018.
- [33] Robert Koch-Institut (RKI), 2017f. *Krebsregisterdaten Leber C22 - Fallzahlen Prävalenz nach Altersgruppen 2014*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html, abgerufen am: 15.10.2018.

- [34] Schlageter M., Terracciano L. M., D'Angelo S. und Sorrentino, Paolo, 2014. *Histopathology of hepatocellular carcinoma*. World journal of gastroenterology 20 (43), S. 15955–15964.
- [35] Schütte K., Zimmermann L., Bornschein J., Csepregi A., Rühl R., Ricke J. und Malfertheiner, Peter, 2011. *Sorafenib therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in advanced liver cirrhosis*. Digestion 83 (4), S. 275–282.
- [36] Statistisches Bundesamt (DESTATIS), 2015. *Ausführliche Ergebnisse der 13. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 15.10.2018.
- [37] Statistisches Bundesamt (DESTATIS), 2018. *Genesis-Online: Tabelle 12411-0003: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Geschlecht (31.12.2014)*. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;sid=6CB13662CC08771B25A151EFB35E55F4.GO_1_5?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1539629160112&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12411-0003&auswahltext=%23SGES-GESW%2CGESM%23Z-31.12.2014&werteabruf=Werteabruf, abgerufen am: 15.10.2018.
- [38] Vogel A., Cervantes A., Chau I., Daniele B., Llovet J., Meyer T., Nault J.-C., Neumann U., Ricke J., Sangro B., Schirmacher P., Verslype C., Zech C. J., Arnold D. und Martinelli, E., 2018. *Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology 29 (Supplement_4), S. iv238-iv255.
- [39] Vogel A. und Manns, M. P., 2012. *Epidemiologie und molekulare Pathogenese des hepatozellulären Karzinoms*. Der Gastroenterologe 7 (5), S. 382–389.
- [40] Weinmann A., Koch S., Niederle I. M., Schulze-Bergkamen H., König J., Hoppe-Lotichius M., Hansen T., Pitton M. B., Düber C., Otto G., Schuchmann M., Galle P. R. und Wörns, Marcus A., 2014. *Trends in epidemiology, treatment, and survival of hepatocellular carcinoma patients between 1998 and 2009: an analysis of 1066 cases of a German HCC Registry*. Journal of clinical gastroenterology 48 (3), S. 279–289.
- [41] Younossi Z. M., Stepanova M., Jacobson I. M., Asselah T., Gane E. J., Lawitz E., Foster G. R., Roberts S. K., Thompson A. J., Willems B. E., Welzel T. M., Pearlman B., Younossi I., Racila A. und Henry, L., 2018. *Sofosbuvir and velpatasvir with or without voxilaprevir in direct-acting antiviral-naïve chronic hepatitis C: patient-reported outcomes from POLARIS 2 and 3*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 47 (2), S. 259–267.
- [42] Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), 2016. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland*. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_node.html, abgerufen am: 06.11.2018.
- [43] Zhu A. X., Rosmorduc O., Evans T. R. J., Ross P. J., Santoro A., Carrilho F. J., Bruix J., Qin S., Thuluvath P. J., Llovet J. M., Leberre M.-A., Jensen M., Meinhardt G. und

Kang, Yoon-Koo, 2015. *SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 33 (6), S. 559–566.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel (in Kombination mit Best Supportive Care)				
Cabozantinib (CABOMETYX®, 20, 40, 60 mg, Filmtabletten)	Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	kontinuierlich: einmal täglich 60 mg	365	1
Best Supportive Care ¹	Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care ¹	Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
1 Als Best Supportive Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus mit Cabozantinib

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-3 für Cabozantinib entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Cabometyx® (Ipsen Pharma GmbH, 2018).

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Cabozantinib kontinuierlich einmal täglich als orale 60 mg Filmtablette zu verabreichen und die Behandlung „bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten“ fortzuführen (Ipsen Pharma GmbH, 2018). Bei auftretenden Nebenwirkungen wird eine vorübergehende Unterbrechung und/oder Dosisreduktion empfohlen. Es wird im Folgenden von der Standarddosierung als konservativer Abschätzung ausgegangen. Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation von

Cabozantinib nicht angegeben. Für die Berechnung wird daher von einer jährlichen Behandlungsdauer von 365 Tagen ausgegangen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Best Supportive Care

Als Best Supportive Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Dies schließt z. B. Schmerztherapie, Maßnahmen zur Leberdekomensation, bei extrahepatischen Manifestationen, zur Behandlung von Infektionen, zur Unterstützung der Ernährung, zur psychologischen Unterstützung und zur Behandlung der Anämie ein. Die symptomatische Behandlung im Rahmen einer Best-Supportive-Care kann auch eine pharmakologische Therapie umfassen (z. B. Schmerzmittel, Antibiotika). Es kann kein spezifisches Therapieregime für BSC angegeben werden. Diese ist patientenindividuell unterschiedlich in Bezug auf die Art der verwendeten Therapiemaßnahmen als auch die Häufigkeit der Anwendung, weshalb eine Quantifizierung der Jahrestherapiekosten auf Ebene der gesamten Patientenpopulation nicht möglich ist. Dennoch stellt die patientenindividuelle BSC für die GKV einen relevanten Kostenfaktor dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel (in Kombination mit Best Supportive Care)			
Cabozantinib (CABOMETYX®, 20, 40, 60 mg, Filmtabletten)	Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	kontinuierlich: einmal täglich 60 mg	365
Best Supportive Care	Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best Supportive Care	Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel (in Kombination mit Best Supportive Care)				
Cabozantinib (CABOMETYX®, 20, 40, 60 mg, Filmtabletten)	Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	365	60 mg (eine Filmtablette)	60 mg × 365 Tage = 21.900 mg (365 Filmtabletten)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Best Supportive Care ¹	Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care ¹	Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
1 Als Best Supportive Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient waren die Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr. Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch mit einzubeziehen.

