

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Cabozantinib-L-malat (Cabometyx<sup>®</sup>)*

Ipsen Pharma GmbH

### **Modul 3 E**

*Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist*

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

Stand: 24.05.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Verzeichnis mit weiteren Tabellen</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
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.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	39
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	39
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	44
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	49
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	54
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.....	59
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	59
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	81
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	81
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	87
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	87
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	87
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	88

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 95

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	26
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	34
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	40
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	43
Tabelle 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	44
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	52
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	53
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	54
Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	88

**Verzeichnis mit weiteren Tabellen**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-A: TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome .....	15
Tabelle 3-B: Stadieneinteilung des DTC für Patienten über 55 Jahre (nach Tuttle et al. 2017).....	16
Tabelle 3-C: Überblick zu epidemiologischen Kennzahlen des Schilddrüsenkarzinoms für die Jahre 2017 – 2018 nach Geschlecht .....	21
Tabelle 3-D: Geschätzter Anteil des DTC an Neuerkrankungen des Schilddrüsenkarzinoms .....	23
Tabelle 3-E: Herleitung der geschätzten Inzidenz des DTC in Deutschland.....	23
Tabelle 3-F: Historische und prognostizierte Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms C73 in den Jahren 1999 bis 2027.....	24
Tabelle 3-G: Anteil fortgeschrittener Tumorstadien bei der Diagnosestellung des DTC .....	27
Tabelle 3-H: Berechnung der Inzidenz der Zielpopulation.....	30
Tabelle 3-I: Berechnung der Ober- und Untergrenze der Prävalenz des fortgeschrittenen, RAI-refraktären DTC mit einer Progression nach systemischer Therapie .....	32
Tabelle 3-J: Empfohlene CABOMETYX-Dosisanpassungen beim Auftreten von Nebenwirkungen .....	60
Tabelle 3-K: In klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Cabozantinib als Monotherapie .....	72
Tabelle 3-L: Nebenwirkungen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab.....	74

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Histologische Formen des Schilddrüsenkarzinoms und prozentuale Verteilung.....	13
Abbildung 3-2: Neuerkrankungsraten des Schilddrüsenkarzinoms nach Alter und Geschlecht, 2017 – 2018 .....	22

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat Aminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
BSC	Best Supportive Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
cm	Zentimeter
c-MET	Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EBRT	Externe Strahlentherapie (external beam radiotherapy)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology)
ETA	European Thyroid Association
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCC	Leberzellkarzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HR	Hazard Ratio
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie (intensity-modulated radiotherapy)
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IU	International Unit

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
MTKI	Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor
MRP2	Multidrug Resistance Associated Protein 2
NIS	Natrium/Jodid-Symporters
n. v.	nicht verfügbar
OITT	Objektive Ansprechrate-Intention to treat
ORR	Objektive Ansprechrate
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
PPES	Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom
PPI	Protonenpumpenhemmers
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma)
RAI	Radiojod
RET	Rearranged during Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor, Knoten, Metastasen (tumor, nodes, metastases)
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UICC	Union for International Cancer Control
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor (vascular endothelial growth factor receptor)
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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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 als Monotherapie unter anderem indiziert für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach

einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist (Ipsen Pharma GmbH 2022).

Aus dem betrachteten Anwendungsgebiet und dem Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (G-BA 2022, siehe Abschnitt 3.1.2) ergibt sich folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT):

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

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

unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes

### 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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

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 (G-BA 2022). Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für Cabozantinib bestimmt (G-BA 2022):

E1. Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom (DTC), refraktär gegenüber Radiojod (RAI) oder dafür nicht in Frage kommen, Progression während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie: 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.

*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 4. 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 3.1.2 beruhen auf der Fachinformation zu Cabozantinib und der Niederschrift zum Beratungsgespräch.

### **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) 2022. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV* Beratungsanforderung 2021-B-263. *Data on file.*
2. Ipsen Pharma GmbH 2022. *Fachinformation CABOMETYX 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten: Stand: April 2022.* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021250>, abgerufen am: 05.05.2022.

### 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.*

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 (IQWiG 2021). 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 (RKI 2021a). 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 (RKI 2021a).

Schilddrüsenkarzinome werden anhand des Ursprungsgewebes unterschieden (Abbildung 3-1). Die am häufigsten auftretenden Formen des Schilddrüsenkarzinoms sind die differenzierten Schilddrüsenkarzinome (DTC), welche von den Schilddrüsenhormon-produzierenden Follikel-epithelzellen (Thyreozyten) ausgehen (Paschke et al. 2015; Zieren 0000). 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 Kalzitoning-produzierenden parafollikulären Zellen (C-Zellen) der Schilddrüse ausgeht (RKI 2021a).

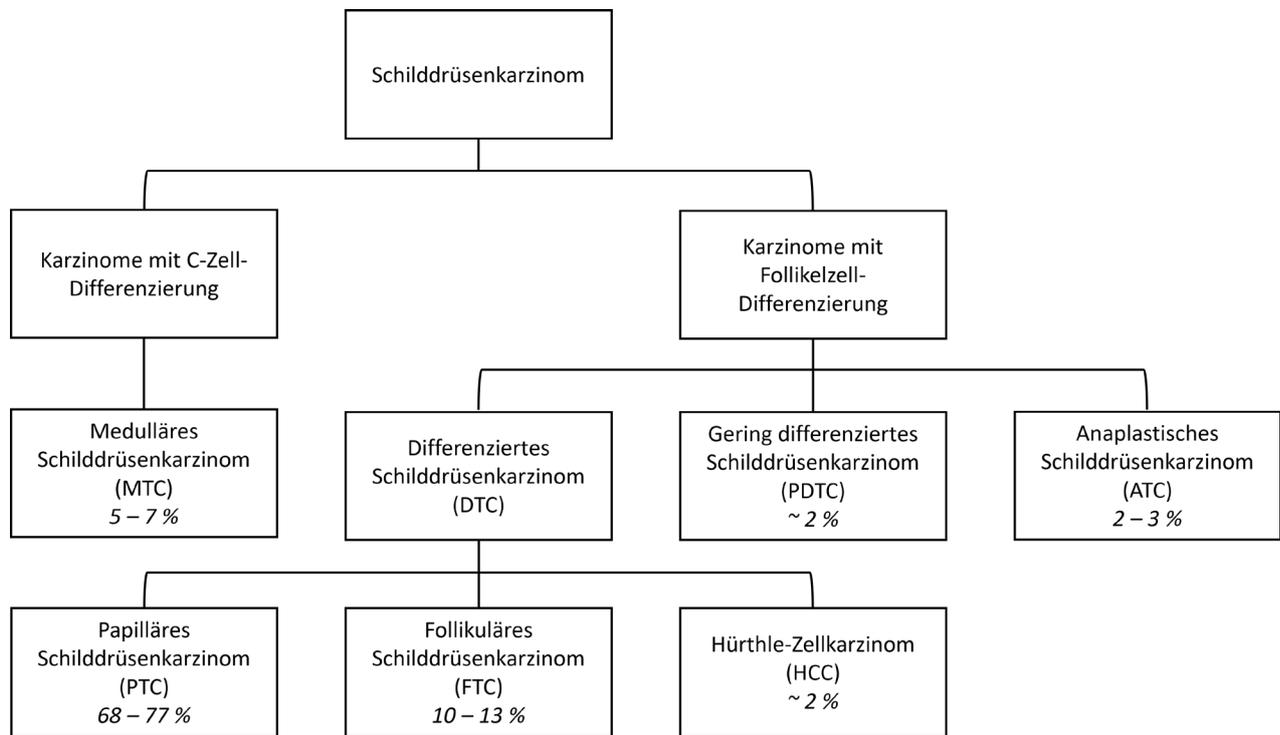


Abbildung 3-1: Histologische Formen des Schilddrüsenkarzinoms und prozentuale Verteilung  
Quelle: eigene Darstellung nach Bai et al. 2020; RKI 2021a; Zieren 0000

Entsprechend des neuen Anwendungsgebiets (AWG) 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 (Bogović Crnčić et al. 2020; RKI 2021a). Personen, die im Kindes- und Jugendalter Röntgenbestrahlungen oder andere Strahlentherapien im Halsbereich erhalten haben, bilden eine Risikogruppe für Schilddrüsenkrebs (DKG 2016). 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 (DKG 2016). Bei der Entstehung des PTC wird auch eine genetische Komponente vermutet (RKI 2021a). Das Risiko gilt jedoch erst bei drei oder mehr betroffenen Familienmitgliedern als signifikant erhöht (Dietlein 2014). Genetische

Erkrankungen wie familiäre adenomatöse Polyposis, Cowden-Syndrom oder Carney-Komplex können ebenfalls zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko beitragen (American Cancer Society 2020; Bogović Crnčić et al. 2020). Für die Entstehung des FTC gilt Jodmangel gilt als eine Hauptursache (Bogović Crnčić et al. 2020). Personen, die unter einem durch Jodmangel entstandenen Schilddrüsenkropf leiden, gelten als besonders gefährdete Gruppe (DKG 2016). Auch die mit Jodmangel assoziierte erhöhte Ausschüttung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) wurde mit einem erhöhten Krebsrisiko in Verbindung gebracht (Bogović Crnčić et al. 2020; DKG 2016).

### ***Krankheitsverlauf***

In den letzten 20 Jahren wurde weltweit ein erheblicher Anstieg der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms registriert, überwiegend bei Personen ab 60 Jahren (RKI 2021a). Mittlerweile wurde ein Plateau erreicht (RKI 2021a). Im Zusammenspiel mit einer gleichbleibenden oder teils rückläufigen Sterberate im selben Zeitraum nahm 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 30. und 50. Lebensjahr diagnostiziert, kann jedoch bereits im Kindesalter auftreten (Deutsche Krebshilfe und DKG 2020). Für Erwachsene wird geschätzt, dass das PTC ca. 77 % (bei Frauen) bzw. 68 % (bei Männern) an den bösartigen Neubildungen der Schilddrüse in Deutschland ausmacht (RKI 2021a). PTC wachsen relativ langsam und bleiben anfänglich auf die Schilddrüse beschränkt; mitunter bilden sich mehrere Tumorherde in einem oder beiden Schilddrüsenlappen (Deutsche Krebshilfe und DKG 2020; Zieren 0000). Die Metastasierung erfolgt zunächst lymphogen in die umgebenen Lymphknoten. Fernmetastasen treten im Allgemeinen erst spät auf (Deutsche Krebshilfe und DKG 2020).

Im Gegensatz zum PTC tritt das FTC vor allem um das 50. Lebensjahr auf (Deutsche Krebshilfe und DKG 2020). In Deutschland liegt der Anteil des FTC an den bösartigen Neubildungen der Schilddrüse bei ca. 10 % für Frauen bzw. 13 % für Männer (RKI 2021a). Anders als beim PTC blieb die weltweite jährliche Inzidenz und Prävalenz relativ konstant (RKI 2021a). FTC bilden oft nur einzelne Knoten und neigen eher zu hämatogenen Fernmetastasen in Lunge oder Knochen als zu lokalen Lymphknotenmetastasen (Deutsche Krebshilfe und DKG 2020; Zieren 0000).

### ***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 (RKI 2021a; siehe Tabelle 3-C). Dies ist vor Allem auf die meist frühzeitige Erkennung sowie die gute Behandelbarkeit des DTC mit Radiojodtherapie zurückzuführen (Durante et al. 2006). 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 (Paschke et al. 2015). 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 (Durante et al. 2006). 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 (Durante et al. 2006).

RAI-Refraktorität entsteht im Zusammenhang mit der Beeinträchtigung der Funktion des Natrium/Jodid-Symporters (NIS) als Folge der Entdifferenzierung der Schilddrüse (Aashiq et al. 2019). 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 (Aashiq et al. 2019).

Es existiert derzeit keine einheitliche Definition des RAI-refraktären Tumors (Aashiq et al. 2019). 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 (Berdelou et al. 2018).

