

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabozantinib-L-malat (Cabometyx[®])

Ipsen Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 24.05.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Histologische Formen des Schilddrüsenkarzinoms und prozentuale Verteilung.....	17

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
c-MET	Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
CTCAE	Common Terminology Criteria Adverse Events
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom
EBRT	Externe Strahlentherapie (external beam radiotherapy)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCC	Leberzellkarzinom
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie (intensity-modulated radiotherapy)
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
MTKI	Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor
NIS	Natrium/Jodid-Symporters
OITT	Objektive Ansprechrate-Intention to treat
ORR	Objektive Ansprechrate
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom
PZN	Pharmazentralnummer
RAI	Radiojod
RCC	Nierenzellkarzinom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
RET	Rearranged during Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor, Knoten, Metastasen (tumor, nodes, metastases)
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
UICC	Union for International Cancer Control
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor (vascular endothelial growth factor receptor)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Ipsen Pharma GmbH
Anschrift:	Einsteinstr. 174 81677 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Ipsen Pharma
Anschrift:	65 quai Georges Gorse 92100 Boulogne-Billancourt Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cabozantinib-L-malat
Handelsname:	CABOMETYX®
ATC-Code:	L01EX07
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41346
Pharmazentralnummer (PZN)	12358008, 12358020, 12358037
ICD-10-GM-Code	C73
Alpha-ID	I66608 (Adenokarzinom der Hürthle-Zellen), I20617 (Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom), I110009 (Angiosarkom der Schilddrüse), I20619 (Bösartige Neubildung der Schilddrüse), I104536 (Bösartige Neubildung der Thyreoidea), I103080 (Bösartige Neubildung des Ductus thyreoglossus), I94177 (Bösartiger Hürthle-Zell-Tumor), I76662 (Bösartiger Kropf), I74335 (C-Zell-Karzinom), I127458 (Familiäres follikuläres Schilddrüsenkarzinom), I130485 (Familiäres nicht-medulläres Schilddrüsenkarzinom), I127457 (Familiäres papilläres Schilddrüsenkarzinom), I130662 (Familiäres papilläres Schilddrüsenkarzinom mit papillärem Nierenzellkarzinom), I90969 (Follikuläre Variante des papillären Adenokarzinoms), I95366 (Follikuläre Variante des papillären Karzinoms), I67027 (Follikuläres Adenokarzinom der Schilddrüse), I90968 (Follikuläres Adenokarzinom vom gut differenzierten Typ), I90963 (Follikuläres Adenokarzi-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	nom vom mäßig differenzierten Typ), I90962 (Follikuläres Adenokarzinom vom trabekulären Typ), I74256 (Follikuläres Karzinom der Schilddrüse), I95356 (Follikuläres Karzinom vom gut differenzierten Typ), I95433 (Follikuläres Karzinom vom mäßig differenzierten Typ), I95417 (Follikuläres Karzinom vom trabekulären Typ), I90976 (Gemischt papilläres und follikuläres Adenokarzinom), I95418 (Gemischt papilläres und follikuläres Karzinom), I78097 (Graham-Tumor), I72509 (Hürthle-Zell-Karzinom), I18559 (Langhans-Struma), I81570 (Maligne Struma), I78096 (Nichtabgekapselter sklerosierender Tumor der Schilddrüse), I20622 (Papilläres Schilddrüsenkarzinom), I74673 (Parafollikuläres Karzinom der Schilddrüse), I20616 (Schilddrüsenkarzinom), I20623 (Schilddrüsenkrebs), I20621 (Schilddrüsenmalignom), I112023 (SD-Karzinom), I109444 (Sklerosierendes nichtabgekapseltes Adenokarzinom der Schilddrüse), I20620 (Struma maligna), I31548 (Wuchernde Langhans-Struma), I20618 (Follikuläres Schilddrüsenkarzinom), I66607 (Sklerosierendes nichtabgekapseltes Adenokarzinom)
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
CABOMETRYX ist als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC) indiziert, die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist.	29. 04.2022	E
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
CABOMETRYX ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1).	26.03.2021
CABOMETRYX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.	12.11.2018
<p>CABOMETRYX ist als Monotherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (RCC) indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko (siehe Abschnitt 5.1) - bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) (siehe Abschnitt 5.1). 	<p>08.05.2018</p> <p>09.09.2016</p>
Cabozantinib ist in anderer Darreichungsform und Wirkstärke ¹ und somit als Arzneimittel nicht austauschbar unter dem Handelsnamen COMETRIQ [®] am 21. März 2014 im zentralen Verfahren bei der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen worden (bedingte Zulassung). Die entsprechende Indikation lautet: „Cometriq ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.“	21.03.2014
<p>EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); HCC: Leberzellkarzinom; RCC: Nierenzellkarzinom</p> <p>1: Im Fertigarzneimittel COMETRIQ[®] wird Cabozantinib (Cabozantinib [(2S)-2-hydroxybutandioat]) als Hartkapsel in den Wirkstärken 20 mg und 80 mg dargereicht, während CABOMETRYX[®] (Cabozantinib-L-malat) als Filmtablette in den Wirkstärken 20, 40 und 60 mg vermarktet wird. In der Studie XL184-010 konnte keine Bioäquivalenz zwischen Cabozantinib Tabletten (CABOMETRYX[®]) und Cabozantinib Kapseln (COMETRIQ[®]) gezeigt werden. Aufgrund dieser Studienergebnisse kam man in Beratungsgesprächen mit der europäischen Zulassungsbehörde zu dem Schluss, dass für die Formulierungen als Kapsel bzw. als Tablette getrennte Zulassungsverfahren durchzuführen sind und diese auch unter verschiedenen Handelsnamen vermarktet werden sollen.</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> - Sorafenib, - Lenvatinib und - Best-Supportive-Care, unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p> <p>DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RAI: Radiojod</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 11. November 2021 stattgefunden (Beratungsanforderung 2021-B-263). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 10. Januar 2022 niedergelegt. Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für Cabozantinib bestimmt:

- E1. Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom (DTC), refraktär gegenüber Radiojod (RAI) oder dafür nicht in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Frage kommen, Progression während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie: Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Sorafenib,
- Lenvatinib und
- Best-Supportive-Care, unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes

E2. Jugendliche ab 12 Jahren mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom (DTC), refraktär gegenüber Radiojod (RAI) oder dafür nicht in Frage kommen, Progression während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie: Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes

Da Cabozantinib für jugendliche Patienten ab 12 Jahren nicht zugelassen ist, wird im Folgenden nur die Festlegung des G-BA für erwachsene Patienten betrachtet.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Gemäß dem am 11. November 2021 stattgefundenen Beratungsgespräch hat der G-BA für Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-Care, unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patienten festgelegt. Für die Patientenpopulation liegt keine Evidenz für den Vergleich von Cabozantinib gegen die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie vor, weshalb kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; RAI: Radiojod		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Gemäß dem am 11. November 2021 stattgefundenen Beratungsgespräch hat der G-BA für Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-Care, unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes als zVT bei erwachsenen Patienten festgelegt. Für die Patientenpopulation liegt keine Evidenz für den Vergleich von Cabozantinib gegenüber der vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie vor, weshalb kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Schilddrüse stellt eine lebenswichtige Hormondrüse dar, die bei der Regulation zahlreicher Körperfunktionen wie dem Energiestoffwechsel, Wachstum und der Körpertemperatur eine zentrale Rolle einnimmt. Eine Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) kann zu Nervosität und Herzrasen, Gewichtsverlust und Hitzewallungen führen, eine Unterfunktion (Hypothyreose) zu einem verlangsamten Stoffwechsel, was mit einer allgemeinen Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Gewichtszunahme oder Kälteempfinden einhergeht. Die Schilddrüse befindet sich im Hals unterhalb des Kehlkopfes vor der Luftröhre.

Das Schilddrüsenkarzinom ist ein bösartiger Tumor der Schilddrüse. Es gilt als eine seltene Tumorerkrankung; im Jahr 2018 erkrankten laut Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) 6.200 Personen neu an Schilddrüsenkrebs. Jedoch gibt es deutliche Geschlechtsunterschiede: Frauen zeigten im selben Jahr mit ca. 9,1 Neuerkrankungen je 100.000 Personen eine mehr als doppelt so hohe Inzidenz als Männer mit ca. 3,9 Neuerkrankungen je 100.000 Personen. Bisher ist unklar, weshalb es zu solch großen Geschlechtsabhängigkeiten kommt. Das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2018 betrug 51 Jahre bei Frauen bzw. 56 Jahre bei Männern.

Schilddrüsenkarzinome werden anhand des Ursprungsgewebes unterschieden (Abbildung 1-1). Die am häufigsten auftretenden Formen des Schilddrüsenkarzinoms sind die differenzierten Schilddrüsenkarzinome (DTC), welche von den Schilddrüsenhormon-produzierenden Follikel-epithelzellen (Thyreozyten) ausgehen. Hierzu zählen das papilläre Schilddrüsenkarzinom (PTC) und das follikuläre Schilddrüsenkarzinom (FTC). Weitere Formen sind das gering differenzierte und das anaplastische Schilddrüsenkarzinom, sowie das medulläre Schilddrüsenkarzinom, welches von den Kalzitinin-produzierenden parafollikulären Zellen (C-Zellen) der Schilddrüse ausgeht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