Ergänzend dargestellt werden die Angaben zu DDD-Festlegungen, die der amtlichen ATC / DDD-Klassifizierung des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation (DIMDI) entnommen wurden (DIMDI, 2018).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cabozantinib

Laut Fachinformation wird Cabozantinib kontinuierlich in einer Dosis von einmal 60 mg täglich (je 1 Tablette à 60 mg) verabreicht (Ipsen Pharma GmbH, 2018). Dies entspricht 365 Tabletten pro Jahr.

Daraus ergibt sich ein jährlicher Durchschnittsverbrauch von 21.900 mg (entsprechend 365 DDD, unter Berücksichtigung der amtlich festgelegten DDD von 60 mg (DIMDI, 2018)).

60 mg × 1 Tablette pro Tag × 365 Behandlungstage pro Jahr = 21.900 mg (365 Filmtabletten).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Best Supportive Care

Die Behandlung durch BSC erfolgt kontinuierlich und ist an die patientenindividuellen Bedürfnisse angepasst. Aufgrund der patientenindividuellen Anforderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC können keine näheren Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch gemacht werden.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Cabozantinib (Cabometyx®, Ipsen Pharma), PZN 12358008	6.269,32 €(20 mg Filmtabletten, 30 Stück)	5.912,78 € [1,77 €; 354,77 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Cabozantinib (Cabometyx [®] , Ipsen Pharma), PZN 12358020	6.269,32 €(40 mg Filmtabletten, 30 Stück)	5.912,78 € [1,77 €; 354,77 €]
Cabozantinib (Cabometyx [®] , Ipsen Pharma), PZN 12358037	6.269,32 €(60 mg Filmtabletten, 30 Stück)	5.912,78 € [1,77 €; 354,77 €]
1 Rabatt nach § 130 SGB V 2 Rabatt nach § 130a SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter Stand Lauer-Taxe: 01.10.2018 (Lauer-Fischer, 2018)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-6 stellen die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise (Stand: 01.10.2018 der Lauer-Taxe entsprechend WEBAPO[®] InfoSystem, Lauer-Fischer, 2018) der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis gewählt. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zur Ermittlung der Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

Alle Rabatte wurden der Lauer-Taxe entnommen (Lauer-Fischer, 2018).

In die in der Lauer-Taxe veröffentlichten Apothekenabgabepreise „Taxe-Verkaufspreis (gesetzlich)“, die für die Berechnung herangezogen werden, sind auf Basis der Nutzenbewertung verhandelte Rabatte nach § 130b SGB V bereits eingerechnet.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (in Kombination mit Best Supportive Care)				
Cabozantinib (CABOMETYX [®] , 20, 40, 60 mg, Filmtabletten)	Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Entfällt	Entfällt	Entfällt
Best Supportive Care ¹	Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care ¹	Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
1 Als Best Supportive Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend der Spruchpraxis des G-BA werden als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Behandlung des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Entfällt	Entfällt

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wie oben beschrieben, werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation berücksichtigt.

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel (in Kombination mit Best Supportive Care)				
Cabozantinib (CABOMETYX [®] , 20, 40, 60 mg, Filmtabletten)	Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Entfällt	Entfällt	Entfällt
Best Supportive Care	Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care	Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel (in Kombination mit Best Supportive Care)			
Cabozantinib (CABOMETYX [®] , 20, 40, 60 mg, Filmtabletten)	Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	71.938,82 €	92.153.628,42 €– 352.572.156,82 €
Best Supportive Care	Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best Supportive Care	Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Behandlung mit Cabozantinib sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist (Ipsen Pharma GmbH, 2018).

Cabozantinib+BSC zeigte in klinischen Studien im Vergleich zu Placebo+BSC ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben bei einem akzeptablen Verträglichkeitsprofil. Angesichts mangelnder Alternativen kann daher von einer Akzeptanz bei

Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom ausgegangen werden. Untersuchungen zur Adhärenz im klinischen Alltag liegen nicht vor.

In der klinischen Studie im Anwendungsgebiet ist bei ca. 35 % der Patienten ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse registriert worden (siehe Modul 4).

Cabozantinib ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder anderen Bestandteilen des Fertigarzneimittels (Ipsen Pharma GmbH, 2018).