Ungefähr zwei Drittel der Patienten mit fortgeschrittenem DTC werden im Laufe ihres Lebens mit einem RAI-refraktären Karzinom diagnostiziert (Schmidt et al. 2017). Die verbleibende Lebenszeit dieser Patienten beträgt ca. 3 bis 5 Jahre (Schmidt et al. 2017).

### **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 (Tuttle et al. 2017; siehe Tabelle 3-A).

Tabelle 3-A: TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome

<b>Primärtumor</b>
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
<b>Regionale Lymphknoten</b>
NX: regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden N0: kein Nachweis lokoregionaler Lymphknotenmetastasen N1a: Lymphknotenmetastasen der Ebene VI (prätracheale, paratracheale und präalaryngeale / 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
<b>Fernmetastasen</b>
M0: keine Fernmetastasen M1: Fernmetastasen
Quelle: Tuttle et al. 2017

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 3-B aufgeführten TNM-Kriterien bestimmt.

Tabelle 3-B: Stadieneinteilung des DTC für Patienten über 55 Jahre (nach Tuttle et al. 2017)

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
Quelle: Tuttle et al. 2017			

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.*

**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. -Refraktorität 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 (Filetti et al. 2019; Haddad et al. 2022). Erfolgt eine komplette Thyreoidektomie, kann anschließend die Möglichkeit einer Strahlentherapie mit Radiojod abgewogen werden, mit deren Hilfe die Reste des Schilddrüsengewebes beseitigt und das Risiko einer rezidivierenden Erkrankung verringert werden sollen (Filetti et al. 2019). 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 (Filetti et al. 2019; Haddad et al. 2022).

**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 (Haddad et al. 2022).

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 (Haddad et al. 2022).

Sofern nach erfolgter Thyreoidektomie keine residuelle Erkrankung festgestellt werden kann, kann nach derzeitigen Empfehlungen auf eine RAI-Therapie verzichtet werden (Haddad et al. 2022). Die potentiellen Effekte von RAI bei solchen Niedrigrisikopatienten wird gegenwärtig untersucht (Filetti et al. 2019).

**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 3-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 (Filetti et al. 2019). Eine RAI-Therapie ist jedoch ohne Thyreoidektomie nicht möglich; betroffene Patienten werden daher im weiteren Therapieverlauf als RAI-refraktär angesehen (Schmidt et al. 2017).

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 (Filetti et al. 2019). Bei schnell fortschreitender Erkrankung wird unter Umständen zunächst EBRT oder eine intensitätsmodulierte Radiotherapie (intensity-modulated radiotherapy, IMRT) empfohlen, mit anschließender RAI-Therapie (Haddad et al. 2022). Für Patienten mit RAI-Refraktorität können ebenfalls EBRT oder IMRT erwogen werden, solange diese noch nicht in einer vorherigen Therapielinie ausgeschöpft wurden (Haddad et al. 2022).

**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 (Fugazzola et al. 2019). 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 (Filetti et al. 2019).

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 (Filetti et al. 2019).

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 (Filetti et al. 2022; Schmidt et al. 2017). Diese zielen auf den vaskulären endothelialen

Wachstumsfaktor Rezeptor (VEGFR) ab, hemmen somit die Tumorangiogenese und verursachen eine Hypoxie im malignen Gewebe. In der Europäischen Union (EU) zur Behandlung des progressiven metastasierten RAI-refraktären DTC zugelassen sind die Wirkstoffe Lenvatinib und Sorafenib (Bayer Vital GmbH 2021; Eisai GmbH 2021). 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 (Fugazzola et al. 2019). Ist dies nicht der Fall, sollten lokale Behandlungen, einschließlich chirurgischer Eingriffe, einer Behandlung mit MTKI vorgezogen werden (Fugazzola et al. 2019; Schmidt et al. 2017). 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 (Filetti et al. 2019).

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 (Lilly Deutschland GmbH 2022). Eine RET-Fusion kommt bei ca. 10–20 % der Patienten mit PTC vor (Subbiah et al. 2020).

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 AWG nicht spezifisch zugelassen. In Leitlinien kann für den Fall, dass die Erkrankung stabil ist und sich auf lokoregionales Schilddrüsenewebe beschränkt, einzig empfohlen werden, den Erkrankungsverlauf weiter zu beobachten (Haddad et al. 2022). Für den Fall, dass nach systemischer Therapie weitere Metastasen aufgetreten sind, beschränkt sich die weitere Therapie auf Best Supportive Care (Haddad et al. 2022).

### **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 Ansprechraten aufwiesen als Patienten, die keine weitere Therapie erhielten (Dadu et al. 2014; Jayarangaiah et al. 2019). 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 (Brose et al. 2021).

Die Antitumorwirkung von Cabozantinib beruht auf der spezifischen Bindung und Hemmung verschiedener Tyrosinkinase (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 Tumorinvasion 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 (Kaae et al. 2021).

Basierend auf den Ergebnissen der Studie COSMIC-311 (Brose et al. 2021) genehmigte die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) im April 2022 die Marktzulassung von Cabozantinib für die Behandlung von Patienten mit RAI-refraktärem DTC, die nach einer systemischen Therapie eine Progression erlebt haben.

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 (Brose et al. 2021). 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 (Brose et al. 2021).

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;  $p < 0,0001$ ) (Brose et al. 2021). Zum 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) (Brose et al. 2021).

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) (Brose 2021; Capdevila et al. 2021).

60 der 258 ITT-Patienten hatten in früheren Therapielinien bereits sowohl Lenvatinib als auch Sorafenib erhalten. In der finalen Analysen 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) (Brose 2021; Capdevila et al. 2021).

In Anbetracht der positiven Ergebnisse der COSMIC-311-Studie und der darauffolgenden Marktzulassung durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) wurde Cabozantinib von der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology, ESMO) in ein Update ihrer Leitlinien aufgenommen und als Behandlungsoption für RAI-refraktäres DTC mit Progression nach Therapie mit MTKI empfohlen (Filetti et al. 2022). Somit stellt Cabozantinib eine wertvolle Behandlungsoption dar, die es dem behandelnden Arzt ermöglicht, Patienten mit RAI-refraktärem DTC eine wirksame Behandlung 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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Zur Beschreibung der Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland werden die Daten des RKI aus dem Bericht „Krebs in Deutschland 2017/2018“ und der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) für die Jahre 1999 bis 2018 herangezogen (RKI 2021b; ZfKD 2021). In Tabelle 3-C werden die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms dargestellt.

Tabelle 3-C: Überblick zu epidemiologischen Kennzahlen des Schilddrüsenkarzinoms für die Jahre 2017 – 2018 nach Geschlecht

	2017		2018		Prognose für 2022	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	4.970	2.100	4.270	1.930	5.000	2.200
rohe Erkrankungsrate <sup>1</sup>	11,9	5,1	10,2	4,7	11,7	5,4
standardisierte Erkrankungsrate <sup>1,2</sup>	10,5	4,3	9,1	3,9	10,8	4,5
Sterbefälle	411	292	390	300	426	311
rohe Sterberate <sup>1</sup>	1,0	0,7	0,9	0,7	1,0	0,8
standardisierte Sterberate <sup>1,2</sup>	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5

	5 Jahre		10 Jahre		25 Jahre	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Prävalenz	21.100	8.500	40.500	15.800	76.500	26.800
absolute Überlebensrate (2017 – 2018) <sup>3</sup>	92 (90 – 95)	85 (83 – 88)	87 (79 – 91)	76 (69 – 81)	–	–
relative Überlebensrate (2017 – 2018) <sup>3</sup>	95 (94 – 98)	91 (89 – 93)	94 (87 – 98)	88 (82 – 94)	–	–

1: je 100.000 Personen  
2: altersstandardisiert nach Alter Europa-Bevölkerung  
3: in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)  
Quelle: RKI 2021b

Für das Jahr 2018 verzeichnete das RKI insgesamt 6.200 Neuerkrankungen des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland (4.270 Frauen und 1.930 Männer; Tabelle 3-C). Laut Angaben des RKI lag die 5-Jahres-Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms im Jahr 2018 bei insgesamt 29.600 Patienten (21.100 Frauen und 8.500 Männer; Tabelle 3-C). Die 10-Jahres-Prävalenz ist mit insgesamt 56.300 Patienten angegeben (40.500 Frauen und 15.800 Männer; Tabelle 3-C) (ZfKD 2021). Die allgemeine Überlebensprognose ist relativ günstig; Patienten in Deutschland wurde für den Zeitraum 2017 – 2018 absolute Überlebensraten von mehr als 85 % bzw. 76 % über 5 bzw. 10 Jahre zugesprochen (RKI 2021b).

### Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede beim Schilddrüsenkarzinom

Mit einer standardisierten Erkrankungsrate von 9,1/100.000 Frauen und 3,9/100.000 Männern im Jahr 2018 zeigt sich eine deutliche Geschlechtsabhängigkeit bezüglich der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms (RKI 2021b; Abbildung 3-2). Das mittlere Erkrankungsalter lag 2018 bei 51 Jahren für Frauen und 56 Jahren für Männer (RKI 2021b).

Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C73, Deutschland 2017–2018  
je 100.000

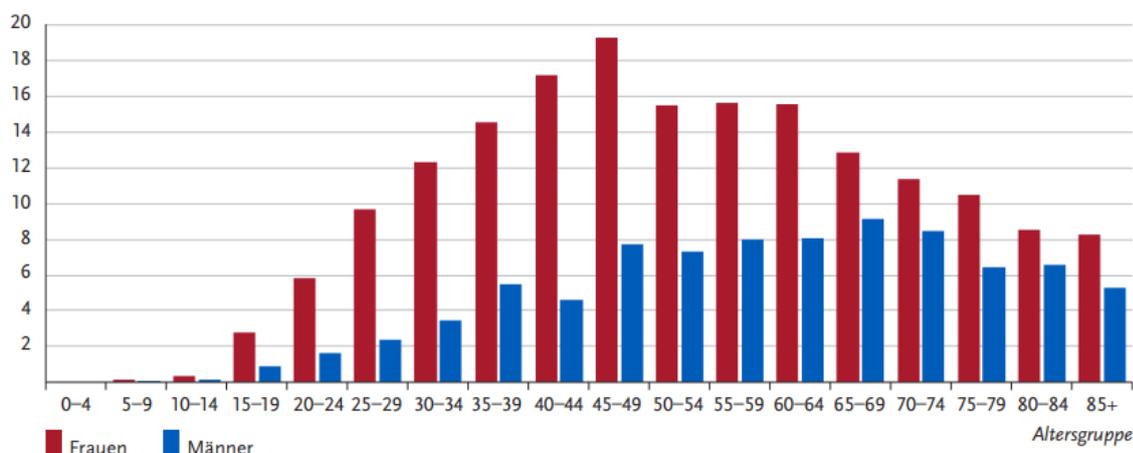


Abbildung 3-2: Neuerkrankungsraten des Schilddrüsenkarzinoms nach Alter und Geschlecht, 2017 – 2018

Quelle: RKI 2021b

### Geschätzte Inzidenz des DTC in Deutschland

Es liegen keine Primärdaten zur Inzidenz des DTC in Deutschland vor; das RKI geht für das Datenjahr 2017/2018 (neueste verfügbare Daten) jedoch von einem Anteil an allen Diagnosen von 87 % (77 % für PTC bzw. 10 % für FTC) bei Frauen und 81 % (68 % für PTC bzw. 13 % für FTC) bei Männern aus (RKI 2021a). Das Tumorregister München gibt Daten für den oberbayerischen Einzugsbereich über einen Zeitraum von mehr als zwanzig Jahren an. Für den Zeitraum 1998 – 2020 berichtet es einen DTC-Anteil an allen Neuerkrankungen des Schilddrüsenkrebs von 89,0 % (79,2 % für PTC bzw. 9,8 % für FTC) (Tumorregister München 2022). Die aktuelle Leitlinie zur Behandlung des RAI-refraktären Schilddrüsenkrebs der European Thyroid Association (ETA) gibt einen Anteil von 85 % – 95 % für das DTC an (Fugazzola et al. 2019; Tabelle 3-D).