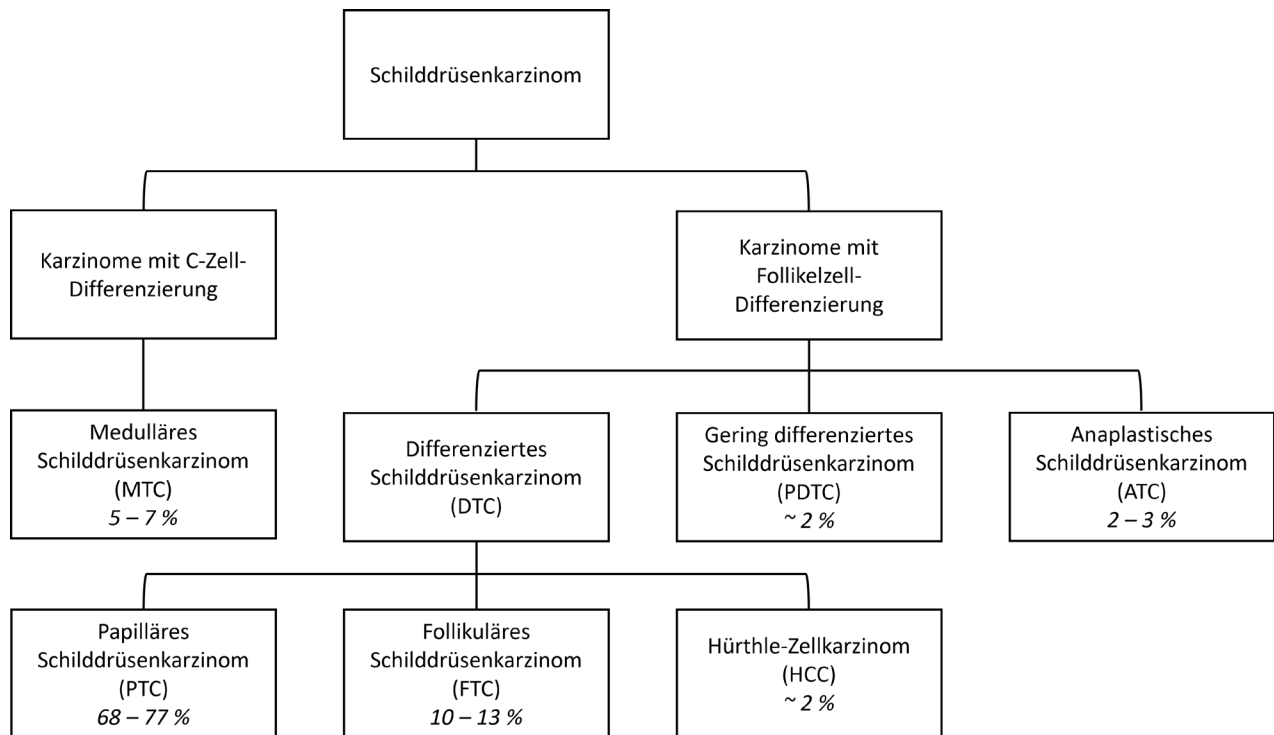


Abbildung 1-1: Histologische Formen des Schilddrüsenkarzinoms und prozentuale Verteilung

Entsprechend des neuen Anwendungsgebiets von Cabozantinib beschränkt sich die weitere Beschreibung der Erkrankung und Zielpopulation auf das DTC. Andere Formen des Schilddrüsenkarzinoms, wie das medulläre, gering differenzierte oder anaplastische Karzinom, werden nicht berücksichtigt.

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom

Risikofaktoren

Die Ursachen für die Entstehung des Schilddrüsenkrebs sind bisher nicht eindeutig geklärt, es gibt jedoch Faktoren, die das Risiko für Schilddrüsenkrebs erhöhen. Ionisierende Strahlung aus der Umwelt, vor allem durch Strahlenaussetzung im Kindesalter, spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Schilddrüsenkrebs. Personen, die im Kindes- und Jugendalter Röntgenbestrahlungen oder andere Strahlentherapien im Halsbereich erhalten haben, bilden eine Risikogruppe für Schilddrüsenkrebs. Auch hohe Strahlenbelastung durch radioaktives Jod fördert das Erkrankungsrisiko, wie die Folgen von Reaktorunfällen belegen. Nach der Strahlenaussetzung kann sich nach durchschnittlich 5 bis 15 Jahren ein Schilddrüsenkarzinom bilden, wobei das Risiko für Kinder bis zu 25 mal höher ist als für Erwachsene. Bei der Entstehung des PTC wird auch eine genetische Komponente vermutet. Das Risiko gilt jedoch erst bei drei oder mehr betroffenen Familienmitgliedern als signifikant erhöht. Genetische Erkrankungen wie familiäre adenomatöse Polyposis, Cowden-Syndrom oder Carney-Komplex können ebenfalls zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko beitragen. Für die Entstehung des FTC gilt Jodmangel gilt als eine Hauptursache. Personen, die unter einem durch Jodmangel entstandenen Schilddrüsenkropf leiden, gelten als besonders gefährdete Gruppe. Auch die mit Jodmangel assoziierte erhöhte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ausschüttung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) wurde mit einem erhöhten Krebsrisiko in Verbindung gebracht.

Krankheitsverlauf

In den letzten 20 Jahren wurde weltweit ein erheblicher Anstieg der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms registriert, überwiegend bei Personen ab 60 Jahren. Im Zusammenspiel mit einer gleichbleibenden oder teils rückläufigen Sterberate im selben Zeitraum nimmt folglich auch die Prävalenz zu. Der Anstieg geht fast ausschließlich von einer vermehrten Diagnostizierung von PTC in einem frühen Stadium aus, welche wiederum vor allem auf verbesserte Untersuchungsmethoden und den gestiegenen Einsatz bildgebender Verfahren zurückgeführt wird.

