

IQWiG-Berichte – Nr. 771

Cabozantinib (hepatozelluläres Karzinom) – 2. Addendum zum Auftrag A18-85

Addendum

Auftrag: G19-11
Version: 1.0
Stand: 16.05.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Cabozantinib (Hepatozelluläres Karzinom) – 2. Addendum zum Auftrag A18-85

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

24.04.2019

Interne Auftragsnummer:

G19-11

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Judith Gibbert
- Dominik Schierbaum
- Sarah Mostardt

Schlagwörter: Cabozantinib, Karzinom – Hepatozelluläres, Epidemiologie

Keywords: Cabozantinib, Carcinoma – Hepatocellular, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	2
2.1 Zusätzliche Unterlagen	2
2.2 Zusammenfassung.....	7
3 Literatur	8

Tabellenverzeichnis**Seite**

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	7
---	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Klassifikationssystem	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HCC	hepatozelluläres Karzinom
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TAE	transarterielle Embolisation

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.04.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-85 (Cabozantinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) beauftragt.

Cabozantinib wird unter anderem als Monotherapie zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, angewendet [2]. Auf dieses Anwendungsgebiet bezieht sich das vorliegende Addendum.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Cabozantinib wurden vom Stellungnehmer Lilly Deutschland GmbH mit seiner Stellungnahme vom 04.03.2019 [3] zusätzliche Ausführungen zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an den G-BA übermittelt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren zusätzlich vorgelegten Quelle [4] mit Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beauftragt. Dabei soll beurteilt werden, ob diese eine präzisere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation gegenüber den Angaben im Dossier darstellt.

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

2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Im Dossier des pU sind Angaben zur Anzahl der Erwachsenen mit HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden, enthalten [5]. Der G-BA geht für diese Patientinnen und Patienten davon aus, dass sowohl eine kurative Behandlung entsprechend der Barcelona-Clinic-Liver-Cancer(BCLC)-Stadien 0 und A als auch eine lokoregionäre Therapie im BCLC-Stadium B, insbesondere eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder transarterielle Embolisation (TAE), nicht (mehr) infrage kommt.

Der pU operationalisierte in seinem Dossier die Zielpopulation als Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B und C mit Child-Pugh-Stadium A oder Child-Pugh-Stadium B, für die eine systemische Therapie infrage kommt. Auf Basis dieser Operationalisierung berechnete der pU mithilfe von Angaben aus der Literatur eine Anzahl von 1281 bis 4901 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [5].

In der Dossierbewertung wurden diese Angaben des pU als Unterschätzung bewertet. Dies war vor allem auf die alleinige Verwendung der Inzidenz bzw. der Summe aus Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz als Ausgangsbasis der Herleitung für die Berechnung der Patientenpopulation mit erhaltener Vortherapie zurückzuführen. Patientinnen und Patienten, die in den Vorjahren neu erkrankt sind, wurden mit diesem Vorgehen für die Berechnung der Untergrenze vollständig und für die Berechnung der Obergrenze teilweise vernachlässigt [1].

2.1 Zusätzliche Unterlagen

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme zum Nutzenbewertungsverfahren von Cabozantinib reichte der Stellungnehmer Lilly Deutschland GmbH eine Publikation ein, die eine Berechnung von Patientenzahlen enthält. Diese Publikation von Clouth et al. aus dem Jahr 2018 basiert auf einer vom Stellungnehmer beauftragten GKV-Routinedatenanalyse [4]. Die Autorinnen und Autoren kommen darin zu dem Ergebnis, dass in Deutschland jährlich für 893 bis 1390 Patientinnen und Patienten in der GKV mit HCC nach Behandlung mit Sorafenib eine weitere systemische Therapie infrage kommt. Der Stellungnehmer weist darauf hin, dass die im Dossier enthaltene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation daher nicht unterschätzt sei.