Neben Cabozantinib stehen im Anwendungsgebiet Behandlung des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms nach Sorafenib keine Therapiealternativen (da Regorafenib nicht vermarktet wird) zur Verfügung.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Trotz der mangelnden Verfügbarkeit von Therapiealternativen im Anwendungsgebiet (Galle et al., 2018; LPO, 2013) wird erwartet, dass Cabozantinib nicht für alle Patienten in der Zielpopulation geeignet ist. Damit stellen die in Tabelle 3-10 aufgeführten Therapiekosten eine deutliche Überschätzung der tatsächlich durch Cabozantinib entstehenden Kosten dar.

Eine weitere bedeutsame Überschätzung der Therapiekosten ergibt sich aus der Betrachtung der Kosten für eine Behandlungszeit eines ganzen Jahres. Die erwarteten tatsächlichen Behandlungszeiten sind aufgrund der Studienlage und klinischer Praxis wesentlich kürzer. Anhand der in randomisierten klinischen Studien erhobenen Werte der durchschnittlichen Behandlungsdauer („duration of exposure“) wurden für Cabozantinib+BSC eine mediane Behandlungsdauer von 3,94 Monaten (Spanne: 0,3 – 43,3 Monate) und für Placebo+BSC von 2,20 Monaten (Spanne: 0,43 – 27,7 Monate) errechnet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Berechnung der Kosten der Therapie mit Cabozantinib und den Vergleichswirkstoffen beruhen auf den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen.

Aktuelle Arzneimittelpreise wurden am 1. Oktober 2018 der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 01.10.2018).

Da Best Supportive Care patientenindividuell gegeben wird, können hier keine konkreten Therapiealgorithmen angegeben werden. Da Cabozantinib oral gegeben wird und bei Best Supportive Care nicht feststeht, ob Kosten für Zubereitungen entstehen, werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation berücksichtigt. Damit wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, der als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Behandlung des fortgeschrittenen Leberzellkarzinoms hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2018. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018*. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2018/atc-ddd-amtlich-2018.pdf>, abgerufen am: 20.04.2018.
- [2] Galle P. R., Forner A., Llovet J. M., Mazzaferro V., Piscaglia F., Raoul J.-L., Schirmacher P. und Vilgrain, Valérie, 2018. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. Journal of hepatology 69 (1), S. 182–236.

- [3] Ipsen Pharma GmbH, 2018. *Fachinformation CABOMETYX™ 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Stand November 2018)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021250>, abgerufen am: 19.11.2018.
- [4] Lauer-Fischer, 2018. *Cabometryx Filmtabletten*. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 01.10.2018.
- [5] Leitlinienprogramm Onkologie (LPO), 2013. *S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms: Version 1.0 – Mai 2013 AWMF-Registernummer: 032/053OL*. Verfügbar unter: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/S3-HCC-OL-Langversion-V1.0.pdf, abgerufen am: 16.03.2017.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Cabozantinib wurden der Fachinformation CABOMETRYX entnommen (Ipsen Pharma GmbH, 2018):

Es liegen keine weiteren Anforderungen an die Infrastruktur vor.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

CABOMETRYX (Cabozantinib) Tabletten und COMETRIQ (Cabozantinib) Kapseln sind nicht bioäquivalent und sollten nicht gegeneinander ausgetauscht werden (siehe Abschnitt 5.2 in der Fachinformation von CABOMETRYX). Wenn ein Patient von Cabozantinib-Kapseln auf Cabozantinib-Tabletten umsteigen muss, sollte der Patient mit einer CABOMETRYX-Dosis, die 60 mg nicht übersteigt, weiterbehandelt werden, oder mit der aktuellen COMETRIQ-Dosis (je nachdem, welche niedriger ist).

Bei RCC und HCC ist die empfohlene Dosis CABOMETRYX 60 mg einmal täglich. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, bis der Patient klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt.

Zur Beherrschung vermuteter Nebenwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung der CABOMETRYX-Therapie und/oder eine Dosisreduktion erforderlich sein (siehe Tabelle 3-T). Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, empfiehlt sich eine Senkung zunächst auf 40 mg täglich, und danach auf 20 mg täglich. Dosisunterbrechungen werden zur Beherrschung von Toxizitäten des Grades 3 oder höher gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) oder bei nicht tolerierbaren Toxizitäten des Grades 2 empfohlen. Dosisreduktionen werden bei Ereignissen empfohlen, die im Fall ihres Fortbestehens zu einem schwerwiegenden oder nicht tolerierbaren Zustand führen würden.

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis versäumt, soll die versäumte Dosis nicht mehr eingenommen werden, wenn der Zeitraum bis zur Einnahme der nächsten Dosis weniger als 12 Stunden beträgt.