Das PTC wird meist zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr diagnostiziert, kann jedoch bereits im Kindesalter auftreten. Für Erwachsene wird geschätzt, dass das PTC ca. 77 % (bei Frauen) bzw. 68 % (bei Männern) an den bösartigen Neubildungen der Schilddrüse in Deutschland ausmacht. PTC wachsen relativ langsam und bleiben anfänglich auf die Schilddrüse beschränkt; mitunter bilden sich mehrere Tumorherde in einem oder beiden Schilddrüsenlappen. Die Metastasierung erfolgt zunächst lymphogen in die umgebenen Lymphknoten. Fernmetastasen treten im Allgemeinen erst spät auf.

Im Gegensatz zum PTC tritt das FTC vor allem um das 50. Lebensjahr auf. In Deutschland liegt der Anteil des FTC an den bösartigen Neubildungen der Schilddrüse bei ca. 10 % für Frauen bzw. 13 % für Männer. Anders als beim PTC blieb die weltweite jährliche Inzidenz und Prävalenz bisher relativ konstant. FTC bilden oft nur einzelne Knoten und neigen eher zu hämatogenen Fernmetastasen in Lunge oder Knochen als zu lokalen Lymphknotenmetastasen.

Radiojod-refraktäres DTC

Die Prognose für DTC ist, sofern keine Metastasen vorliegen, im Allgemeinen gut. Die relativen 10-Jahres-Überlebensraten liegen bei ca. 94 % für Frauen bzw. 88 % für Männer. Dies ist vor Allem auf die meist frühzeitige Erkennung sowie die gute Behandelbarkeit des DTC mit Radiojodtherapie zurückzuführen. Eine Radiojodtherapie kommt üblicherweise nach der initialen operativen Entfernung des Schilddrüsengewebes zum Einsatz. Sie baut auf die erhaltene Fähigkeit der Karzinomzellen zur Aufnahme und Speicherung von Jod auf, mittels derer Tumorgewebe gezielt zerstört werden kann. Sofern die Fähigkeit, Radiojod (RAI) aufzunehmen, erhalten ist, können selbst für DTC mit Fernmetastasen eine Remission und 10-Jahres-Überlebensraten von ca. 56 % erreicht werden. Die Überlebensrate sinkt jedoch drastisch auf nur ca. 8 bis 15 % für Karzinome, die diese Fähigkeit nicht bzw. verloren haben und somit einer Radiojodtherapie gegenüber resistent sind.

RAI-Refraktorität entsteht im Zusammenhang mit der Beeinträchtigung der Funktion des Natrium/Jodid-Symporters (NIS) als Folge der Entdifferenzierung der Schilddrüse. NIS fördert die Anhäufung von Jod in den Follikelzellen der Schilddrüse. RAI-Therapie setzt an dieser Stelle an: RAI dringt über NIS in die Zelle ein und strahlt dort Beta-Partikel aus, die die Follikelzelle zerstört. Kommt es jedoch zu einem Funktionsverlust von NIS, meist hervorgerufen durch Punktmutationen oder chromosomale Translokationen, wird das Karzinom resistent gegenüber RAI.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es existiert derzeit keine einheitliche Definition des RAI-refraktären Tumors. In die Gruppe der RAI-refraktären DTC-Patienten zählen zum Einen Patienten, deren Metastasen bereits bei der Erstbehandlung keine RAI-Aufnahme zeigen oder nach initialer RAI-Aufnahme bei nachfolgenden Behandlungen diese Fähigkeit verlieren. Zum Anderen fallen in diese Gruppe auch Patienten, deren Krankheit trotz erheblicher RAI-Aufnahme in einigen oder allen Metastasen weiter fortschreitet.

Ungefähr zwei Drittel der Patienten mit fortgeschrittenem DTC werden im Laufe ihres Lebens mit einem RAI-refraktären Karzinom diagnostiziert. Die verbleibende Lebenszeit dieser Patienten beträgt ca. 3 bis 5 Jahre.

Klassifizierung und Stadieneinteilung des DTC

Die Klassifizierung des Schilddrüsenkarzinoms erfolgt nach der 8. Auflage des Tumor, Knoten, Metastasen (TNM)-System der Union for International Cancer Control (UICC), welches Karzinome anhand der Größe des Primärtumors („Tumor“), der Beteiligung der Lymphknoten („Nodes“) sowie dem Vorhandensein von Fernmetastasen („Metastases“) in verschiedene Klassen unterteilt (siehe Tabelle 1-A).