Tabelle 3-D: Geschätzter Anteil des DTC an Neuerkrankungen des Schilddrüsenkarzinoms

Register	Robert Koch-Institut	Tumorregister München	Leitlinie der European Thyroid Association
Erhebungszeitraum	2018	1998 – 2020	Keine Angabe
Anzahl der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom	Gesamt: 6.200 Frauen: 4.270 Männer: 1.930	Gesamt: 7.978	Keine Angabe
Anteil der Patienten mit DTC	Frauen: 87,0 % (77,0 % PTC; 10,0 % FTC) Männer: 81,0 % (68,0 % PTC; 13,0 % FTC)	89,0 % (79,2 % PTC; 9,8 % FTC)	85 % – 95 %
DTC: differenziertes Schilddrüsenkarzinom; FTC: follikuläres Schilddrüsenkarzinom; PTC: papilläres Schilddrüsenkarzinom; RKI: Robert Koch-Institut Quellen: Fugazzola et al. 2019; RKI 2021a; Tumorregister München 2022			

Für die nachfolgende Berechnung wird eine Spanne von 85 % – 95 % für den Anteil der Patienten mit DTC herangezogen (Tabelle 3-D). Damit ergibt sich eine prognostizierte Inzidenz des DTC in Deutschland für das Jahr 2022 von 6.120 – 6.840 Patienten (4.250 – 4.750 Frauen und 1.870 – 2.090 Männer; Tabelle 3-E).

Tabelle 3-E: Herleitung der geschätzten Inzidenz des DTC in Deutschland

	Frauen	Männer	Gesamt
Jährliche Neuerkrankungen mit Diagnose C73 Schilddrüsenkarzinom (Prognose 2022)	5.000	2.200	7.200
Anteil des DTC an jährlichen Neuerkrankungen	85 – 95 %		
Anzahl an Neuerkrankungen mit Diagnose DTC	4.250 – 4.750	1.870 – 2.090	6.120 – 6.840
DTC: differenziertes Schilddrüsenkarzinom; RKI: Robert Koch-Institut Quellen: Fugazzola et al. 2019; RKI 2021a			

*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 die Angabe von Quellen.*

Sowohl in Deutschland als auch weltweit hat die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in den letzten 20 Jahren zugenommen (RKI 2021b). Als Grund der steigenden Inzidenz bei Erwachsenen werden verbesserte Untersuchungsmethoden aufgeführt, die zu einem Anstieg der Diagnose vor Allem von PTC in noch frühen Stadien führten. Die stetig abnehmenden Sterberaten im selben Zeitraum bestätigen diese Annahme (RKI 2021b).

Die nachfolgende Prognose der Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz für die nächsten 5 Jahre basiert auf einer Extrapolation der derzeit verfügbaren Daten des ZfKD für die Jahre 1999 bis 2018 für die Inzidenz und 2004 bis 2018 für die Prävalenz (ZfKD 2021). Es wird angenommen, dass sich die Entwicklung mit derselben durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate fortsetzt, wie im jeweiligen Bezugszeitraum beobachtet.

Tabelle 3-F: Historische und prognostizierte Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms C73 in den Jahren 1999 bis 2027

	Jahr	Inzidenz			5-Jahres-Prävalenz		
		Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt
<b>Historische Daten des ZfKD</b>	1999	3.135	1.230	4.365	n. v.	n. v.	n. v.
	2000	3.300	1.334	4.634	n. v.	n. v.	n. v.
	2001	3.636	1.272	4.908	n. v.	n. v.	n. v.
	2002	3.094	1.390	4.484	n. v.	n. v.	n. v.
	2003	3.378	1.307	4.685	n. v.	n. v.	n. v.
	2004	3.394	1.367	4.761	15.851	5.937	21.788
	2005	3.690	1.417	5.107	16.284	6.080	22.364
	2006	3.623	1.568	5.191	16.298	6.221	22.519
	2007	4.335	1.841	6.176	17.237	6.553	23.790
	2008	4.813	1.905	6.718	18.359	6.989	25.348
	2009	4.891	1.972	6.863	19.672	7.456	27.128
	2010	4.694	1.821	6.515	20.505	7.806	28.311
	2011	4.760	1.996	6.756	21.506	8.279	29.785
	2012	4.601	1.970	6.571	21.792	8.401	30.193
	2013	4.360	2.118	6.478	21.359	8.687	30.046
	2014	4.557	1.961	6.518	20.982	8.551	29.533
	2015	4.761	1.989	6.750	20.917	8.567	29.484
2016	4.893	2.123	7.016	20.968	8.609	29.577	

	Jahr	Inzidenz			5-Jahres-Prävalenz		
		Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt
	2017	4.965	2.096	7.061	21.199	8.733	29.932
	2018	4.272	1.933	6.205	21.075	8.487	29.562
<b>Prognose (eigene Berechnung)</b>	2019	4.342	1.980	6.322	21.508	8.706	30.215
	2020	4.413	2.027	6.441	21.950	8.931	30.882
	2021	4.486	2.076	6.562	22.401	9.162	31.564
	2022	4.560	2.126	6.686	22.862	9.399	32.261
	2023	4.634	2.177	6.812	23.332	9.642	32.974
	2024	4.711	2.230	6.940	23.811	9.892	33.703
	2025	4.788	2.283	7.071	24.301	10.147	34.448
	2026	4.867	2.338	7.205	24.800	10.410	35.210
	2027	4.946	2.395	7.341	25.310	10.679	35.989

n. v.: nicht verfügbar; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten  
Quelle: ZfKD 2021

Für das Jahr 2022 werden 6.686 Neuerkrankungen (4.560 Frauen und 2.126 Männer) sowie eine 5-Jahres-Prävalenz von 32.261 Erkrankten (22.862 Frauen und 9.399 Männer) prognostiziert. Die Schätzung der Inzidenz liegt basierend auf dieser Herangehensweise unter der Prognose des RKI, die zur Herleitung der Zielpopulation herangezogen wird. Für das Jahr 2027 wird nach dieser Schätzung eine Inzidenz von 7.341 Neuerkrankungen (4.946 Frauen und 2.395 Männer) sowie eine 5-Jahres-Prävalenz von 35.989 Erkrankten (25.310 Frauen und 10.679 Männer) erwartet.

Da der Anstieg der Inzidenz in den letzten Jahren zumindest bei Erwachsenen auf die verbesserte frühzeitige Erkennung insbesondere des PTC zurückgeführt wird, kann angenommen werden, dass der Anteil des DTC an der Gesamtzahl neuer Erkrankungen gleich bleiben oder sich vergrößern wird.

### 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.*

*Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Cabozantinib für erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom, die refraktär gegenüber Radiojod sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist	51 – 307	45 – 271
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*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. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.*

Die Zielpopulation von Cabozantinib bilden erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom, die refraktär gegenüber Radiojod sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist.

Grundlage der Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bilden die in Abschnitt 3.2.3 aufgeführten Angaben zur Inzidenz des DTC in Deutschland im Jahr 2017 (siehe Tabelle 3-E). Die Herleitung erfolgte in mehreren Schritten:

Schritt 1: Ermittlung des Anteils an Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC

Schritt 2: Ermittlung des Anteils an DTC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium, die refraktär gegenüber RAI sind oder dafür nicht in Frage kommen

Schritt 3: Ermittlung des Anteils an RAI-refraktären DTC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium, bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist

Schritt 4: Inzidenz der Zielpopulation

Schritt 5: Prävalenz der Zielpopulation

Schritt 6: Ermittlung des Anteils an Versicherten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an der Zielpopulation

### Schritt 1: Ermittlung des Anteils an Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC

Typischerweise werden Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumor in die Stadien III oder IV eingestuft. Im Falle des DTC ist es jedoch Konvention, Patienten erst ab einem Alter von 55 Jahren in diese Stadien einzuteilen. Jüngere DTC-Patienten werden ausnahmslos in die Stadien I (ohne Fernmetastasen) oder II (mit Fernmetastasen) eingestuft. Dies erschwert eine Schätzung des Anteils an Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor in dieser Demografie. Darüber hinaus ist anzumerken, dass die Kriterien zur Stadieneinteilung mit der Einführung der 8. Auflage des American Joint Committee on Cancer im Jahre 2018 grundlegend geändert wurden. Viele Register und Publikationen zur Verteilung der Stadien III und IV unter DTC-Patienten entsprechen nicht mehr der geltenden Klassifikation bzw. es ist unklar, welche Klassifikation genutzt wurde. Auch die Vergleichbarkeit von Publikationen ist aufgrund der Änderung der Klassifikation eingeschränkt. In Tabelle 3-G werden Patienten den Stadien T3, T4 und M1 nach TNM sowie den UICC-Stadien basierend auf Ergebnissen des Tumorregisters München und des Robert Koch-Instituts zugeordnet. Für das Tumorregister München können Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten DTC den TNM-Kategorien T3, T4 sowie M1 (siehe Tabelle 3-A) zugeordnet werden. Aufgrund der altersspezifischen Aufteilung der Definition der UICC-Stadien werden als Untergrenze die TNM-Kategorien und als Obergrenze die Stadien II bis IV als fortgeschrittene Erkrankung definiert.

Tabelle 3-G: Anteil fortgeschrittener Tumorstadien bei der Diagnosestellung des DTC

Publikation	Tumorregister München (2021)	Robert Koch-Institut (2021)
Einzugsgebiet	Region München und Oberbayern	Deutschland
Betrachtete Erkrankung	DTC	Alle Schilddrüsenkarzinome
Erhebungszeitraum	2007 – 2020	2017 – 2018
Anzahl Patienten mit Angaben	5.627	k. A.
Anzahl Patienten mit TNM-Kategorie (n (%))		
T3 und T4 <sup>1</sup>	1.122 (19,9 %)	k. A.
M1 <sup>1</sup>	211 (3,7 %)	k. A.
Spannweite T3+T4/M1	19,9 – 23,7 %	k. A.
Anzahl Patienten mit UICC-Stadien (n (%))		
Stadium I	k. A.	78 % Frauen <sup>2</sup> , 58 % Männer <sup>2</sup> 88 % Frauen <sup>3</sup> , 75 % Männer <sup>3</sup>
Stadium II	k. A.	5 % Frauen <sup>2</sup> , 7 % Männer <sup>2</sup>

Publikation	Tumorregister München (2021)	Robert Koch-Institut (2021)
		6 % Frauen <sup>3</sup> , 14 % Männer <sup>3</sup>
Stadium III	k. A.	8 % Frauen <sup>2</sup> , 16 % Männer <sup>2</sup> 1 % Frauen <sup>3</sup> , 2 % Männer <sup>3</sup>
Stadium IV	k. A.	8 % Frauen <sup>2</sup> , 19 % Männer <sup>2</sup> 4 % Frauen <sup>3</sup> , 9 % Männer <sup>3</sup>
Spannweite Stadium: III – IV <sup>2</sup> und Stadium II – IV <sup>3</sup>	k. A.	Frauen: 11 % <sup>3</sup> – 16 % <sup>2</sup> Männer: 25 % <sup>2,3</sup> Gesamt: 15,4 % – 18,8 %
Anteil Patienten im fortgeschrittenen Stadium	15,4 % – 23,7 %	
<p>DTC: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom; k. A.: Keine Angabe; RKI: Robert Koch-Institut; TNM: Tumor, Knoten, Metastasen (Tumor, Nodes, Metastases); UICC: Union for International Cancer Control</p> <p>1: Die Patienten können in mehreren Kategorien gezählt sein.</p> <p>2: Nach TNM-Klassifikation 7. Auflage</p> <p>3: Nach TNM-Klassifikation 8. Auflage</p> <p>Quellen: RKI 2021b; Tumorregister München 2022</p>		

## Schritt 2: Ermittlung des Anteils an DTC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium, die refraktär gegenüber RAI sind oder dafür nicht in Frage kommen

Patienten mit RAI-refraktärem DTC fallen in eine von vier Gruppen (Berdelou et al. 2018):

- Patienten mit metastasiertem DTC, die bereits bei der Erstbehandlung keine RAI-Aufnahme zeigen;
- Patienten, deren Tumoren nach zuvor nachgewiesener RAI-Aufnahme bei nachfolgenden Behandlungen die Fähigkeit verlieren, RAI aufzunehmen;
- Patienten mit mehreren großen Metastasen, von denen einige die Fähigkeit zur RAI-Aufnahme verloren haben und in denen ein Fortschreiten der Erkrankung auch bei weitergeführter RAI-Behandlung wahrscheinlich ist;
- Patienten, deren Krankheit trotz erheblicher RAI-Aufnahme weiter fortschreitet.