Tabelle 3-T: Empfohlene CABOMETYX-Dosisanpassungen beim Auftreten von Nebenwirkungen

Nebenwirkung und Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Grad-1- und Grad-2-Nebenwirkungen, die tolerierbar und leicht zu kontrollieren sind.	Dosisanpassung ist normalerweise nicht erforderlich. Supportive Maßnahmen einleiten, falls indiziert.
Grad-2-Nebenwirkungen, die nicht tolerierbar sind und mit Dosisreduktion oder supportiven Maßnahmen nicht kontrolliert werden können.	Die Behandlung unterbrechen, bis die Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist. Supportive Maßnahmen einleiten, falls indiziert. Die Wiederaufnahme mit reduzierter Dosis sollte erwogen werden.
Grad-3-Nebenwirkungen (ausgenommen sind klinisch nicht relevante Laborwertabnormitäten)	Die Behandlung unterbrechen, bis die Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist. Supportive Maßnahmen einleiten, falls indiziert. Die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufnehmen.
Grad-4-Nebenwirkungen (ausgenommen sind klinisch nicht relevante Laborwertabnormitäten)	Die Behandlung unterbrechen. Angemessene medizinische Versorgung anweisen. Wenn die Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist, die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufnehmen. Wenn die Nebenwirkung nicht abklingt, CABOMETYX dauerhaft absetzen.

Hinweis: Toxizitätsgrade entsprechen den *National Cancer Institute Common Terminology Criteria* for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

Begleitmedikation

Begleitmedikationen, bei denen es sich um starke CYP3A4-Inhibitoren handelt, sind mit Vorsicht anzuwenden. Die begleitende Langzeitanwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation von CABOMETYX).

Die Wahl einer alternativen Begleitmedikation ohne oder mit einem nur minimalen Potenzial zur Induktion oder Inhibition von CYP3A4 ist in Erwägung zu ziehen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) wird für Cabozantinib keine spezielle Dosisanpassung empfohlen.

Ethnie

Es sind keine Dosisanpassungen aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation von CABOMETYX).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Cabozantinib sollte bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Cabozantinib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe nicht erwiesen sind.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) können auf Basis der begrenzt verfügbaren Daten keine Dosisempfehlungen gegeben werden. Es wird eine engmaschige Überwachung allgemeiner Sicherheitsparameter dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation von CABOMETYX). Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) liegen keine klinischen Erfahrungen vor, deshalb wird die Anwendung von Cabozantinib bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation von CABOMETYX).

Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion

Über die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion liegen nur begrenzte Daten vor. Daher können keine spezifischen Dosisempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cabozantinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von <18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

CABOMETYX ist zum Einnehmen. Die Tabletten sollen im Ganzen geschluckt und nicht zerdrückt werden. Die Patienten müssen angeleitet werden, mindestens 2 Stunden vor der Einnahme und bis 1 Stunde nach der Einnahme von CABOMETYX nichts zu essen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation von CABOMETYX genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die meisten Ereignisse treten früh im Verlauf der Behandlung auf, deshalb sollte der Arzt den Patienten in den ersten acht Wochen der Behandlung engmaschig überwachen, um zu entscheiden, ob Dosisanpassungen gerechtfertigt sind. Zu den Ereignissen, die im Allgemeinen früh auftreten, gehören Hypokalzämie, Hypokalämie, Thrombozytopenie, Hypertonie, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PPES), Proteinurie und gastrointestinale (GI) Ereignisse (abdominale Schmerzen, Schleimhautentzündung, Obstipation, Diarrhö, Erbrechen).

Bei RCC nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF traten Dosisreduktionen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund einer Nebenwirkung bei 59,8 % bzw. 70 % der mit Cabozantinib behandelten Patienten in der zulassungsrelevanten klinischen Studie (METEOR) auf. Bei 19,3 % der Patienten waren zwei Dosisreduktionen erforderlich. Die mediane Zeit bis zur ersten Dosisreduktion lag bei 55 Tagen, und bis zur ersten Therapieunterbrechung dauerte es 38 Tage.

Bei nicht vorbehandeltem RCC traten in der klinischen Studie (CABOSUN) Dosisreduktionen und Therapieunterbrechungen bei 46 % bzw. 73 % der mit Cabozantinib behandelten Patienten auf.

Bei HCC nach vorangegangener systemischer Therapie traten Dosisreduktionen bzw. Therapieunterbrechungen bei 62 % bzw. 84 % der mit Cabozantinib behandelten Patienten in der klinischen Studie (CELESTIAL) auf. Bei 33 % der Patienten waren zwei Dosisreduktionen erforderlich. Die mediane Zeit bis zur ersten Dosisreduktion lag bei 38 Tagen, und bis zur ersten Therapieunterbrechung dauerte es 28 Tage. Eine strengere Überwachung wird bei Patienten mit leichter und mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion empfohlen.

Hepatische Wirkungen

Abnorme Leberfunktionstests (Anstieg der Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat Aminotransferase [AST] und des Bilirubins) wurden häufig bei mit Cabozantinib behandelten Patienten beobachtet. Es wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn mit Cabozantinib Leberfunktionstests (ALT, AST und Bilirubin) durchzuführen und während der Behandlung streng zu überwachen. Bei Patienten mit sich verschlechternden Leberfunktionstestergebnissen, die mit der Behandlung mit Cabozantinib assoziiert werden, d. h. für die keine alternativen Ursachen vorliegen, sollten die Empfehlungen zur Dosisanpassung aus Tabelle 1 befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Cabozantinib wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Eine strengere Überwachung allgemeiner Sicherheitsparameter wird bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung empfohlen (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2). Ein verhältnismäßig größerer Anteil der Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) entwickelte eine hepatische Enzephalopathie unter Behandlung mit Cabozantinib. CABOMETYX wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) empfohlen, da Cabozantinib in dieser Population nicht untersucht wurde und die Exposition bei diesen Patienten erhöht sein könnte.