Beschreibung des Vorgehens

Für die Ausgangsbasis wählen Clouth et al. 2 verschiedene Ansätze:

Für den 1. Ansatz wählen sie die Inzidenz des Leberkarzinoms für das Jahr 2013 plus die geschätzte 10-Jahres-Prävalenz des Jahres 2012 basierend auf Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) [6,7]. Auf diese Weise ermitteln die Autorinnen und Autoren eine Anzahl von 22 268 Patientinnen und Patienten mit Leberkarzinom. Anschließend ermitteln Clouth et al. den Anteil der Patientinnen und Patienten mit HCC (66 % bis 80 %) aus 2 verschiedenen Quellen. Die Untergrenze bestimmen sie anhand einer gemeinsamen Veröffentlichung des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. aus dem Jahr 2015 [7].

Die Obergrenze entnehmen sie einer Übersichtsarbeit von Marquardt et al. aus dem Jahr 2015 [8]. Laut den Autorinnen und Autoren ergibt sich demnach eine Anzahl von 14 697 bis 17 814 Patientinnen und Patienten mit HCC auf Basis der Angaben des RKI.

Für den 2. Ansatz stützen sich Clouth et al. auf die Ergebnisse einer GKV-Routinedatenanalyse. Die Datenbasis bildet eine Datenbank mehrerer Betriebskrankenkassen. In den Betrachtungsjahren 2012 bis 2014 umfasst diese jeweils eine Stichprobe von > 3 Millionen gesetzlich Versicherten in Deutschland. Die Autorinnen und Autoren geben für die analysierte Versichertenpopulation an, dass diese hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung repräsentativ für die GKV in Deutschland sei und verweisen in diesem Zusammenhang auf einen Anhang der Publikation Clouth et al. [4]. Für die Schätzung der rohen Prävalenzrate des HCC gehen die Autorinnen und Autoren wie folgt vor:

a) Basispopulation für das Jahr 2013

Die Autorinnen und Autoren weisen für das Jahr 2013 eine Basispopulation für die Routinedatenanalyse von 3 344 257 GKV-Versicherten aus.

b) Patientinnen und Patienten mit HCC

Zur Identifikation der Patientinnen und Patienten mit HCC verwenden die Autorinnen und Autoren den Diagnosecode C22.0 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Sie berücksichtigen dabei sowohl stationäre C22.0-Haupt- und Nebendiagnosen als auch ambulante „gesicherte“ oder „Zustand nach“ C22.0-Diagnosen. Patientinnen und Patienten < 18 Jahre im Betrachtungsjahr 2013 und Versicherte, die eine Lebertransplantation im gesamten Beobachtungszeitraum von 2008 bis 2014 erhalten haben, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Für die Prävalenz weisen Clouth et al. eine Anzahl von 769 Patientinnen und Patienten (22,99 pro 100 000 Versicherte) mit Diagnosecode C22.0 innerhalb der GKV-Routinedatenanalyse für das Betrachtungsjahr 2013 aus. Die Autorinnen und Autoren geben an, dass sie mithilfe einer alters- und geschlechtsspezifischen Extrapolation eine rohe Prävalenzrate von 23,89 Patientinnen und Patienten mit HCC pro 100 000 Versicherte bezogen auf die gesamte GKV-Population in Deutschland ermitteln.

Ausgehend von einer Gesamt-GKV-Population zum 01.07.2013 von 69 854 922 Versicherten berechnen die Autorinnen und Autoren für den 2. Ansatz eine Anzahl von 16 685 Patientinnen und Patienten mit HCC als Ausgangsbasis.

Anschließend grenzen Clouth et al. die Anzahl der Patientinnen und Patienten auf die Zielpopulation der GKV ein:

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden und für die eine weitere systemische Therapie infrage kommt

Für die Gewinnung dieses Anteilswerts ziehen die Autorinnen und Autoren die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse am Beispiel des Beobachtungsjahres 2013 heran. Für die Eingrenzung der Stichprobe gehen sie dabei wie folgt vor:

a) Patientinnen und Patienten mit HCC und mindestens 1 Verschreibung mit Sorafenib