Angaben zum Anteil der Patienten ohne initiales Ansprechen oder im Lauf der Therapie entstehendes Nichtansprechen auf eine RAI-Therapie (Anteil „RAI-refraktärer“ Patienten) in der Literatur sind uneinheitlich. So wird in einer Publikation zu einer Erhebung von Kantar Health unter europäischen Ärzten zur Prävalenz des metastasierten RAI-refraktären DTC ein Anteil von einem Drittel an der Prävalenz des metastasierten DTC angegeben (Nersesyan et al. 2015), in anderen Publikationen ein Anteil von zwei Dritteln an Patienten mit einem lokalen Fortschreiten der Erkrankung oder Fernmetastasen (Liu et al. 2019; Schmidt et al. 2017).

### **Schritt 3: Ermittlung des Anteils an RAI-refraktären DTC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium, bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist**

#### ***Progression während oder nach der Erstlinientherapie***

In Deutschland sind für die Therapie des RAI-refraktären DTC derzeit zwei systemische Therapieoptionen zugelassen: Lenvatinib und Sorafenib. Für Patienten mit RET-Fusions-positivem DTC steht nach einer Therapie mit Lenvatinib oder Sorafenib seit 2021 auch Selpercatinib zur Verfügung. Ein von Kantar Health in Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien und dem Vereinigten Königreich durchgeführter Audit von Patientendaten ergab, dass im Jahr 2014 67 % der eingeschlossenen Patienten mit RAI-refraktärem, metastasiertem DTC eine systemische Therapie erhielten (Nersesyan et al. 2015). Von diesen erhielten 28 % eine Chemotherapie, 67 % einen Tyrosinkinase-Inhibitor und 4 % einen BRAF-Inhibitor (Nersesyan et al. 2015). In der Stichprobe aus Deutschland erhielten 25 % der Patienten eine Erstlinientherapie mit Sorafenib (Nersesyan et al. 2015). In der Zweitlinie hat Sorafenib über alle betrachteten Länder hinweg einen Anteil von 20 % (Nersesyan et al. 2015). Angaben zu einer Behandlung mit Lenvatinib liegen nicht vor. Im Dossier zur Nutzenbewertung von Selpercatinib zur Behandlung des fortgeschrittenen, RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinoms werden aktuellere Daten dieser Erhebung präsentiert (Lilly Deutschland GmbH 2021). Daraus geht hervor, dass im Jahr 2020 36,5 % der eingeschlossenen Patienten mit RAI-refraktärem DTC eine systemische Erstlinientherapie begannen und 40,2 % dieser Patienten entweder mit Sorafenib oder Lenvatinib behandelt wurden (Lilly Deutschland GmbH 2021). Weiterhin geht aus dem Report hervor, dass 34 % der Patienten mit metastasiertem DTC und einer systemischen Erstlinientherapie eine systemische Zweitlinientherapie erhielten, wobei 24,6 % der Patienten Lenvatinib oder Sorafenib erhielten (Lilly Deutschland GmbH 2021).

Eine aktuelle Registerstudie aus Deutschland untersuchte das Therapieansprechen von 101 Patienten, die zwischen 1981 und 2019 mit RAI-refraktärem DTC diagnostiziert wurden und mindestens eine Behandlung mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) (Lenvatinib, Sorafenib und/oder Pazopanib) erhielten (Koehler et al. 2021). 53 dieser Patienten (52 %) erhielten Lenvatinib und 33 (33 %) erhielten Sorafenib als Erstlinientherapie. Nach der Erstlinienbehandlung erhielten 39 Patienten (39 %) weitere MTKI-Therapielinien. 22 dieser Patienten (56,4 %) erhielten Lenvatinib und 13 Patienten (33,3 %) erhielten Sorafenib in Zweit- oder weitergehender Therapielinie (Patienten, die beide Behandlungen bekamen, wurden doppelt gezählt).

Da in keiner der beiden Studien spezifische Angaben zu Patienten vorliegen, bei denen nach der Erstlinientherapie mit Lenvatinib oder Sorafenib eine Progression aufgetreten ist, wird ein Anteil von 34 % gemäß Nersesyan bis 39 % gemäß Koehler zur weiteren Berechnung der Patienten, die eine Zweitlinientherapie beginnen, herangezogen. In der Berechnung wird nicht der Anteil der Patienten berücksichtigt, die in der Erstlinie nicht Sorafenib oder Lenvatinib erhielten und die nur in der Zweit- oder Drittlinie einen der genannten Wirkstoffe erhalten haben.

**Progression während oder nach der Zweitlinientherapie**

Angaben zur Progressionsrate nach einer Zweitlinientherapie mit Lenvatinib oder Sorafenib liegen nicht vor. Im Dossier zur Nutzenbewertung von Selpercatinib zur Behandlung des fortgeschrittenen, RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinoms wird aus dem Audit von Kantar Health zitiert, dass 24 % aller Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom nach einer systemischen Zweitlinientherapie eine systemische Drittlinientherapie begannen (Lilly Deutschland GmbH 2021). Diese Angabe wird folglich für die weitere Berechnung verwendet. Da sich diese Zahl auf das Schilddrüsenkarzinom allgemein und nicht spezifisch auf Patienten mit RAI-refraktärem DTC bezieht, ist jedoch davon auszugehen, dass die wahre Patientenzahl hierdurch überschätzt wird.

**Schritt 4: Inzidenz der Zielpopulation**

Nachfolgend wird, basierend auf den oben angegebenen Anteilen, die Inzidenz der Zielpopulation berechnet (Tabelle 3-H). Die jährliche Anzahl an neuen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom, die refraktär gegenüber Radiojod sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist, beträgt 10 bis 77 Patienten. Geschätzte 2 bis 15 dieser Patienten werden nach Erhalt von sowohl Lenvatinib als auch Sorafenib in vorherigen Therapielinien eine Drittlinientherapie mit Cabozantinib beginnen, weitere 16 bis 62 Patienten werden bereits nach erfolgter Erstlinientherapie mit Lenvatinib oder Sorafenib eine Zweitlinientherapie mit Cabozantinib beginnen.

Tabelle 3-H: Berechnung der Inzidenz der Zielpopulation

Berechnungsschritt		Wert
[a]	Inzidenz DTC	6.120 – 6.840
[b]	<i>Anteil Patienten in fortgeschrittenen Stadien</i>	15,4 % – 23,7 %
[c]	Anzahl DTC-Patienten in fortgeschrittenen Stadien	942 – 1.621
[d]	<i>Anteil RAI-refraktärer Patienten (initial oder nach RAI-Therapie)</i>	33,3 % – 66,7 %
[e]	Anzahl RAI-refraktärer DTC-Patienten in fortgeschrittenen Stadien	314 – 1.081
[f]	<i>Anteil RAI-refraktärer DTC-Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie beginnen</i>	36,5 %
[g]	Anzahl RAI-refraktärer DTC-Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie beginnen	115 – 395
[h]	<i>Anteil RAI-refraktärer DTC-Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie mit Sorafenib oder Lenvatinib erhalten</i>	40,2 %
[i]	Anzahl RAI-refraktärer DTC-Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie mit Sorafenib oder Lenvatinib erhalten	46 – 159
[j]	<i>Anteil RAI-refraktärer DTC-Patienten mit systemischer Erstlinientherapie mit Sorafenib oder Lenvatinib, die eine systemische Zweitlinientherapie beginnen</i>	34,0 – 39,0 %
[k]	Anzahl RAI-refraktärer DTC-Patienten mit systemischer Erstlinientherapie, die eine systemische Zweitlinientherapie beginnen	16 – 62
[l]	<i>Anteil RAI-refraktärer DTC-Patienten, die eine systemische Zweitlinientherapie mit Sorafenib oder Lenvatinib (je nach Vortherapie) erhalten</i>	50,0 – 100,0 %

Berechnungsschritt		Wert
[m]	Anzahl RAI-refraktärer DTC-Patienten, die eine systemische Zweitlinientherapie mit Sorafenib oder Lenvatinib erhalten	8 – 62
[n]	Anteil RAI-refraktärer DTC-Patienten mit systemischer Erst- und Zweitlinientherapie (Sorafenib und Lenvatinib in beliebiger Reihenfolge), die eine systemische Drittlinientherapie beginnen	24,0 %
[o]	Anzahl RAI-refraktärer DTC-Patienten mit systemischer Erst- und Zweitlinientherapie mit Sorafenib und Lenvatinib in beliebiger Reihenfolge, die eine systemische Drittlinientherapie beginnen	2 – 15
[p]	Anteil RAI-refraktärer DTC-Patienten, die eine systemische Zweitlinientherapie mit Cabozantinib erhalten	0 – 50 %
[q]	Anzahl RAI-refraktärer DTC-Patienten, die eine systemische Zweitlinientherapie mit Cabozantinib erhalten	0 – 31
[r]	<b>Anzahl RAI-refraktärer DTC-Patienten, die nach mindestens einer Behandlung mit Lenvatinib oder Sorafenib für eine Behandlung mit Cabozantinib in Frage kommen</b>	<b>8 – 46</b>
<p>[a]: siehe Tabelle 3-E  [b]: siehe Tabelle 3-G  [c]: min = [a] min × [b] min; max = [a] max × [b] max  [d]: Liu et al. 2019; Nersesyan et al. 2015; Schmidt et al. 2017  [e]: min = [c] min × [d] min; max = [c] max × [d] max  [f], [h], [n]: Lilly Deutschland GmbH 2021  [g]: min = [e] min × [f]; max = [e] max × [f]  [i]: min = [g] min × [h]; max = [g] max × [h]  [j], [l], [p]: Koehler et al. 2021; Lilly Deutschland GmbH 2022  [k]: min = [i] min × [j] min; max = [i] max × [j] max  [m]: min = [k] min × [l] min; max = [k] max × [l] max  [o]: min = [m] min × [n]; max = [m] max × [n]  [q]: min = [k] min × [p] min; max = [k] max × [p] max  [r]: min = [o] min + [q] min; max = [o] max + [q] max  DTC: differenziertes Schilddrüsenkarzinom; RAI: Radiojod</p>		

### Schritt 5: Prävalenz der Zielpopulation

Für die Schätzung der Größe der Zielpopulation wird neben der Inzidenz auch die Prävalenz in die Berechnung einbezogen, um eine Unterschätzung der Zielpopulation zu vermeiden. Die Prävalenz wird anhand der folgenden Formel berechnet:

$$P_{n+1} = P_n + I - (P_n + I) \times 1\text{-Jahres-Sterberate}$$

$P_n$  bezieht sich auf die Prävalenz nach  $n$  Jahren,  $I$  bezieht sich auf die Jahresinzidenz. Es wird eine konstante Überlebenswahrscheinlichkeit und Neuerkrankungsrate angenommen. Für das erste Jahr wird die Inzidenz mit der Prävalenz gleichgesetzt. Die 1-Jahres-Sterberate wurde analog zur Vorgehensweise in der IQWiG-Nutzenbewertung von Lenvatinib auf Basis des mittleren Überlebens hergeleitet (IQWiG 2015). Die mittlere Lebenserwartung für Patienten mit fortgeschrittenem, RAI-refraktärem DTC wird mit 3 bis 5 Jahren angegeben (Schmidt et al. 2017). Zieht man die Obergrenze von 5 Jahren heran, ergibt sich eine 1-Jahres-Sterberate von

12,9 %. Zöge man die Untergrenze von 3 Jahren heran, ergäbe sich eine 1-Jahres-Sterberate von 20,6 % und es ergäben sich in Folge geringere Angaben für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.

In Tabelle 3-I sind die Berechnungen unter Annahme der 1-Jahres-Sterberate von 12,9 % angegeben.