Hepatische Enzephalopathie

In der HCC-Studie wurde hepatische Enzephalopathie häufiger im Cabozantinib- als im Placebo-Arm berichtet. Cabozantinib wurde mit Diarrhö, Erbrechen, Appetitabnahme und Elektrolytstörungen in Verbindung gebracht. Bei HCC-Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion können diese nicht-hepatischen Effekte auslösende Faktoren für die Entwicklung einer hepatischen Enzephalopathie sein. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer hepatischen Enzephalopathie überwacht werden.

Perforationen und Fisteln

Unter Cabozantinib wurden schwerwiegende Magen-Darm-Perforationen und Fisteln, manchmal tödlich, beobachtet. Patienten, die an einer entzündlichen Darmerkrankung (wie z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Peritonitis, Divertikulitis oder Appendizitis) leiden, bei denen der Tumor den Gastrointestinal (GI)-Trakt infiltriert hat, oder die unter Komplikationen eines

vorausgegangenem chirurgischen Eingriffs im GI-Trakt leiden (insbesondere wenn diese mit Heilungsverzögerungen oder unvollständiger Heilung einhergehen), sollten vor Beginn der Cabozantinib-Therapie und in der Folge engmaschig auf Symptome für Perforationen und Fisteln, inklusive Abszesse und Sepsis, überwacht werden. Anhaltende bzw. wiederkehrende Diarrhö während der Behandlung kann ein Risikofaktor für die Entstehung von Analfisteln sein. Cabozantinib sollte bei Patienten mit einer Magen-Darm-Perforation oder Fistel, die nicht angemessen behandelt werden kann, abgesetzt werden.

Gastrointestinale Störungen

Diarrhö, Übelkeit/Erbrechen, Appetitabnahme und Stomatitis/Schmerzen im Mund waren einige der am häufigsten berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von CABOMETYX). Es sollte unverzüglich eine medizinische Behandlung, inklusive einer unterstützenden Therapie mit Antiemetika, Antidiarrhoika oder Antazida eingeleitet werden, um Dehydratation, Elektrolytstörungen und Gewichtsverlust zu vermeiden. Eine Dosisunterbrechung oder -reduktion bzw. ein dauerhafter Abbruch der Behandlung mit Cabozantinib sollten bei anhaltenden oder wieder auftretenden signifikanten gastrointestinalen Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden (siehe Tabelle 1).

Thromboembolische Ereignisse

Unter Cabozantinib wurden venöse Thromboembolien, inklusive Lungenembolie, und arterielle Thromboembolien, manchmal tödlich, beobachtet. Cabozantinib sollte daher bei Patienten mit einem Risiko für Thromboembolien oder entsprechenden Ereignissen in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. In der HCC-Studie (CELESTIAL) wurden unter Cabozantinib Pfortaderthrombosen beobachtet, einschließlich eines tödlichen Ereignisses. Patienten mit Invasion der Pfortader in der Vorgeschichte, schienen ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Pfortaderthrombose zu haben. Bei Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt oder eine andere klinisch signifikante thromboembolische Komplikation erleiden, muss Cabozantinib abgesetzt werden.

Blutungen

Unter Cabozantinib wurden schwere Blutungen, manchmal tödlich, beobachtet. Patienten mit einer Vorgeschichte von schweren Blutungen müssen vor Einleitung der Behandlung mit Cabozantinib sorgfältig untersucht werden. Bei Patienten, die schwere Blutungen haben oder ein Risiko dafür aufweisen, soll Cabozantinib nicht angewendet werden.

In der HCC-Studie (CELESTIAL) wurden Blutungen mit tödlichem Verlauf häufiger unter Cabozantinib als unter Placebo berichtet. Prädisponierende Risikofaktoren für schwere Blutungen können bei Patienten mit fortgeschrittenem HCC Tumorinvasionen der wichtigsten Blutgefäße einschließen und das Vorliegen einer zugrunde liegenden Leberzirrhose, die zu Ösophagusvarizen, portaler Hypertonie und Thrombozytopenie führt. In der CELESTIAL-Studie waren Patienten mit gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmer ausgeschlossen. Patienten mit unbehandelten oder unvollständig behandelten Varizen mit Blutungen oder hohem Risiko für Blutungen waren ebenfalls von dieser Studie ausgeschlossen.

Thrombozytopenie

In der HCC-Studie (CELESTIAL) wurde über Thrombozytopenie und verminderte Thrombozytenzahl berichtet. Die Thrombozyten-Spiegel sollten während der Behandlung mit Cabozantinib überwacht und die Dosis entsprechend der Schwere der Thrombozytopenie angepasst werden (siehe Tabelle 1).

Wundheilungsstörungen

Unter Cabozantinib wurden Wundheilungsstörungen beobachtet. Die Behandlung mit Cabozantinib sollte nach Möglichkeit mindestens 28 Tage vor einem geplanten chirurgischen Eingriff, inklusive zahnärztlicher Eingriffe, beendet werden. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Cabozantinib-Therapie nach der Operation sollte sich auf die klinische Beurteilung zur angemessenen Wundheilung stützen. Bei Patienten mit behandlungsbedürftigen Wundheilungsstörungen soll Cabozantinib abgesetzt werden.