Tabelle 1-A: TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome

<p>Primärtumor</p> <p>TX: Primärtumor kann nicht beurteilt werden T0: Kein Hinweis auf einen Primärtumor T1a: Tumor ≤ 1 cm in der größten Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse T1b: Tumor > 1 cm bis ≤2 cm in der größten Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse T2: Tumor > 2 cm bis ≤4 cm in der größten Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse T3a: Tumor > 4 cm in der größten Ausdehnung, begrenzt auf die Schilddrüse T3b: Tumor beliebiger Größe mit extrathyreoidaler Ausbreitung, die nur die Bandmuskulatur (Sternohyoid-, Sternothyroid- oder Omohyoid-Muskulatur) betrifft T4a: Tumor beliebiger Größe, der über die Schilddrüsenkapsel hinausreicht und in eines der folgenden Organe eindringt: subkutanes Weichteilgewebe, Kehlkopf, Luftröhre, Speiseröhre, Nervus laryngeus recurrens T4b: Tumor beliebiger Größe, der in die prävertebrale Faszie eindringt oder die Halsschlagader oder mediastinale Gefäße umschließt</p>
<p>Regionale Lymphknoten</p> <p>NX: regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden N0: kein Nachweis lokoregionaler Lymphknotenmetastasen N1a: Lymphknotenmetastasen der Ebene VI (prätracheale, paratracheale und prälaryngeale / delphische Lymphknoten) oder des oberen Mediastinums N1b: Lymphknotenmetastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateral zervikalen Kompartimenten (Ebenen I, II, III, IV oder V) oder im Retropharyngealraum</p>
<p>Fernmetastasen</p> <p>M0: keine Fernmetastasen M1: Fernmetastasen</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das TNM-System zur Klassifizierung des Schilddrüsenkarzinoms bildet, unter Berücksichtigung des Patientenalters, die Grundlage der Stadieneinteilung des DTC. Patienten unter 55 Jahren werden ausschließlich in die Stadien I (ohne Fernmetastasen) bzw. II (mit Fernmetastasen) eingestuft. Für Patienten über 55 Jahre wird das Stadium gemäß der in Tabelle 1-B aufgeführten TNM-Kriterien bestimmt.

Tabelle 1-B: Stadieneinteilung des DTC für Patienten über 55 Jahre

Stadium	T Einstufung	N Einstufung	M Einstufung
Stadium I	T1a, T1b, T2	NX, N0	M0
Stadium II	T1a, T1b, T2	N1a, N1b	M0
	T3a, T3b	Beliebiges N	M0
Stadium III	T4a	Beliebiges N	M0
Stadium IVa	T4b	Beliebiges N	M0
Stadium IVb	Beliebiges T	Beliebiges N	M1

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Therapieoptionen für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten DTC, die refraktär gegenüber RAI sind und bei denen während oder nach einer systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist

Ziel der Therapie des DTC und die damit verbundenen Behandlungsoptionen hängen von der individuellen Entwicklungsstufe der Krankheit ab und unterscheidet sich für

- lokal begrenzte DTC,
- lokal fortgeschrittene oder metastasierte DTC und
- progressive, RAI-refraktäre DTC.

Darüber hinaus wird die Wahl der Therapie maßgeblich von der RAI-Avidität bzw. -Refraktarität des Karzinoms beeinflusst.

Unabhängig von der Entwicklungsstufe stellt, je nach Ausmaß des Karzinoms, die teilweise oder komplette chirurgische Entfernung der Schilddrüse (Thyreoidektomie) fast immer die Erstlinientherapie zur Behandlung des Schilddrüsenkrebs dar. Erfolgt eine komplette Thyreoidektomie, kann anschließend die Möglichkeit einer Strahlentherapie mit Radiojod abgewogen werden, mit dessen Hilfe die Reste des Schilddrüsenorgans beseitigt und das Risiko einer rezidivierenden Erkrankung verringert werden sollen. Zu diesem Zweck wird die RAI-Avidität des Gewebes festgestellt. RAI-Therapie ist nur bei nachgewiesener Avidität angezeigt. Ein

fehlender Nachweis oder anderweitig bestätigte RAI-Refraktorität schließt diese Therapieoption jedoch aus, sodass andere Therapieoptionen ergründet werden müssen.

Lokal begrenztes DTC (T0 bis T2)

Für Schilddrüsenkarzinome in sehr frühen Stadien liegt das primäre Ziel der Therapie in der vollständigen Entfernung des Primärtumors und der Verhinderung einer Progression. Bei kleineren Tumoren bis zu einer Größe von 1 cm ohne Beteiligung von regionalen Lymphknoten wird sich oft zunächst auf ein aktives Überwachen des Tumors beschränkt oder eine Lobektomie durchgeführt. Die komplette Thyreoidektomie eines Tumors unter 1 cm Größe wird erst bei gleichzeitigem Vorhandensein bedenklicher Lymphknoten empfohlen.

Nach einer Thyreoidektomie benötigen Patienten lebenslange Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie. Für Patienten, die dies nicht möchten bzw. für die dies nicht möglich ist, stellt die Lobektomie daher eine Alternative dar. Allerdings kommt eine RAI-Therapie nur für Patienten mit kompletter Thyreoidektomie in Frage.