Tabelle 3-I: Berechnung der Ober- und Untergrenze der Prävalenz des fortgeschrittenen, RAI-refraktären DTC mit einer Progression nach systemischer Therapie

<b>Jahr (n)</b>	<b>Untergrenze Inzidenz</b>	<b>Untergrenze Prävalenz</b>	<b>Untergrenze Absolute Anzahl der Patienten (P)</b>	<b>Obergrenze Inzidenz</b>	<b>Obergrenze Prävalenz</b>	<b>Obergrenze Absolute Anzahl der Patienten (P)</b>
1	8	8	14	46	46	80
2	8	14	19	46	80	110
3	8	19	24	46	110	136
4	8	24	28	46	136	159
5	8	28	31	46	159	179
6	8	31	34	46	179	196
7	8	34	37	46	196	211
8	8	37	39	46	211	224
9	8	39	41	46	224	235
10	8	41	43	46	235	245
11	8	43	44	46	245	253
12	8	44	45	46	253	260
13	8	45	46	46	260	267
14	8	46	47	46	267	273
15	8	47	48	46	273	278
16	8	48	49	46	278	282
17	8	49	50	46	282	286
18	8	50	51	46	286	289
19	8	51	51	46	289	292
20	8	51	51	46	292	294
21	8	51	51	46	294	296
22	8	51	51	46	296	298
23	8	51	51	46	298	300
24	8	51	51	46	300	301
25	8	51	51	46	301	302
26	8	51	51	46	302	303
27	8	51	51	46	303	304

Jahr (n)	Untergrenze Inzidenz	Untergrenze Prävalenz	Untergrenze Absolute Anzahl der Patienten (P)	Obergrenze Inzidenz	Obergrenze Prävalenz	Obergrenze Absolute Anzahl der Patienten (P)
28	8	51	51	46	304	305
29	8	51	51	46	305	306
30	8	51	51	46	306	307
31	8	51	51	46	307	307
32	8	51	51	46	307	307

Nach dieser Berechnung ergibt sich die konstante absolute Anzahl der Patienten mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten, RAI-refraktären DTC mit Progression nach systemischer Therapie jeweils ab dem 19. Jahr für die Untergrenze und dem 31. Jahr für die Obergrenze. Die Spannweite der Zielpopulation beträgt 51 bis 307 Patienten.

### Schritt 6: Ermittlung des Anteils an GKV-Versicherten an der Zielpopulation

Zur Schätzung des Anteils an GKV-Versicherten wurden Daten des GKV-Spitzenverbands verwendet. In der aktuellen Publikation „Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung, zuletzt aktualisiert: März 2022“ wird ein Anteil der GKV-Versicherten an der Bevölkerung Deutschlands von 88,37 % angegeben (GKV-Spitzenverband 2022). Zur Schätzung der Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation wird angenommen, dass DTC-Patienten in der gesetzlichen und privaten Krankenversicherung gleichverteilt sind. Somit ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 45 bis 271 Patienten (Tabelle 3-1).

#### 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	Erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinom, die refraktär gegenüber Radiojod sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist	Kein Zusatznutzen belegt	45 – 271
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.*

Da im Anwendungsgebiet keine Studie gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden konnte und die Durchführung eines indirekten Vergleichs mangels geeigneter Studien auf Seiten der zVT nicht möglich war, kann ein Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber der zVT nicht nachgewiesen werden.

### 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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*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.*

Zur Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation wurde im April 2022 eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Diese fand in der Literaturdatenbank MEDLINE über Pubmed und im Internet auf relevanten Homepages (zum Beispiel beim G-BA, dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG] und dem RKI) statt.

Zur Beschreibung der Therapieoptionen wurde im April 2022 eine orientierende Recherche in den internetbasierten Leitliniendatenbanken und auf den Internetseiten medizinischer Fachgesellschaften unter Nutzung deutscher bzw. englischer Suchbegriffe durchgeführt, um den allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse zu ermitteln. Genutzt wurden die folgenden Begriffe: „Schilddrüse“, „Schilddrüsenkarzinom“, „Schilddrüsentumor“, „Schilddrüsenkrebs“, „differenziertes Schilddrüsenkarzinom“, „papilläres Schilddrüsenkarzinom“, „follikuläres Schilddrüsenkarzinom“, „DTC“, „PTC“, „FTC“, „thyroid“, „thyroid cancer“, „differentiated thyroid carcinoma“, „papillary thyroid carcinoma“ und „follicular thyroid carcinoma“. Die Recherche in den internetbasierten Leitliniendatenbanken richtete sich nach den Eingabemöglichkeiten der unterschiedlichen Leitlinienanbieter und Internetseiten.

Zur Beschreibung des therapeutischen Bedarfs wurde im April 2022 eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE über Pubmed durchgeführt. Ergänzend fand eine Internetrecherche auf relevanten Homepages, zum Beispiel beim G-BA und IQWiG, statt.

Zur Identifikation epidemiologischer Daten sowie der Bestimmung der Zielpopulation wurden zuletzt im April 2022 relevante Webseiten wie die des RKI, der Krebsregister der einzelnen Bundesländer und des G-BA durchsucht und eine orientierende Recherche in der Datenbank MEDLINE via Pubmed durchgeführt.

### **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. Aashiq M., Silverman D. A., Na'ara S., Takahashi H. und Amit, Moran 2019. *Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: Molecular Basis of Redifferentiation Therapies, Management, and Novel Therapies*. *Cancers* 11 (9), S. 1382.
2. American Cancer Society 2020. *Thyroid Cancer Risk Factors*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8854.00.pdf>, abgerufen am: 06.10.2021.
3. Bai Y., Kakudo K. und Jung, Chan Kwon 2020. *Updates in the Pathologic Classification of Thyroid Neoplasms: A Review of the World Health Organization Classification*. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)* 35 (4), S. 696–715.
4. Bayer Vital GmbH 2021. *Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten: Stand: März 2021*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009821>, abgerufen am: 01.04.2022.
5. Berdelou A., Lamartina L., Klain M., Leboulleux S. und Schlumberger, Martin 2018. *Treatment of refractory thyroid cancer*. *Endocrine-Related Cancer* 25 (4), S. R209-R223.
6. Bogović Crnčić T., Ilić Tomaš M., Giroto N. und Grbac Ivanković, Svjetlana 2020. *Risk Factors for Thyroid Cancer: What Do We Know So Far?* *Acta clinica Croatica* 59 (Suppl 1), S. 66–72.
7. Brose M. S. 2021. *Cabozantinib Versus Placebo in Patients With Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer (DTC) Who Have Progressed After Prior VEGFR-Targeted Therapy: Updated Results From the Phase 3 COSMIC-311 Trial and Prespecified Subgroup Analyses Based on Prior VEGFR-targeted Therapy*. American Thyroid Association, 2 October 2021, Virtual.
8. Brose M. S., Robinson B., Sherman S. I., Krajewska J., Lin C.-C., Vaisman F., Hoff A. O., Hitre E., Bowles D. W., Hernando J., Faoro L., Banerjee K., Oliver J. W., Keam B. und Capdevila, Jaume 2021. *Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *The Lancet Oncology* 22 (8), S. 1126–1138.
9. Capdevila J., Robinson B., Sherman S. I., Jarzab B., Lin C.-C., Vaisman F., Hoff A. O., Hitre E., Bowles D. W., Sen S., Patel P., Oliver J., Keam B. und Brose, M. S. 2021. *LBA67 Cabozantinib versus placebo in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer who have progressed after prior VEGFR-targeted therapy: Updated results from the phase III COSMIC-311 trial and prespecified subgroup analyses by prior therapy*. *Annals of Oncology* 32 (k.A.), S. S1343.
10. Dadu R., Devine C., Hernandez M., Waguespack S. G., Busaidy N. L., Hu M. I., Jimenez C., Habra M. A., Sellin R. V., Ying A. K., Cote G. J., Sherman S. I. und Cabanillas, Maria E. 2014. *Role of salvage targeted therapy in differentiated thyroid cancer patients who failed first-line sorafenib*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99 (6), S. 2086–2094.
11. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) 2016. *Schilddrüsenkrebs - Ursache und Risikofaktoren*. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/schilddruesenkrebs/ursache-und-risikofaktoren.html>, abgerufen am: 06.10.2021.
12. Deutsche Krebshilfe und Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) 2020. *Krebs der Schilddrüse. Die blauen Ratgeber*. Verfügbar unter:

- [https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Blaue\\_Ratgeber/Krebs-der-Schilddruese\\_BlaueRatgeber\\_DeutscheKrebshilfe.pdf](https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Blaue_Ratgeber/Krebs-der-Schilddruese_BlaueRatgeber_DeutscheKrebshilfe.pdf), abgerufen am: 08.09.2021.
13. Dietlein M. 2014. *Differenziertes Schilddrüsenkarzinom: Behandlungskorridore und interdisziplinäre Konzepte. Fachaufsatz*. Verfügbar unter: <https://www.schilddruesenzentrum-koeln.de/wissenswertes/erkrankungen-der-schilddruese/schilddruesenkrebs/fachaufsatz-differenziertes-schilddruesenkarzinom>, abgerufen am: 06.10.2021.
  14. Durante C., Haddy N., Baudin E., Leboulleux S., Hartl D., Travagli J. P., Caillou B., Ricard M., Lombroso J. D., Vathaire F. de und Schlumberger, M. 2006. *Long-Term Outcome of 444 Patients with Distant Metastases from Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Benefits and Limits of Radioiodine Therapy*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 91 (8), S. 2892–2899.
  15. Eisai GmbH 2021. *Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln: Stand: November 2021*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022191>, abgerufen am: 01.04.2022.
  16. Filetti S., Durante C., Hartl D., Leboulleux S., Locati L. D., Newbold K., Papotti M. G. und Berruti, A. 2019. *Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†*. Annals of Oncology 30 (12), S. 1856–1883.
  17. Filetti S., Durante C., Hartl D. M., Leboulleux S., Locati L. D., Newbold K., Papotti M. G. und Berruti, A. 2022. *ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer*. Annals of Oncology Journal Pre-proof (k.A.), S. k.A.
  18. Fugazzola L., Elisei R., Fuhrer D., Jarzab B., Leboulleux S., Newbold K. und Smit, Jan 2019. *2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer*. European thyroid journal 8 (5), S. 227–245.
  19. GKV-Spitzenverband 2022. *Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung: zuletzt aktualisiert: März 2022*. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv\\_kennzahlen/kennzahlen\\_gkv\\_2021\\_q4/20220328\\_GKV\\_Kennzahlen\\_Booklet\\_Q4-2021\\_300dpi\\_barrierefrei.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2021_q4/20220328_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q4-2021_300dpi_barrierefrei.pdf), abgerufen am: 05.04.2022.
  20. Haddad R. I., Bischoff L., Ball D. et al. 2022. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Thyroid Carcinoma. Version 1.2022 - April 5, 2022*.
  21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. *Lenvatinib – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V: Stand: 27.08.2015*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-886/2015-08-27\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Lenvatinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-886/2015-08-27_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Lenvatinib.pdf), abgerufen am: 25.10.2021.
  22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. *Wie funktioniert die Schilddrüse?* Verfügbar unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/wie-funktioniert-die-schilddruese.html>, abgerufen am: 06.10.2021.
  23. Jayarangaiah A., Sidhu G., Brown J., Barrett-Campbell O., Bahtiyar G., Youssef I., Arora S., Skwiersky S. und McFarlane, Samy I. 2019. *Therapeutic options for advanced thyroid cancer*. International journal of clinical endocrinology and metabolism 5 (1), S. 26–34.
  24. Kaae A. C., Kreissl M. C., Krüger M., Infanger M., Grimm D. und Wehland, Markus 2021. *Kinase-Inhibitors in Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer-Focus on*

*Occurrence, Mechanisms, and Management of Treatment-Related Hypertension.*

International journal of molecular sciences 22 (22), S. 1–23.