Hypertonie

Unter Cabozantinib wurde Hypertonie beobachtet. Der Blutdruck sollte vor Beginn der Behandlung gut eingestellt sein. Während der Behandlung mit Cabozantinib sollten alle Patienten auf Hypertonie untersucht und bei Bedarf mit einer antihypertensiven Standardtherapie behandelt werden. Bei schwerer und trotz Antihypertensiva-Therapie persistierender Hypertonie sollte die Cabozantinib-Dosis reduziert werden.

Bei schwerer Hypertonie, die trotz Antihypertensiva-Therapie und Reduktion der Cabozantinib-Dosis fortbesteht, sollte Cabozantinib abgesetzt werden, ebenso bei Auftreten einer hypertensiven Krise.

Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom

Unter Cabozantinib wurden Fälle von palmar-plantarem Erythrodyssäthesie-Syndrom (PPES) beobachtet. Bei Auftreten eines schweren PPES sollte eine Unterbrechung der Cabozantinib-Therapie in Erwägung gezogen werden. Sobald das PPES auf Grad 1 abgeklungen ist, sollte die Cabozantinib-Behandlung mit einer niedrigeren Dosis wieder aufgenommen werden.

Proteinurie

Unter Cabozantinib wurde Proteinurie beobachtet. Der Urin sollte während der Cabozantinib-Behandlung regelmäßig auf Protein untersucht werden. Bei Patienten, die ein nephrotisches Syndrom entwickeln, sollte Cabozantinib abgesetzt werden.

Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom

Das reversible posteriore Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS), auch bekannt unter der Bezeichnung posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), wurde unter Cabozantinib beobachtet. Dieses Syndrom sollte bei jedem Patienten mit multiplen Symptomen, einschließlich Krampfanfälle, Kopfschmerzen, visuelle Störungen, Verwirrung oder veränderte Mentalfunktion, in Betracht gezogen werden. Die Cabozantinib-Behandlung muss bei Patienten mit RPLS abgesetzt werden.

Verlängerung des QT-Intervalls

Cabozantinib sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit einem verlängerten QT-Intervall in der Vorgeschichte, bei Patienten, die Antiarrhythmika einnehmen oder bei Patienten

mit einer relevanten Vorerkrankung des Herzens, Bradykardie oder Elektrolytstörungen. Bei der Anwendung von Cabozantinib ist eine regelmäßige Überwachung mittels EKG und Elektrolytuntersuchungen (Kalzium, Kalium und Magnesium im Serum) zu erwägen.

Biochemische Labortestabweichungen

Cabozantinib wurde mit einem erhöhten Auftreten von Elektrolytstörungen (einschließlich Hypo- und Hyperkalämie, Hypomagnesämie, Hypokalzämie, Hyponaträmie) in Verbindung gebracht. Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Cabozantinib, die biochemischen Parameter zu überwachen und, falls erforderlich, eine geeignete Ersatztherapie nach klinischem Standard einzuleiten. Dosisunterbrechung oder -reduktion bzw. dauerhaftes Absetzen von Cabozantinib sollten bei anhaltenden oder wiederkehrenden signifikanten Abweichungen in Betracht gezogen werden (siehe Tabelle 3-T).

CYP3A4-Induktoren und -Inhibitoren

Cabozantinib ist ein CYP3A4-Substrat. Die gleichzeitige Anwendung von Cabozantinib mit dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol führte zu einem Anstieg des Cabozantinib-Plasmaspiegels. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Cabozantinib mit Substanzen, die starke CYP3A4-Inhibitoren sind. Die gleichzeitige Anwendung von Cabozantinib mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin führte zu einer Abnahme des Cabozantinib-Plasmaspiegels. Deshalb sollte die Langzeitanwendung von starken CYP3A4-Induktoren mit Cabozantinib vermieden werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation von CABOMETYX).

P-Glykoprotein-Substrate

In einem bidirektionalen Assaysystem mit MDCK-MDR1-Zellen erwies sich Cabozantinib als Inhibitor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), aber nicht als Substrat von P-Glykoprotein (P-gp)-Transportaktivitäten.

Daher kann Cabozantinib die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten P-gp-Substraten potenziell erhöhen. Die Patienten sollten deshalb vor der Anwendung eines P-gp-Substrats (wie z. B. Fexofenadin, Aliskiren, Ambrisentan, Dabigatranetexilat, Digoxin, Colchicin, Maraviroc, Posaconazol, Ranolazin, Saxagliptin, Sitagliptin, Talinolol, Tolvaptan) während der Einnahme von Cabozantinib gewarnt werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation von CABOMETYX).

MRP2-Inhibitoren

Die Gabe von MRP2-Inhibitoren kann zu einem Anstieg der Cabozantinib-Plasmakonzentration führen. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von MRP2-Inhibitoren (wie z. B. Cyclosporin, Efavirenz, Emtricitabin) mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation von CABOMETYX).