Die Autorinnen und Autoren beschreiben, dass mindestens 1 dokumentierte Verschreibung mit Sorafenib zwischen 2008 und 2014 vorliegen muss. Die Verschreibungen werden im ambulanten Bereich anhand des Codes L01XE05 des Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystems (ATC-Klassifikationssystem) und im stationären Bereich anhand des Codes 6-003.b des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) identifiziert. Für diesen Schritt weisen die Autorinnen und Autoren 146 Patientinnen und Patienten mit HCC und mindestens 1 Verschreibung mit Sorafenib für das Bezugsjahr 2013 innerhalb der GKV-Routinedatenanalyse aus. Dies entspricht 18,99 % der Patientengruppe mit HCC innerhalb der GKV-Routinedatenanalyse.

b) Patientinnen und Patienten mit HCC und mindestens 1 Verschreibung mit Sorafenib, für die eine weitere systemische Therapie infrage kommt

Die Autorinnen und Autoren operationalisieren die Patientengruppe, für die eine weitere systemische Therapie infrage kommt, als Patientinnen und Patienten, die nach Therapieende mit Sorafenib noch leben. Die empfohlene Dosierung von Sorafenib beträgt gemäß Fachinformation 400 mg (2 Tabletten à 200 mg) 2-mal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 800 mg) [9]. Die Packungsgröße umfasst 112 Filmtabletten à 200 mg und ist damit über einen Zeitraum von mindestens 28 Tagen verwendbar. Darüber hinaus wird in der Fachinformation darauf hingewiesen, dass das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Sorafenib oder eine Dosisreduktion auf 2 Tabletten à 200 mg Sorafenib 1-mal täglich notwendig machen kann [9]. Für die Definition des Therapieendes stützen sich die Autorinnen und Autoren daher auf folgende Annahmen für die letzte(n) Verordnung(en): für 1 einzelne Verordnung oder für 2 Verordnungen innerhalb einer Zeitspanne von ≤ 28 Tagen kann von einer vollen Dosis ausgegangen werden, für Verordnungen mit einem Zeitabstand von > 28 Tagen bis ≤ 56 Tagen wird von einer reduzierten Dosis ausgegangen und ab einer Zeitspanne von > 56 Tagen seit der letzten Verordnung gehen die Autorinnen und Autoren von einem Therapieende bei Sorafenib aus.

Clouth et al. ermitteln für diesen Rechenschritt Patientinnen und Patienten mit HCC und mindestens 1 Verordnung mit Sorafenib sowie einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 56 Tagen nach der letzten Sorafenib-Verordnung. Für das Jahr 2013 identifizieren die Autorinnen und Autoren 54 Patientinnen und Patienten innerhalb der GKV-Routinedatenanalyse, die diese Kriterien erfüllen. Gemessen an der Patientengruppe mit HCC berechnen sie darüber einen Anteil von 7,02 % der Patientinnen und Patienten mit HCC innerhalb der GKV-

Routinedatenanalyse, für die nach einer Therapie mit Sorafenib eine weitere systemische Therapie infrage kommt. Dies entspricht ca. 37 % der Patientengruppe, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden. Zusätzlich weisen sie unter Bezugnahme der Betrachtungsjahre 2012 bis 2014 das 95 %-Konfidenzintervall von 7,02 % bis 8,33 % aus.

Clouth et al. übertragen das Konfidenzintervall von 7,02 % bis 8,33 % auf die ermittelte Anzahl der Patientengruppe mit HCC der Ausgangsbasis. Für den 1. Ansatz (RKI) berechnen sie 1032 bis 1484 Patientinnen und Patienten mit HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden und für die eine weitere systemische Therapie infrage kommt. Für den 2. Ansatz bestimmen die Autorinnen und Autoren 1171 bis 1390 Patientinnen und Patienten mit HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden und für die eine weitere systemische Therapie infrage kommt.

Schritt 2) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Für den 1. Ansatz (RKI) ergeben sich unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 86,5 % 893 bis 1284 Patientinnen und Patienten. Für den 2. Ansatz (GKV-Routinedaten), der sich bereits auf die GKV-Population bezieht, geben die Autorinnen und Autoren 1171 bis 1390 Patientinnen und Patienten an. Insgesamt weisen sie auf dieser Basis eine Spanne von 893 bis 1390 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

Bewertung

Das Vorgehen in der vom Stellungnehmer eingereichten Publikation ist rechnerisch nachvollziehbar. Folgende methodische Aspekte sind bei der Herleitung der Zielpopulation jedoch kritisch zu sehen:

Zur Ausgangsbasis (1. Ansatz: RKI)

Die Autorinnen und Autoren der GKV-Routinedaten-Analyse setzen als Ausgangsbasis die Summe aus der Inzidenz des Jahres 2013 sowie der geschätzten 10-Jahres-Prävalenz des Jahres 2012 an. Im Hinblick auf die nachfolgenden Rechenschritte ist dies aufgrund der weit gefassten Einschlusskriterien (jeweils 1 stationäre oder 1 ambulante „gesicherte“ bzw. „Zustand nach“ C22.0-Diagnose) in der GKV-Routinedatenanalyse weitestgehend plausibel. Es ist jedoch anzumerken, dass die Autorinnen und Autoren keine Extrapolation der Patientenzahlen auf das aktuelle Betrachtungsjahr vorgenommen haben. Gemäß den Angaben des RKI [10] kann in diesem Zeitraum von einem Anstieg der Neuerkrankungen ausgegangen werden. Somit ist für die Ausgangsbasis von einer Unterschätzung auszugehen.

Die von den Autorinnen und Autoren verwendete Übersichtsarbeit von Marquardt et al. aus dem Jahr 2015 [8] ist mit Unsicherheit behaftet, da der Referenz nicht zu entnehmen ist, wie dieser Anteilswert (80 %) ermittelt wurde.

Zur Ausgangsbasis (2. Ansatz: GKV-Routinedaten) und Schritt 1)

Die Autorinnen und Autoren stützen sich für die Kalkulation der Ausgangsbasis und den nachfolgenden Rechenschritt auf die Ergebnisse einer Analyse von Daten mehrerer Betriebskrankenkassen. Trotz einer laut Autorinnen und Autoren repräsentativen Alters- und

Geschlechtsverteilung dieses Datensatzes, lässt sich die Repräsentativität der Stichprobe für die gesamte GKV-Population beispielsweise hinsichtlich der Morbiditätsstruktur nicht abschließend bewerten. Zudem ist anzumerken, dass die alters- und geschlechtsspezifische Extrapolation in der Ausgangsbasis des 2. Ansatzes nicht bis ins Detail nachvollziehbar ist. Zudem ist anzumerken, dass die Autorinnen und Autoren auch für den 2. Ansatz der Ausgangsbasis keine Extrapolation der Patientenzahlen auf das aktuelle Betrachtungsjahr vorgenommen haben.

Zu Schritt 1a)

Die verwendete Operationalisierung der Patientengruppe, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurde, unterscheidet sich in der GKV-Routinedatenanalyse [4] vom Vorgehen des pU im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens A18-85 [1]. Dies führt im Vergleich zu deutlich abweichenden Anteilswerten in den Herleitungen. So wurde in Clouth et al. die Patientengruppe ermittelt, die tatsächlich eine Therapie mit Sorafenib erhalten hat (18,99 % der Patientinnen und Patienten mit HCC). In der zuvor eingereichten Herleitung des pU wurde hingegen die Patientengruppe bestimmt, für die eine Therapie mit Sorafenib infrage kommt (ca. 45 % bis 52 % der Patientinnen und Patienten mit HCC). Diese setzte sich aus Patientinnen und Patienten im BCLC-Stadium B und C mit Child-Pugh-Stadium A oder Child-Pugh-Stadium B zusammen, für die eine TACE oder TAE nicht (mehr) infrage kommt.

Die eingereichte GKV-Routinedatenanalyse deutet jedoch darauf hin, dass nur ein Teil der Patientinnen und Patienten, die gemäß den Angaben des pU im Dossier [5] für eine Therapie mit Sorafenib infrage kommen, tatsächlich eine Therapie mit Sorafenib erhalten. Dieser Aspekt ist in der Herleitung des pU im Dossier zum Projekt A18-85 nicht enthalten.