25. Koehler V. F., Berg E., Adam P., Weber G.-L., Pfestroff A., Luster M., Kutsch J. M., Lapa C., Sandner B., Rayes N., Fuss C. T., Kreissl M. C., Hoster E., Allelein S., Schott M., Todica A., Fassnacht M., Kroiss M. und Spitzweg, Christine 2021. *Real-World Efficacy and Safety of Multi-Tyrosine Kinase Inhibitors in Radioiodine Refractory Thyroid Cancer*. *Thyroid* 31 (10), S. 1531–1541.
26. Lilly Deutschland GmbH 2021. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Selpercatinib (Retsevmo®): Stand: 12.03.2021. Modul 3C Fortgeschrittene Schilddrüsenkarzinome mit RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4521/2021-03-12\\_Modul3C\\_Selpercatinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4521/2021-03-12_Modul3C_Selpercatinib.pdf), abgerufen am: 04.11.2021.
27. Lilly Deutschland GmbH 2022. *Fachinformation Retsevmo®: Stand Februar 2022*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023262>, abgerufen am: 14.04.2022.
28. Liu J., Liu Y., Lin Y. und Liang, Jun 2019. *Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer and Redifferentiation Therapy*. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)* 34 (3), S. 215–225.
29. Nersesyan K., Robinson D., Wolfe G., Flores N., Pelletier C., Forsythe A. und Pomerantz, David 2015. *Epidemiology and Treatment of Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the EU5*. ISPOR, 16 May 2015, Philadelphia, PA, USA.
30. Paschke R., Lincke T., Müller S. P., Kreissl M. C., Dralle H. und Fassnacht, Martin 2015. *Therapie des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms*. *Deutsches Arzteblatt international* 112 (26), S. 452–458.
31. Robert Koch-Institut (RKI) 2021a. *Krebs in Deutschland für 2017/2018 – Zusatzauswertungen: Schilddrüsenkrebs C73 - Krebsregisterdaten*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs_node.html), abgerufen am: 13.04.2022.
32. Robert Koch-Institut (RKI) 2021b. *Krebs in Deutschland für 2017/2018, 13. Ausgabe*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf;jsessionid=9F39410A8326AAD41D63A5B29EC4B75A.internet101?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=9F39410A8326AAD41D63A5B29EC4B75A.internet101?__blob=publicationFile), abgerufen am: 29.11.2021.
33. Schmidt A., Iglesias M. L., Klain M., Pitoia F. und Schlumberger, Martin 2017. *Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: An uncommon but challenging situation*. *Archives of Endocrinology and Metabolism* 61 (1), S. 81–89.
34. Subbiah V., Yang D., Velcheti V., Drilon A. und Meric-Bernstam, Funda 2020. *State-of-the-Art Strategies for Targeting RET-Dependent Cancers*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 38 (11), S. 1209–1221.
35. Tumorregister München 2022. *ICD-10 C73: Schilddrüsenkarzinom: Survival*. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73\\_\\_G-ICD-10-C73-Schilddruesenkarzinom-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73__G-ICD-10-C73-Schilddruesenkarzinom-Survival.pdf), abgerufen am: 14.04.2022.
36. Tuttle R. M., Haugen B. und Perrier, Nancy D. 2017. *Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why?* *Thyroid* 27 (6), S. 751–756.

37. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD) 2021. *Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0015.0002 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001 [Überleben]). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt.: Diagnose C73. Verfügbar unter: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>, abgerufen am: 21.12.2021.*
38. Zieren H. U. 0000. *Aktuelle Konzepte zur Therapie des Schilddrüsenkarzinoms.* Verfügbar unter: <https://www.deutsches-schilddruesenzentrum.de/wissenswertes/schilddruesenerkrankungen/schilddruesenkrebs/faufsatz-aktuelle-konzepte-zur-therapie-des-schilddruesenkarzinoms/>, abgerufen am: 11.04.2022.

### 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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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 3.2). 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Cabozantinib (CABOMETYX <sup>®</sup> , 20, 40, 60 mg, Filmtabletten) (Ipsen Pharma GmbH 2022)	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	Kontinuierlich, einmal täglich	365	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-Care, unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes</b>				
Sorafenib (Nexavar <sup>®</sup> 200 mg, Filmtabletten) (Bayer Vital GmbH 2021)	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	Kontinuierlich, zweimal täglich	365	1

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)
Lenvatinib (Lenvima® 4 mg / 10 mg, Hartkapseln) (Eisai GmbH 2021)	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	Kontinuierlich, einmal täglich	365	1
Best Supportive Care	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	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>				

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

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### **Angaben zum Behandlungsmodus von Cabozantinib**

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-3 für Cabozantinib entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Cabometyx® (Ipsen Pharma GmbH 2022).

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Cabozantinib kontinuierlich einmal täglich als orale 60 mg Filmtablette zu verabreichen und die Behandlung solange fortzusetzen, „bis der Patient klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt“ (Ipsen Pharma GmbH 2022). Bei auftretenden Nebenwirkungen wird eine vorübergehende Unterbrechung und/oder Dosisreduktion zunächst auf 40 mg einmal täglich

und danach auf 20 mg einmal täglich 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 jährlich 365 Behandlungstagen ausgegangen.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Angaben zum Behandlungsmodus von Sorafenib***

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-3 für Sorafenib entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Nexavar<sup>®</sup> (Bayer Vital GmbH 2021).

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Sorafenib kontinuierlich zweimal täglich in der Form von zwei 200-mg-Filtabletten (Tagesgesamtdosis 800 mg) oral zu verabreichen und die Behandlung solange fortzusetzen, „wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird, oder bis ein nicht mehr akzeptables Ausmaß an Toxizität auftritt“ (Bayer Vital GmbH 2021). Bei auftretenden Nebenwirkungen wird eine vorübergehende Unterbrechung und/oder Dosisreduktion zunächst auf 600 mg täglich und danach auf 400 mg täglich und ggf. weiter auf 200 mg täglich empfohlen. Es wird im Folgenden von der Standarddosierung als konservativer Abschätzung ausgegangen. Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation von Sorafenib nicht angegeben. Für die Berechnung wird daher von jährlich 365 Behandlungstagen ausgegangen.

#### ***Angaben zum Behandlungsmodus von Lenvatinib***

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-3 für Lenvatinib entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Lenvima<sup>®</sup> (Eisai GmbH 2021).

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Lenvatinib kontinuierlich einmal täglich in der Form von zwei 10-mg-Hartkapseln und einer 4-mg-Hartkapsel (Tagesgesamtdosis 24 mg) oral zu verabreichen und die Behandlung solange fortzusetzen, „wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis eine nicht akzeptable Toxizität auftritt“ (Eisai GmbH 2021). Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise eine Dosisanpassung, eine vorübergehende Therapieunterbrechung oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich (Eisai GmbH 2021). Es wird im Folgenden von der Standarddosierung als konservativer Abschätzung ausgegangen. Eine maximale Therapiedauer wird in der Fachinformation von Lenvatinib nicht angegeben. Für die Berechnung wird daher von jährlich 365 Behandlungstagen 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. 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)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungs- modus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Cabozantinib (CABOMETYX <sup>®</sup> , 20, 40, 60 mg, Filmtabletten) (Ipsen Pharma GmbH 2022)	Erwachsene mit lokal fortge- schrittenem oder metastasier- tem differenziertem Schilddrü- senkarzinom (DTC), die re- fraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vor- herigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist	Kontinuierlich, einmal täglich	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-Care, unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes</b>			
Sorafenib (Nexavar <sup>®</sup> 200 mg, Filmtabletten) (Bayer Vital GmbH 2021)	Erwachsene mit lokal fortge- schrittenem oder metastasier- tem differenziertem Schilddrü- senkarzinom (DTC), die re- fraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vor- herigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist	Kontinuierlich, zweimal täglich	365
Lenvatinib (Lenvima <sup>®</sup> 4 mg/ 10 mg, Hartkapseln) (Eisai GmbH 2021)	Erwachsene mit lokal fortge- schrittenem oder metastasier- tem differenziertem Schilddrü- senkarzinom (DTC), die re- fraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen	Kontinuierlich, einmal täglich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist		
Best Supportive Care	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	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

*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.*

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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: Jahresverbrauch 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Cabozantinib (CABOMETYX®)	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem	365	60 mg	21.900 mg (= 365 × 60 mg; 365 Filmtabletten à 60 mg)

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
20, 40, 60 mg, Filmtabletten) (Ipsen Pharma GmbH 2022)	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			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-Care, unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes</b>				
Sorafenib (z. B. Nexavar® 200 mg, Filmtabletten) (Bayer Vital GmbH 2021)	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	365	400 mg	292.000 mg (= 365 × 2 × 400 mg; 1.460 Filmtabletten à 200 mg)
Lenvatinib (Lenvima® 4 mg / 10 mg, Hartkapseln) (Eisai GmbH 2021)	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radio-	365	24 mg	8.760 mg (= 365 × 24 mg; 730 Hartkapseln à 10 mg und 365 Hartkapseln à 4 mg)

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	jod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist			
Best Supportive Care	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	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

*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.

## **Zu bewertendes Arzneimittel**

### ***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 2022). Dies entspricht 365 Tabletten pro Jahr.

Daraus ergibt sich ein jährlicher Durchschnittsverbrauch von 21.900 mg (=60 mg pro Tablette × 1 Tablette pro Tag × 365 Behandlungstage pro Jahr, 365 Filmtabletten).

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### ***Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Sorafenib***

Laut einer beispielhaft ausgewählten Fachinformation wird Sorafenib kontinuierlich in einer Dosis von zweimal 400 mg täglich für eine Tagesgesamtdosis von 800 mg verabreicht (Bayer Vital GmbH 2021). Dies entspricht 1.460 Tabletten à 200 mg pro Jahr.

Daraus ergibt sich ein jährlicher Durchschnittsverbrauch von 292.000 mg (=200 mg pro Tablette × 4 Tabletten pro Tag × 365 Behandlungstage pro Jahr, 1.460 Filmtabletten).

### ***Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Lenvatinib***

Laut Fachinformation wird Lenvatinib kontinuierlich in einer Dosis von einmal 24 mg täglich (je 2 Kapseln à 10 mg und 1 Kapsel à 4 mg) verabreicht (Eisai GmbH 2021). Dies entspricht 730 Kapseln à 10 mg und 365 Kapseln à 4 mg pro Jahr.

Daraus ergibt sich ein jährlicher Durchschnittsverbrauch von 8.760 mg (=24 mg pro Gabe (2 Kapseln à 10 mg und 1 Kapsel à 4 mg) × 365 Behandlungstage pro Jahr).

### ***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 Vergleichstherapie 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in € nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €
Cabozantinib (CABOMETYX 60 mg Filmtabletten, Ipsen Pharma GmbH), PZN: 12358037	5.709,62 (60 mg Filmtabletten, 30 Stück)	5.385,06 [1,77 <sup>a</sup> ; 322,79 <sup>b</sup> ]
Sorafenib (NEXAVAR 200 mg Filmtabletten, Bayer Vital GmbH) PZN: 06639677	4.874,62 (200 mg Filmtabletten, 112 Stück)	4.597,75 [1,77 <sup>a</sup> ; 275,10 <sup>b</sup> ]
Lenvatinib (LENVIMA Eisai 4 mg Hartkapseln, Eisai GmbH), PZN: 11010711	1.626,52 (4 mg Hartkapseln, 30 Stück)	1.535,15 [1,77 <sup>a</sup> ; 89,60 <sup>b</sup> ]
Lenvatinib (LENVIMA Eisai 10 mg Hartkapseln, Eisai GmbH), PZN: 11010728	1.853,45 (10 mg Hartkapseln, 30 Stück)	1.749,12 [1,77 <sup>a</sup> ; 102,56 <sup>b</sup> ]
a Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel b Rabatt für nichtfestbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Absatz 1 Stand Lauer-Taxe: 01.04.2022 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch Quellen: Lauer-Fischer 2022a, 2022b, 2022c		

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: 01.04.2022 der Lauer-Taxe) der ausgewählten Packungen (Lauer-Fischer 2022a, 2022b, 2022c). 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

Alle Rabatte wurden der Lauer-Taxe entnommen.