Warnhinweis bezogen auf sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Effekte anderer Arzneimittel auf Cabozantinib

CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren

Die Gabe des starken CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol (400 mg täglich über 27 Tage) an gesunde Probanden senkte die Cabozantinib-Clearance (um 29 %) und erhöhte die Cabozantinib-Plasmaexposition (AUC) nach einer Einzeldosis um 38 %. Deshalb muss bei der gleichzeitigen Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Grapefruitsaft) vorsichtig vorgegangen werden.

Die Gabe des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin (600 mg täglich über 31 Tage) an gesunde Probanden erhöhte die Cabozantinib-Clearance (4,3-fach) und senkte die Cabozantinib-Exposition im Plasma (AUC) nach Gabe einer Einzeldosis um 77 %. Die Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren (wie z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital oder pflanzlichen Präparaten mit Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) zusammen mit Cabozantinib über einen längeren Zeitraum sollte deshalb vermieden werden.

Arzneistoffe zur Regulierung des Magen-pH-Werts

Die gleichzeitige Anwendung des Protonenpumpenhemmers (PPI) Esomeprazol (40 mg täglich über 6 Tage) mit einer einmaligen Dosis von 100 mg Cabozantinib bei gesunden freiwilligen Probanden führte zu keiner klinisch signifikanten Wirkung auf die Cabozantinib-Plasmaexposition (AUC). Eine Dosisanpassung ist daher nicht angezeigt, wenn Arzneistoffe zur Regulierung des Magen-pH-Werts (wie z. B. PPI, H₂-Rezeptorantagonisten und Antazida) gleichzeitig mit Cabozantinib angewendet werden.

MRP2-Inhibitoren

In-vitro-Daten zeigen, dass Cabozantinib ein Substrat von MRP2 ist. Daher kann die Anwendung von MRP2-Inhibitoren zu einem Anstieg der Cabozantinib-Plasmakonzentrationen führen.

Arzneistoffe zur Bindung von Gallensalzen

Arzneistoffe zur Bindung von Gallensalzen wie Cholestyramin und Cholestagel können zu Wechselwirkungen mit Cabozantinib führen und die Resorption (oder Reabsorption) beeinträchtigen, sodass es möglicherweise zu einer verringerten Exposition kommt (siehe Abschnitt 5.2). Die klinische Bedeutung dieser möglichen Wechselwirkungen ist nicht bekannt.

Effekt von Cabozantinib auf andere Arzneimittel

Die Wirkung von Cabozantinib auf die Pharmakokinetik von kontrazeptiven Steroiden wurde nicht untersucht. Da nicht gewährleistet werden kann, dass die kontrazeptive Wirkung unbeeinflusst bleibt, wird die Anwendung einer zusätzlichen Empfängnisverhütungsmethode, wie beispielsweise einer Barrieremethode, empfohlen.

Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Cabozantinib (siehe Abschnitt 5.2) ist durch Plasmaprotein-Verdrängung eine Wechselwirkung mit Warfarin möglich. Bei dieser Kombination sollten die INR (*International Normalized Ratio*)-Werte kontrolliert werden.

P-Glykoprotein-Substrate

In einem bidirektionalen Assay-System mit MDCK-MDR1-Zellen erwies sich Cabozantinib als Inhibitor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$) aber nicht als Substrat von P-Glykoprotein (P-gp)-Transportaktivitäten. Daher kann Cabozantinib die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten P-gp-Substraten potenziell erhöhen. Die Patienten sollten deshalb zur Vorsicht geraten werden bei der Einnahme eines P-gp-Substrats (wie z. B. Fexofenadin, Aliskiren, Ambrisentan, Dabigatranetexilat, Digoxin, Colchicin, Maraviroc, Posaconazol, Ranolazin, Saxagliptin, Sitagliptin, Talinolol, Tolvaptan) während der Anwendung von Cabozantinib.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie während der Behandlung mit Cabozantinib eine Schwangerschaft vermeiden müssen. Partnerinnen von männlichen Patienten, die mit Cabozantinib behandelt werden, müssen ebenfalls eine Schwangerschaft verhüten. Sowohl männliche als auch weibliche Patienten sowie deren Partner/innen müssen während der Therapie und für mindestens 4 Monate nach Abschluss der Therapie effektive Empfängnisverhütungsmethoden anwenden. Da orale Kontrazeptiva wahrscheinlich nicht ausreichend sicher wirksam sind, sollten sie zusammen mit einer anderen Empfängnisverhütungsmethode, wie beispielsweise einer Barrieremethode, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Es liegen keine Studien über die Anwendung von Cabozantinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Untersuchungen haben embryo-fetale und teratogene Wirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation von CABOMETYX). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. CABOMETYX darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Cabozantinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cabozantinib und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Wegen der potenziellen Gefahr für den Säugling sollten Mütter während der Behandlung mit Cabozantinib und für die Dauer von mindestens 4 Monate nach Abschluss der Therapie nicht stillen.