Sofern nach erfolgter Thyreoidektomie keine residuelle Erkrankung festgestellt werden kann, kann nach derzeitigen Empfehlungen auf eine RAI-Therapie verzichtet werden. Die potentiellen Effekte von RAI bei solchen Niedrigrisikopatienten wird gegenwärtig untersucht.

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes DTC (T3/T4 oder M1)

Mit zunehmender Ausbreitung der Erkrankung verringert sich die Hoffnung auf vollständige Heilung. Sollte der Primärtumor bereits eine Größe von mehr als 4 cm überschritten haben oder sich bereits über die Schilddrüse hinaus in umliegendes Gewebe erstrecken, sowie bei Vorliegen von Fernmetastasen, wird das kurative Behandlungsziel der Heilung ersetzt durch das Ziel der Verlängerung des Überlebens, der Verhinderung einer weiteren Dissemination von Metastasen und der Kontrolle von Symptomen, die entweder durch die Erkrankung selbst oder die Metastasen hervorgerufen werden.

Auch bei Tumoren in fortgeschrittenen Stadien wird zunächst eine Thyreoidektomie durchgeführt. Einzig für den Fall, dass der Tumor bereits in die prävertebrale Faszie eingedrungen sein oder die Halsschlagader umschließen sollte (Kategorie T4b, siehe Tabelle 1-A), kommt eine chirurgische Entfernung nicht mehr in Frage. In diesem Fall kann eine externe Strahlentherapie (external beam radiotherapy, EBRT) als palliative Behandlung erwogen werden. Eine RAI-Therapie ist jedoch ohne Thyreoidektomie nicht möglich; betroffene Patienten werden daher im weiteren Therapieverlauf als RAI-refraktär angesehen.

Bei nachgewiesener RAI-Avidität kommt nach der Thyreoidektomie standardmäßig eine RAI-Therapie zum Einsatz, mit dessen Hilfe vor Allem jüngere Patienten eine annähernd normale Lebenserwartung erreichen können. Bei schnell fortschreitender Erkrankung wird unter Umständen zunächst EBRT oder eine intensitätsmodulierte Radiotherapie (intensity-modulated radiotherapy, IMRT) empfohlen, mit anschließender RAI-Therapie. Für Patienten mit RAI-Refraktorität können ebenfalls EBRT oder IMRT erwogen werden, solange diese noch nicht in einer vorherigen Therapielinie ausgeschöpft wurden.

Progressives, RAI-refraktäres DTC

RAI-Refraktorität liegt unter Anderem dann vor, wenn das Schilddrüsenkarzinom entweder schon zu Beginn keine RAI-Aufnahme zeigte oder wenn die Erkrankung trotz initialen Ansprechens auf die RAI-Therapie fortschreitet. Momentan existieren keine kurativen Behandlungen für das RAI-refraktäre DTC. RAI-Therapie sollte bei RAI-Refraktorität nicht angewandt werden, da sie schwere negative Auswirkungen mit sich führen kann, ohne dass die Fortführung der Therapie einen nachgewiesenen Nutzen brächte.

Zur Zeit wird erforscht, inwieweit sich die RAI-Avidität eines Tumors mithilfe von selektiven Kinaseinhibitoren wiederherstellen lässt, um somit RAI-Therapie zu ermöglichen. Erste Erfolge auf diesem Gebiet wurden bisher jedoch nur für ausgewählte Patienten mit geringer Tumormasse und langsamer Progressionsrate berichtet.

Für Patienten mit schnell fortschreitendem RAI-refraktärem DTC stehen seit kurzer Zeit systemische Therapien mit Multi-Tyrosinkinase-Inhibitoren (MTKI) zur Verfügung, die der Stabilisierung der Erkrankung und der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens dienen sollen. Diese zielen auf den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor Rezeptor (VEGFR) ab, hemmen somit die Tumorangiogenese und verursachen eine Hypoxie im malignen Gewebe. In der EU zur Behandlung des progressiven metastasierten RAI-refraktären DTC zugelassen sind die Wirkstoffe Lenvatinib und Sorafenib, wobei in gängigen Leitlinien eine Präferenz für Lenvatinib ausgesprochen wird. MTKI werden aufgrund ihrer hohen Toxizität meist erst dann eingesetzt, wenn bereits eine multimetastatische Erkrankung mit schnellem Fortschreiten vorliegt und das Ausbleiben einer Behandlung verheerende negative Auswirkungen für den Patienten brächte. Ist dies nicht der Fall, sollten lokale Behandlungen, einschließlich chirurgischer Eingriffe, einer Behandlung mit MTKI vorgezogen werden. Wird die Behandlung mit MTKI begonnen, so wird empfohlen, diese so lange fortzusetzen, bis es zu einem Fortschreiten der Erkrankung oder zu unakzeptablen Toxizitäten kommt, oder bis der Patient sich gegen eine Weiterführung ausspricht.