In die in der Lauer-Taxe veröffentlichten Apothekenabgabepreise „Taxe-Verkaufspreis (gesetzlich)“, die für die Berechnung herangezogen wurden, 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 Fachinformation 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. 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 Fachinformation 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 3.2). 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 Fachinformation (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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Cabozantinib (CABOMETYX®, 20, 40, 60 mg, Filmtabletten) (Ipsen Pharma GmbH 2022)	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	Keine zusätzlich notwendigen und/oder sonstigen GKV-Leistungen	0	0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-Care, unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes</b>				
Sorafenib (Nexavar® 200 mg, Filmtabletten) (Bayer Vital GmbH 2021)	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	Keine zusätzlich notwendigen und/oder sonstigen GKV-Leistungen	0	0
Lenvatinib (Lenvima® 4 mg /	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder	Keine zusätzlich notwendigen	0	0

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
10 mg, Hartkapseln) (Eisai GmbH 2021)	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	und/oder sonstigen GKV-Leistungen		
Best Supportive Care	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	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

*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 bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt:

„Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger

Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.“ (G-BA 2021)

Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen (Bayer Vital GmbH 2021; Eisai GmbH 2021; Ipsen Pharma GmbH 2022), so dass keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigt werden.

*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

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Entfällt	Entfällt

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

Entfällt.

*Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) 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)

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 €
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Cabozantinib (CABOMETYX <sup>®</sup> , 20, 40, 60 mg, Filmtabletten) (Ipsen Pharma GmbH 2022)	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	Keine	0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-Care, unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes</b>			
Sorafenib (Nexavar <sup>®</sup> 200 mg, Filmtabletten) (Bayer Vital GmbH 2021)	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	Keine	0
Lenvatinib (Lenvima <sup>®</sup> 4 mg / 10 mg, Hartkapseln) (Eisai GmbH 2021)	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	Keine	0
Best Supportive Care	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differen-	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

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 €
	ziertem 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		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

### 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfsta-  
xe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfsta- xe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Cabozantinib (CABOMETYX®, 20, 40, 60 mg, Filmtabletten) (Ipsen Pharma GmbH 2022)	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC), die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in	65.518,23	0	0	65.518,23

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfsstufe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
	Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist				
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-Care, unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes</b>					
Sorafenib (Nexavar® 200 mg, Filmtabletten) (Bayer Vital GmbH 2021)	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	59.934,96	0	0	59.934,96
Lenvatinib (Lenvima® 4 mg / 10 mg, Hartkapseln) (Eisai GmbH 2021)	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	61.239,58	0	0	61.239,58

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfsstufe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Best Supportive Care	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	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

### 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 2022).

Cabozantinib zeigte in der Zulassungsstudie COSMIC-311 im Vergleich zu Placebo ein signifikant längeres PFS, sowie eine günstige ORR und OS, bei einem akzeptablen, vergleichbaren Verträglichkeitsprofil (Brose et al. 2021). Es kann daher von einer guten Akzeptanz bei Patienten ausgegangen werden. Untersuchungen zur Adhärenz im klinischen Alltag liegen nicht vor.

In der Zulassungsstudie wurde zum ersten Datenschnitt für Cabozantinib bei 8,0 % der Patienten ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, die mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehen, registriert, während dies unter Placebo 4,8 % der Patienten betraf. Ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, die nicht mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehen, werden für 4,8 % der Patienten im Cabozantinib-Arm und keinen Patienten im Placebo-Arm berichtet (siehe Modul 4). Weitere 3 Patienten (davon 2 im Cabozantinib-Arm) brachen die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab, die außerhalb des im statistischen Analyseplan definierten Beobachtungszeitraums aufgetreten sind.

In der Zulassungsstudie war die mediane Behandlungsdauer (einschließlich Unterbrechungen) 5,03 Monate im Cabozantinib-Arm.

Cabozantinib ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder anderen Bestandteilen des Fertigarzneimittels (Ipsen Pharma GmbH 2022).

Neben Cabozantinib stehen im Anwendungsgebiet abhängig von der erhaltenen Vortherapie eines Patienten weitere Therapieoptionen zur Verfügung. Cabozantinib wird somit nur bei einem Teil der Patienten zum Einsatz kommen.

*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.*

Aufgrund der Verfügbarkeit mehrerer Therapiealternativen im Anwendungsgebiet und der zu erwartenden kürzeren Behandlungsdauer als die angenommenen 12 Monate stellen die in Tabelle 3-10 aufgeführten Therapiekosten eine Überschätzung der tatsächlich durch Cabozantinib entstehenden Kosten dar.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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 01. April 2022 der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 01.04.2022) (Lauer-Fischer 2022a, 2022b, 2022c).

Es werden keine weiteren 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 Radiojod-refraktären, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten differenzierten Schilddrüsenkarzinoms 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. Bayer Vital GmbH 2021. *Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten: Stand: März 2021*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009821>, abgerufen am: 01.04.2022.
2. Brose M. S., Robinson B., Sherman S. I., Krajewska J., Lin C.-C., Vaisman F., Hoff A. O., Hitre E., Bowles D. W., Hernando J., Faoro L., Banerjee K., Oliver J. W., Keam B. und Capdevila, Jaume 2021. *Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *The Lancet Oncology* 22 (8), S. 1126–1138.
3. Eisai GmbH 2021. *Fachinformation Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln: Stand: November 2021*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022191>, abgerufen am: 01.04.2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM*

*RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Schilddrüsenkarzinom, RET-Fusion+, nach Sorafenib und/oder Lenvatinib Vortherapie): 2. September 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7818/2021-09-02\\_AM-RL-XII\\_Selpercatinib\\_D-657\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7818/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-657_TrG.pdf), abgerufen am: 01.04.2022.*

5. Ipsen Pharma GmbH 2022. *Fachinformation CABOMETYX 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten: Stand: April 2022.* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021250>, abgerufen am: 05.05.2022.
6. Lauer-Fischer 2022a. *Cabozantinib: Lauer-Taxe Auszug (Stand: 01.04.2022).* Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 01.04.2022.
7. Lauer-Fischer 2022b. *Lenvatinib: Lauer-Taxe Auszug (Stand: 01.04.2022).* Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 01.04.2022.
8. Lauer-Fischer 2022c. *Sorafenib: Lauer-Taxe Auszug (Stand: 01.04.2022).* Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/>, abgerufen am: 01.04.2022.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 CABOMETYX entnommen (Ipsen Pharma GmbH 2022):

#### **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.

#### ***Dosierung***

CABOMETYX Tabletten und Cabozantinib Kapseln sind nicht bioäquivalent und sollten nicht gegeneinander ausgetauscht werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### ***CABOMETYX als Monotherapie***

Bei RCC, HCC und DTC ist die empfohlene Dosis CABOMETYX 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.

*CABOMETYX in Kombination mit Nivolumab in der Erstlinienbehandlung bei fortgeschrittenem RCC*

Die empfohlene Dosis ist 40 mg CABOMETYX, einmal täglich eingenommen, in Kombination mit 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen **oder** 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen als intravenöse Infusion. Die Behandlung sollte bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität fortgesetzt werden. Nivolumab sollte fortgesetzt werden bis zur Progression der Erkrankung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate bei Patienten ohne Krankheitsprogression (für Hinweise zur Dosierung siehe Fachinformation von Nivolumab).

*Anpassung der Therapie*

Zur Beherrschung vermuteter Nebenwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung und/oder eine Dosisreduktion erforderlich sein (siehe Tabelle 3-J). Wenn bei der Monotherapie eine Dosisreduktion notwendig ist, empfiehlt sich eine Senkung zunächst auf 40 mg täglich, und danach auf 20 mg täglich.

Bei Kombination von CABOMETYX mit Nivolumab wird empfohlen, die Dosis von CABOMETYX auf 20 mg einmal täglich zu reduzieren, und danach auf 20 mg jeden zweiten Tag (Hinweise zur Dosisanpassung von Nivolumab entnehmen Sie bitte der Nivolumab Fachinformation).

Dosisunterbrechungen werden zur Beherrschung von Toxizitäten des Grades 3 oder höher gemäß 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-J: Empfohlene CABOMETYX-Dosisanpassungen beim Auftreten von Nebenwirkungen

<b>Nebenwirkung und Schweregrad</b>	<b>Anpassung der Behandlung</b>
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 $\leq 1$ 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 $\leq 1$ abgeklungen ist. Supportive Maßnahmen einleiten, falls indiziert. Die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufnehmen.

Nebenwirkung und Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Grad-4-Nebenwirkungen (ausgenommen sind klinisch nicht relevante Laborwertabnormitäten)	Die Behandlung unterbrechen. Angemessene medizinische Versorgung anweisen. Wenn die Nebenwirkung auf Grad $\leq 1$ abgeklungen ist, die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufnehmen. Wenn die Nebenwirkung nicht abklingt, die Behandlung dauerhaft absetzen.
Erhöhung der Leberenzymwerte bei RCC Patienten, die mit CABOMETYX und Nivolumab behandelt werden	
ALT oder AST $> 3 \times$ ULN aber $\leq 10 \times$ ULN, ohne Gesamtbilirubin $\geq 2 \times$ ULN	CABOMETYX und Nivolumab unterbrechen bis Nebenwirkungen auf Grad $\leq 1$ zurückgegangen sind. Eine Behandlung mit Kortikosteroiden kann in Betracht gezogen werden, bei Verdacht auf eine immunvermittelte Reaktion (siehe Fachinformation Nivolumab). Wiederaufnahme der Behandlung mit einem Präparat oder nacheinander mit beiden Präparaten nach Abklingen der Nebenwirkungen möglich. Bei Wiederaufnahme von Nivolumab siehe Fachinformation von Nivolumab.
ALT oder AST $> 10 \times$ ULN, oder $> 3 \times$ ULN mit Gesamtbilirubin $\geq 2 \times$ ULN	CABOMETYX und Nivolumab dauerhaft absetzen. Eine Behandlung mit Kortikosteroiden kann in Betracht gezogen werden, bei Verdacht auf eine immunvermittelte Reaktion (siehe Fachinformation Nivolumab).

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

ULN = oberer Normbereich (upper limit of normal)

ALT = Alanin-Aminotransferase

AST = Aspartat-Aminotransferase

### ***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).

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 ( $\geq 65$  Jahre) wird für Cabozantinib keine spezielle Dosisanpassung empfohlen.

#### *Ethnie*

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

### *Eingeschränkte 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.

### *Eingeschränkte 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). 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).

### *Eingeschränkte 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. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

### **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 genannten sonstigen Bestandteile.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die meisten Nebenwirkungen 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 Nebenwirkungen, die im

Allgemeinen früh auftreten, gehören Hypokalzämie, Hypokaliämie, Thrombozytopenie, Hypertonie, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (PPES), Proteinurie und gastrointestinale (GI) Ereignisse (abdominale Schmerzen, Schleimhautentzündung, Obstipation, Diarrhö, Erbrechen).

Das Nebenwirkungsmanagement kann eine vorübergehende Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion von Cabozantinib erfordern (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation):

*Bei RCC nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF* traten Dosisreduktionen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund eines unerwünschten Ereignisses 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 Kombination von Cabozantinib und Nivolumab in der Erstlinienbehandlung des RCC* in der klinischen Studie (CA2099ER) traten bei 54,1 % eine Dosisreduktion und bei 73,4 % der Patienten eine Dosisunterbrechung von Cabozantinib aufgrund eines unerwünschten Ereignisses auf. Bei 9,4 % der Patienten waren zwei Dosisreduktionen erforderlich. Die mediane Zeit bis zur ersten Dosisreduktion betrug 106 Tage und bis zur ersten Dosisunterbrechung 68 Tage.

*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.

*Beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom* traten Dosisreduktionen und Dosisunterbrechungen bei 56 % bzw. 72 % der mit Cabozantinib behandelten Patienten in der klinischen Studie (COSMIC-311) auf. Bei 22 % der Patienten waren zwei Dosisreduktionen erforderlich. Die mediane Zeit bis zur ersten Dosisreduktion betrug 57 Tage und bis zur ersten Dosisunterbrechung 30 Tage.