Zu Schritt 1b)

Der in der Publikation von Clouth et al. ausgewiesene Anteil an Patientinnen und Patienten, für die eine weitere systemische Therapie infrage kommt, ist tendenziell unterschätzt. Dies ist zum einen auf die von den Autorinnen und Autoren erwähnte Alternativlosigkeit weiterer Therapieoptionen im vorliegenden Krankheitsstadium zurückzuführen. Diese Alternativlosigkeit kann u. a. dazu führen, dass eine Sorafenib-Therapie weiter fortgeführt wird, obwohl schwere unerwünschte Ereignisse vorliegen. Zum anderen kann die von den Autorinnen und Autoren verwendete Operationalisierung des Therapieendes ab einer Beobachtungsspanne von > 56 Tagen nach der letzten Sorafenib-Verordnung zu einem geringeren Anteil führen, da es unklar ist, ob tatsächlich alle Patientinnen und Patienten mit einer Beobachtungszeit von 29 bis 56 Tagen ausschließlich einer Dosisreduktion unterliegen.

Gesamtbewertung

Für die im Rahmen der Stellungnahme vorgelegte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (893 bis 1390) ist tendenziell von einer Unterschätzung auszugehen. Diese basiert sowohl auf einer zu niedrig angesetzten Ausgangsbasis der an einem HCC erkrankten Personen als auch auf einem tendenziell unterschätzten Anteilswert der Patientinnen

und Patienten, für die nach einer Verordnung mit Sorafenib eine weitere systemische Therapie infrage kommt.

Die Diskrepanz im Vergleich zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation entsprechend den Ausführungen im Dossier (1281 bis 4901) [5] ist insbesondere auf die unterschiedliche Operationalisierung einer Vorbehandlung mit Sorafenib zurückzuführen. Auf Basis der Angaben des pU lag für die ausgewiesene Größe der GKV-Zielpopulation aufgrund einer zu geringen Ausgangsbasis eine Unterschätzung vor [1]. Auf Basis der Angaben aus dem Stellungnahmeverfahren kann jedoch zusätzlich von einem geringeren Anteil der Patientinnen und Patienten ausgegangen werden, die zuvor eine Therapie mit Sorafenib erhalten haben. Für die vom pU berechnete Anzahl (1281 bis 4901) ergeben sich dadurch gegenläufige Effekte.

Insgesamt kann daher unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A18-85 [1] und unter Hinzuziehung der Informationen der GKV-Routinedatenanalyse [4] davon ausgegangen werden, dass sich die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Dossier (1281 bis 4901) zwar in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung befindet, jedoch mit Unsicherheit versehen ist.

2.2 Zusammenfassung

Die folgende Tabelle 1 zeigt die zusammenfassende Bewertung zur vom Stellungnehmer geschätzten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A18-85 [1] und des vorliegenden Addendums.

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Cabozantinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit HCC, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden	893 bis 1390	Für die im Rahmen der Stellungnahme vorgelegte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (893 bis 1390) ist tendenziell von einer Unterschätzung auszugehen.
a: Angabe des Stellungnehmers Lilly Deutschland GmbH GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HCC: hepatozelluläres Karzinom			

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

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cabozantinib (hepatozelluläres Karzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-85 [online]. 13.03.2019 [Zugriff: 21.03.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 739). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-85_Cabozantinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Ipsen Pharma. CABOMETYX 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 02.05.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Lilly Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 739: Cabozantinib (hepatozelluläres Karzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-85. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/422/#tab/beschluesse> im Dokument zusammenfassende Dokumentation].
4. Clouth J, Liepa AM, Moeser G, Friedel H, Bernzen M, Trojan J et al. Hepatocellular carcinoma after prior sorafenib treatment: incidence, healthcare utilisation and costs from German statutory health insurance claims data. Health Econ Rev 2018; 8(1): 18.
5. Ipsen Pharma. Cabozantinib-L-malat (CABOMETYX): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 10.12.2018 [Zugriff: 20.03.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/422/#dossier>.
6. Robert Koch-Institut (Ed). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: RKI; 2016. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile.
7. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: RKI; 2015. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_10.pdf?__blob=publicationFile.
8. Marquardt JU, Andersen JB, Thorgeirsson SS. Functional and genetic deconstruction of the cellular origin in liver cancer. Nat Rev Cancer 2015; 15(11): 653-667.
9. Bayer. Nexavar 200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2018 [Zugriff: 02.05.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2_cid298?__blob=publicationFile.