Schreitet die Erkrankung während oder nach der Behandlung mit MTKI weiter fort, so sind die Therapieoptionen stark begrenzt. Bisher steht nur für einen kleinen Teil der Population mit einer spezifischen Genmutation eine weitere systemische Therapie zur Verfügung. Selpercatinib ist in der EU für die Behandlung des fortgeschrittenen Rearranged during Transfection (RET)-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinoms nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib zugelassen. Eine RET-Fusion kommt bei ca. 10–20 % der Patienten mit PTC vor.

Dies bedeutet, dass für den Großteil der Patienten mit RAI-refraktärem DTC, bei denen nach einer systemischen Therapie eine Progression auftritt, derzeit keine weiteren Behandlungsoptionen verfügbar sind. Systemische Therapien sind bisher für dieses Anwendungsgebiet nicht spezifisch zugelassen. In Leitlinien kann für den Fall, dass die Erkrankung stabil ist und sich auf lokoregionales Schilddrüsengewebe beschränkt, einzig empfohlen werden, den Erkrankungsverlauf weiter zu beobachten. Für den Fall, dass nach systemischer Therapie weitere Metastasen aufgetreten sind, beschränkt sich die weitere Therapie auf Best Supportive Care.

Cabozantinib deckt den therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet

Eine progressive Erkrankung sollte nicht unbehandelt bleiben. In einer ersten retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten, die nach einer erfolglosen systemischen Therapie mit Sorafenib oder Lenvatinib eine Therapie mit einem anderen MTKI bekamen, ein verbessertes Gesamtüberleben und Ansprechrate aufwiesen als Patienten, die keine weitere Therapie erhielten. Als MTKI bietet Cabozantinib eine wirksame neue Therapieoption mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil, die überzeugende Daten in spezifisch dem Patientenkollektiv liefert, das bereits mindestens eine systemische Therapie erhalten hat und das darunter Krankheitsprogress zeigte.

Die Antitumorwirkung von Cabozantinib beruht auf der spezifischen Bindung und Hemmung verschiedener Tyrosinkinasen (VEGFR, MET und RET), die an der Entstehung und am Wachstum von Tumoren sowie an der Gefäßneubildung beteiligt sind. VEGFR-Inhibition kann zu Hypoxie führen, was wiederum die Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor- (c-MET)-Expression erhöht und damit die Tumordinvasion fördert. Die zusätzliche Hemmung von c-MET durch Cabozantinib kann ausschlaggebend dafür sein, dass die durch vorherige VEGFR-Inhibitoren induzierte Resistenz, die die Wirksamkeit von Lenvatinib und Sorafenib beeinträchtigt, durch Cabozantinib in der Folgetherapie überwunden wird.

Basierend auf den Ergebnissen der Studie COSMIC-311 wurde im Juli 2021 bei der EMA der Antrag auf Marktzulassung für die Behandlung von Patienten mit RAI-refraktärem DTC, die nach einer systemischen Therapie eine Progression erlebt haben, eingereicht.

In der multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie COSMIC-311 wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Cabozantinib mit Placebo bei 187 Patienten mit progressivem RAI-refraktärem DTC nach Vorbehandlung mit Lenvatinib oder Sorafenib verglichen. Als multipler primärer Endpunkt wurden die Gesamtansprechrate (objective response rate, ORR) und das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) sowie darüber hinaus das Gesamtüberleben (OS) und Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte untersucht.

Zum Interim-Datenschnitt vom 19. August 2020 war die ORR in der primären Analyse mit den ersten 100 randomisierten Patienten (d.h. der ORR Intention to Treat [OITT]-Population) 15 % (10 Fälle mit einem partiellen Ansprechen) im Cabozantinib-Arm und 0 % im Placebo-Arm ($p = 0,028$). In der Population mit allen 187 bis zu diesem Zeitpunkt randomisierten Patienten (d. h. der Intention to Treat [ITT]-Population) war die ORR 9 % (11 Fälle mit einem partiellen Ansprechen) im Cabozantinib-Arm und 0 % im Placebo-Arm ($p = 0,017$). Im Cabozantinib-Arm zeigten 56 Patienten (84 %) und im Placebo-Arm 14 Patienten (42 %) eine stabile Erkrankung oder ein partielles Ansprechen in der Auswertung der ersten OITT-Population; in der Auswertung der ITT-Population zeigten 87 Patienten (70 %) und im Placebo-Arm 21 Patienten (34 %) eine stabile Erkrankung oder ein partielles Ansprechen.

Aus der Interim-Analyse zum PFS ging hervor, dass Patienten der ITT-Population im Cabozantinib-Arm ein signifikant besseres PFS zeigten (Median nicht erreicht; 96 % Konfidenzintervall [KI] 5,7 – nicht schätzbar Monate) als im Placebo-Arm (1,9 Monate; 96 % KI 1,8–3,6 Monate) mit einer Hazard Ratio [HR] = 0,22 (96 % KI 0,13–0,36; $p < 0,0001$). Zum

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Datenschnitt vom 19. August 2020 traten im Cabozantinib-Arm 17 (14 %) und im Placebo-Arm 14 (23 %) Todesfälle auf. In beiden Armen wurde das mediane OS nicht erreicht (95 % KI nicht schätzbar – nicht schätzbar Monate) mit einer HR = 0,54 (95 % KI 0,27–1,11).