Fertilität

Über die Auswirkung auf die menschliche Fertilität liegen keine Daten vor. Auf der Grundlage von präklinischen Studienergebnissen ist eine Beeinträchtigung der Fertilität von Mann und Frau durch die Behandlung mit Cabozantinib wahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation von CABOMETYX). Sowohl Männern als auch Frauen sollte eine Beratung empfohlen werden. Vor Beginn der Behandlung ist eine Spermakonservierung in Erwägung zu ziehen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cabozantinib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Cabozantinib ist mit Nebenwirkungen wie Erschöpfung und Schwäche assoziiert. Daher wird beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen zur Vorsicht geraten.

Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung mit Cabozantinib und mögliche Symptome einer Überdosierung sind nicht bekannt.

Im Fall einer vermuteten Überdosierung sollten Cabozantinib ausgesetzt und supportive Maßnahmen eingeleitet werden. Die Stoffwechselfparameter sollten durch klinische Laboruntersuchungen mindestens einmal wöchentlich oder klinisch angemessen kontrolliert werden, um mögliche Hinweise auf Veränderungen beurteilen zu können. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Überdosierung sollten symptomatisch behandelt werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine abweichenden Anforderungen für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen als die zuvor genannten vor.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Cabozantinib (CABOMETYX) ist ein Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Abschnitt 3.4.1: Dosierung und Art der Anwendung). Die Behandlung mit CABOMETYX sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahren ist.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risk-Management-Plan (RMP) zu Cabozantinib (CABOMETYX) enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von CABOMETYX® identifiziert worden sind, und führt die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung auf. Die folgenden Informationen sind dem Bewertungsbericht des CHMP (EMA, 2018) entnommen.

Tabelle 3-U gibt einen Überblick über die wichtigen identifizierten Risiken, wichtigen potentiellen Risiken und wichtigen fehlenden Informationen.

Tabelle 3-U: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Gastrointestinale Perforationen Gastrointestinale und nicht-gastrointestinale Fisteln Thromboembolische Ereignisse Blutungen (Grad ≥ 3) Wundheilungsstörungen Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS) Osteonekrose
Wichtige potentielle Risiken	Nierenversagen Lebertoxizität Embryotoxizität Kanzerogenität
Fehlende Informationen	Keine

Die Routine-Aktivitäten der Pharmakovigilanz bleiben ausreichend, um die Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung zu überwachen.

Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung werden für alle Sicherheitsbedenken beabsichtigt. Dies ist ausreichend zur Minimierung der mit dem Produkt verbundenen Risiken in der vorliegenden Indikation.

Tabelle 3-V gibt einen Überblick über laufende und geplante Studien des Pharmakovigilanzplans nach der Zulassung.

Tabelle 3-V: Laufende und geplante Studien des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung

Studie der Kategorie 3				
Studie/Status	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdatum
Prospective non interventional study of cabozantinib tablets in adults with advanced renal cell carcinoma following prior vascular endothelial growth factor (VEGF)- targeted therapy geplant ¹	<p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> Beschreibung der Struktur von Dosisunterbrechungen, Dosisreduktionen oder Abbruch der Studienmedikation Cabozantinib aufgrund von UEs in der klinischen Praxis der Zweit-, Dritt- oder Folgelinientherapie <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> Beschreibung der Verwendung von Cabozantinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms im klinischen Alltag Erfassung aller behandlungsbedingten nicht-schwerwiegenden und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse Beschreibung der Wirksamkeit von Cabozantinib in der klinischen Praxis in Bezug auf progressionsfreien Überleben und Tumoransprechen Beschreibung der Nutzung von Ressourcen im Gesundheitswesen, die sich durch das Management behandlungsbezogener unerwünschter Ereignisse während der Behandlung ergeben (Hospitalisierung, Operationen, Notaufnahmen, intensivmedizinische Aufenthalte, Begleitmedikationen, Arzt- und Pflegebesuche, ungeplante Laboruntersuchungen) 	Risiko-Nutzen-Abwägung von Cabometyx unter Berücksichtigung der identifizierten und potentiellen Risiken	<ol style="list-style-type: none"> Einreichung des Protokolls beim PRAC Genehmigung durch das PRAC Studienbeginn Studienende Bericht zum Fortschritt Zwischenbericht Finaler Bericht 	<ol style="list-style-type: none"> Eingereicht am 24. April 2017 12. Oktober 2017 Geplant für März 2018 (Einschluss erster Patient)¹ Geplant für Dezember 2020 (Abschluss letzter Patient) Geplant für Dezember 2018 Geplant für Dezember 2019 Geplant für Dezember 2021
1: Die Studie läuft inzwischen. Der erste Patient wurde am 25.04.2018 eingeschlossen				

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen liegen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten vor.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für Abschnitt 3.3 wurden der Fachinformation und dem aktualisierten CHMP-Bewertungsbericht zu Cabozantinib (CABOMETYX®) entnommen (EMA, 2018; Ipsen Pharma GmbH, 2018).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

[1] European Medicines Agency (EMA), 2018. *CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: CABOMETYX. Data on file. Data on file.*

[2] Ipsen Pharma GmbH, 2018. *Fachinformation CABOMETYX™ 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Stand November 2018).* Verfügbar unter:
<https://www.fachinfo.de/suche/fi/021250>, abgerufen am: 19.11.2018.