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts am 8. Februar 2021 waren 258 Patienten in der ITT-Population randomisiert. Die ORR war 11 % (1 Fall mit einem partiellen Ansprechen) im Cabozantinib-Arm und 0 % im Placebo-Arm. Das mediane PFS der ITT-Population betrug 11,0 Monate im Cabozantinib-Arm und war damit weiterhin signifikant besser als im Placebo-Arm mit 1,9 Monaten, mit einer HR = 0,22 (95 % KI 0,15–0,31). Cabozantinib zeigte in der finalen Analyse auch ein numerisch besseres medianes OS mit 19,4 Monaten gegenüber Placebo mit nicht schätzbarem medianen OS, mit einer HR = 0,76 (95 % KI 0,45–1,31)

60 der 258 ITT-Patienten hatten in früheren Therapielinien bereits sowohl Lenvatinib als auch Sorafenib erhalten. In der finalen Analyse wiesen sie ein verbessertes medianes PFS von 7,6 Monaten im Cabozantinib-Arm gegenüber 1,9 Monaten im Placebo-Arm auf, mit einer HR = 0,27 (95 % KI 0,13–0,54).

Somit stellt Cabozantinib eine wertvolle Behandlungsoption dar, die es dem behandelnden Arzt ermöglicht, Patienten mit RAI-refraktärem DTC eine wirksame Behandlung anzubieten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist	45 – 271
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RAI: Radiojod		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
E	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist	Gesamte Population	Kein Zusatznutzen belegt	45 – 271
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RAI: Radiojod				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist	65.518,23
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; RAI: Radiojod		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
E	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-Care,	Gesamte Population	Sorafenib: 59.934,96 Lenvatinib: 61.239,58 Best-Supportive Care: patientenindividuell unterschiedlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
	(DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist	unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes		
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; RAI: Radiojod</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Die empfohlene Dosis Cabozantinib beträgt 60 mg einmal täglich. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, bis der Patient klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt. Cabozantinib-Tabletten sollen im Ganzen geschluckt und nicht zerdrückt werden. Die Patienten müssen angeleitet werden, mindestens 2 Stunden vor der Einnahme und bis 1 Stunde nach der Einnahme von Cabozantinib nichts zu essen.

Zur Beherrschung vermuteter Nebenwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung der Cabozantinib-Therapie und/oder eine Dosisreduktion erforderlich sein. Die meisten Ereignisse können früh im Verlauf der Behandlung auftreten, deshalb sollte der Arzt den Patienten in den ersten 8 Wochen der Behandlung engmaschig überwachen, um zu entscheiden, ob Dosisanpassungen gerechtfertigt sind. Wenn eine Dosisreduktion notwendig ist, empfiehlt sich eine Senkung zunächst auf 40 mg täglich, und danach auf 20 mg täglich. Dosisunterbrechungen werden bei Toxizitäten Grad 3 oder höher gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) oder bei nicht tolerierbaren Toxizitäten Grad 2 empfohlen.

Cabozantinib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von < 18 Jahren empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit bei diesen Patientengruppen nicht erwiesen ist. Über die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion liegen nur begrenzte Daten vor.

Cabozantinib ist ein CYP3A4-Substrat. Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Cabozantinib mit Substanzen, die starke CYP3A4-Inhibitoren sind. Die Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren zusammen mit Cabozantinib über einen längeren Zeitraum sollte vermieden werden. Die Anwendung von MRP2-Inhibitoren kann zu einem Anstieg der Cabozantinib-Plasmakonzentrationen führen. Arzneistoffe zur Bindung von Gallensalzen können die Resorption (oder Reabsorption) beeinträchtigen, so dass es möglicherweise zu einer verringerten Exposition kommt. Cabozantinib kann die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten P-gp-Substraten potenziell erhöhen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Männliche wie auch weibliche Patienten sowie deren Partner/innen müssen während der Therapie und für mindestens 4 Monate nach Abschluss der Therapie effektive Empfängnisverhütungsmethoden anwenden. Cabozantinib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Cabozantinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Wegen der potenziellen Gefahr für den Säugling sollten Mütter während der Behandlung mit Cabozantinib und für die Dauer von mindestens 4 Monate nach Abschluss der Therapie nicht stillen.

Informationen zum Risk-Management-Plan (RMP)

Im RMP zu Cabozantinib werden folgende wichtige identifizierte Risiken genannt:

- Gastrointestinale Perforationen
- Gastrointestinale und nicht-gastrointestinale Fisteln
- Thromboembolische Ereignisse
- Blutungen (Grad ≥ 3)
- Wundheilungsstörungen
- Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom
- Osteonekrose
- Nierenversagen
- Lebertoxizität

Es wurden keine Risiken erkannt, die Maßnahmen erfordern, welche über die in der Fach- und Gebrauchsinformation hinaus genannten Routinemaßnahmen zur Risikominimierung hinausgehen.