### **Hepatotoxizität**

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 3-J befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Bei Kombination von Cabozantinib mit Nivolumab bei Patienten mit fortgeschrittenem RCC wurden ALT- und AST-Erhöhungen Grad 3 und 4 häufiger berichtet im Vergleich zur Cabozantinib Monotherapie (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Vor Beginn sowie regelmäßig während einer Behandlung sollen Leberenzymwerte überwacht werden. Die Anwendungshinweise für beide Arzneimittel sollen befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation und Fachinformation von Nivolumab).

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 der Fachinformation). Ein verhältnismäßig größerer Anteil der Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) entwickelte eine hepatische Enzephalopathie unter Behandlung mit Cabozantinib. Cabozantinib wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) empfohlen, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

### ***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 vorausgegangenen 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 Ereignissen (siehe Abschnitt 4.8). 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 3-J).

### ***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.

Die Studie mit Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab bei fortgeschrittenem RCC (CA2099ER) in der Erstlinientherapie schloss Patienten mit Antikoagulanzen in therapeutischen Dosen aus.

### ***Aneurysmen und Arterien-dissektion***

Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/oder Arterien-dissektion begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Cabozantinib sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.

### ***Thrombozytopenie***

In der HCC-Studie (CELESTIAL) und der DTC-Studie (COSMIC-311) 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 3-J).

### ***Wundheilungsstörungen***

Unter Cabozantinib wurden Wundheilungsstörungen beobachtet. Die Behandlung mit Cabozantinib sollte nach Möglichkeit mindestens 28 Tage vor einem geplanten chirurgischen Eingriff, inklusive zahnärztlicher Eingriffe oder Operationen, 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, einschließlich hypertensive Krise, 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 Behandlung mit Cabozantinib unterbrochen werden, bis der Blutdruck unter Kontrolle ist. Danach kann die Behandlung mit Cabozantinib mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.

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

### ***Osteonekrose***

Unter Cabozantinib wurden Fälle von Osteonekrose des Kiefers beobachtet. Vor Beginn sowie regelmäßig während einer Cabozantinib-Behandlung soll eine zahnärztliche Untersuchung durchgeführt werden. Die Patienten müssen eine Unterweisung in Mundhygiene erhalten. Vor invasiven zahnärztlichen Eingriffen oder geplanten zahnärztlichen Operationen soll die Cabozantinib-Behandlung nach Möglichkeit mindestens 28 Tage ausgesetzt werden. Vorsicht ist bei Patienten geboten, die Arzneimittel erhalten, die mit Kieferosteonekrose assoziiert sind, wie z. B. Bisphosphonate. Bei Auftreten einer Kieferosteonekrose muss Cabozantinib abgesetzt werden.

### ***Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (PPES)***

Unter Cabozantinib wurden Fälle von palmar-plantarem Erythrodyästhesie-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.

***Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)***

Das Auftreten eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) wurde unter Cabozantinib beobachtet. Dieses Syndrom sollte bei jedem Patienten mit multiplen Symptomen, einschließlich Krampfanfällen, Kopfschmerzen, visuellen Störungen, Verwirrung oder veränderter Mentalfunktion, in Betracht gezogen werden. Die Cabozantinib-Behandlung muss bei Patienten mit PRES 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 (Calcium, Kalium und Magnesium im Serum) zu erwägen.

***Funktionsstörung der Schilddrüse***

Bei allen Patienten wird eine Laboruntersuchung der Schilddrüsenfunktion zu Beginn der Behandlung empfohlen. Patienten mit vorbestehender Hypothyreose oder Hyperthyreose sollen vor Beginn der Cabozantinib-Behandlung entsprechend den medizinischen Leitlinien behandelt werden.

Alle Patienten sind während der Behandlung mit Cabozantinib engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenfunktionsstörung zu untersuchen. Patienten, bei denen eine Schilddrüsenfunktionsstörung auftritt, sollen entsprechend den medizinischen Leitlinien behandelt werden.

***Biochemische Labortestabweichungen***

Cabozantinib wurde mit einem erhöhten Auftreten von Elektrolytstörungen (einschließlich Hypo- und Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie) in Verbindung gebracht. Hypokalzämie wurde unter Cabozantinib bei Patienten mit Schilddrüsenkrebs im Vergleich zu Patienten mit anderen Krebsarten häufiger und/oder in höherem Schweregrad (einschließlich Grad 3 und 4) beobachtet. 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-J).

***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).

### ***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).

### ***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).

### ***Sonstige Bestandteile***

#### *Lactose*

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

#### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **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, H<sub>2</sub>-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 Colestyramin 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 der Fachinformation). 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.

Der Effekt von Cabozantinib auf die Pharmakokinetik von Warfarin wurde nicht untersucht. Eine Wechselwirkung mit Warfarin ist 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 ( $IC_{50} = 7,0 \mu\text{M}$ ) 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 der Fachinformation).

### ***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). 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). 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.

## Nebenwirkungen

### *Cabozantinib als Monotherapie*

#### *Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen in der RCC-Population (Häufigkeit  $\geq 1$  %) sind abdominale Schmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Hypertonie, Embolie, Hyponatriämie, Lungenembolie, Erbrechen, Dehydratation, Fatigue, Asthenie, Appetitabnahme, tiefe Venenthrombose, Schwindel, Hypomagnesiämie und palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom (PPES).

Die häufigsten Nebenwirkungen jeden Grades (die bei mindestens 25 % der Patienten auftraten) umfassten in der RCC-Population Diarrhö, Fatigue, Übelkeit, Appetitabnahme, PPES, Hypertonie, Gewichtsabnahme, Erbrechen, Dysgeusie, Obstipation und AST erhöht. Hypertonie wurde in der nicht vorbehandelten RCC-Population (67 %) häufiger beobachtet als bei RCC-Patienten nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (37 %).

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen in der HCC-Population (Häufigkeit  $\geq 1$  %) sind hepatische Enzephalopathie, Asthenie, Fatigue, PPES, Diarrhö, Hyponatriämie, Erbrechen, abdominale Schmerzen und Thrombozytopenie.

Die häufigsten Nebenwirkungen jeden Grades (bei mindestens 25 % der Patienten) umfassten in der HCC-Population Diarrhö, Appetitabnahme, PPES, Fatigue, Übelkeit, Hypertonie und Erbrechen.

Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen in der DTC-Population (Häufigkeit  $\geq 1$  %) sind Diarrhö, Lungenembolie, Dyspnoe, tiefe Venenthrombose, Hypertonie und Hypokalzämie.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen jeglichen Grades (die bei mindestens 25 % der Patienten auftraten) in der DTC-Population gehörten Diarrhö, PPES, Hypertonie und Fatigue.

#### *Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen*

Nebenwirkungen, die im gepoolten Datensatz für Patienten erfasst wurden, die mit Cabozantinib als Monotherapie bei RCC, HCC und DTC (n = 1043) behandelt wurden, oder die nach Markteinführung unter Behandlung mit Cabozantinib berichtet wurden, sind in Tabelle 3-K aufgeführt. Diese Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben werden alle Grade angegeben und es wird folgende Definition zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Nebenwirkungen innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 3-K: In klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen bei Patienten unter Behandlung mit Cabozantinib als Monotherapie

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Häufig	Abszess
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig	Anämie, Thrombozytopenie
Häufig	Neutropenie, Lymphopenie
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Sehr häufig	Hypothyreose*
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig	Appetitabnahme, Hypomagnesiämie, Hypokaliämie, Hypoalbuminämie
Häufig	Dehydratation, Hypophosphatämie, Hyponatriämie, Hypokalzämie, Hyperkaliämie, Hyperbilirubinämie, Hyperglykämie, Hypoglykämie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Dysgeusie, Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig	Periphere Neuropathie <sup>a</sup>
Gelegentlich	Krämpfe, Schlaganfall
Nicht bekannt	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
<b>Erkrankungen von Ohr und Labyrinth</b>	
Häufig	Tinnitus
<b>Herzerkrankungen</b>	
Nicht bekannt	Herzinfarkt
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Sehr häufig	Hypertonie, Hämorrhagie <sup>b*</sup>
Häufig	Venöse Thrombose <sup>c</sup> , arterielle Thrombose
Gelegentlich	Hypertensive Krise
Nicht bekannt	Aneurysmen und Arteriendissektion
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig	Dysphonie, Dyspnoe, Husten
Häufig	Lungenembolie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Diarrhö*, Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Obstipation, abdominale Schmerzen, Dyspepsie
Häufig	Gastrointestinale Perforation*, Pankreatitis, Fisteln*, gastroösophageale Refluxkrankheit, Hämorrhoiden, Schmerzen im Mund, Mundtrockenheit, Dysphagie, Glossodynie
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig	Hepatische Enzephalopathie*
Gelegentlich	Cholestatische Hepatitis

<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig	Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Hautausschlag
Häufig	Pruritus, Alopezie, trockene Haut, akneähnliche Dermatitis, Änderung der Haarfarbe, Hyperkeratose, Erythem
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Sehr häufig	Schmerzen in den Extremitäten
Häufig	Muskelkrämpfe, Arthralgie
Gelegentlich	Kieferosteonekrose
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig	Proteinurie
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig	Fatigue, Schleimhautentzündung, Asthenie, periphere Ödeme
<b>Untersuchungen<sup>d</sup></b>	
Sehr häufig	Gewichtsabnahme, Anstieg der ALT-, AST-Serumspiegel
Häufig	Anstieg der ALP-, Gamma-GT-, Kreatinin-, Amylase-, Lipase-Serumspiegel, Anstieg des Cholesterin-Serumspiegels, Triglyzeride im Blut erhöht
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	
Häufig	Wundheilungsstörungen <sup>e</sup>

\* Siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

<sup>a</sup> Einschließlich Polyneuropathie; periphere Neuropathie ist hauptsächlich sensorisch.

<sup>b</sup> Einschließlich Epistaxis als am häufigsten gemeldete Nebenwirkung.

<sup>c</sup> Alle Venenthrombosen einschließlich tiefer Venenthrombose.

<sup>d</sup> Auf Grundlage berichteter Nebenwirkungen.

<sup>e</sup> Verzögerte Heilung, Komplikation an der Inzisionsstelle und Wunddehiszenz.

## ***Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab in der Erstlinienbehandlung des RCC***

### *Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Bevor Sie eine Therapie mit Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab beginnen, beachten Sie die Fachinformation von Nivolumab. Weitere Informationen zum Sicherheitsprofil einer Nivolumab-Monotherapie entnehmen Sie bitte der Nivolumab Fachinformation.

Im Datensatz von 40 mg Cabozantinib einmal täglich in Kombination mit 240 mg Nivolumab alle zwei Wochen bei RCC (n = 320) mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 16 Monaten sind die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen ( $\geq 1\%$ ) Durchfall, Pneumonitis, Lungenembolie, Lungenentzündung, Hyponatriämie, Pyrexie, Nebenniereninsuffizienz, Erbrechen, Dehydratation.

Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 25\%$ ) waren Durchfall, Fatigue, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Stomatitis, muskuloskelettale Schmerzen, Hypertonie, Hautausschlag,

Hypothyreose, Appetitabnahme, Übelkeit und Bauchschmerzen. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen war leicht bis mäßig (Grad 1 oder 2).

#### *Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen*

Nebenwirkungen, die in der klinischen Studie zu Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab beobachtet wurden, sind in Tabelle 3-L gemäß MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitskategorien gelistet.

Bei den Häufigkeitsangaben werden alle Grade angegeben, und es wird folgende Definition zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Nebenwirkungen innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 3-L: Nebenwirkungen von Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig	Infekt der oberen Atemwege
Häufig	Pneumonie
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Häufig	Eosinophilie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Häufig	Überempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktischer Reaktion)
Gelegentlich	Infusionsbedingte Überempfindlichkeitsreaktion
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Sehr häufig	Hypothyreose, Hyperthyreose
Häufig	Nebenniereninsuffizienz
Gelegentlich	Hypophysitis, Thyreoiditis
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig	Appetitabnahme
Häufig	Dehydratation
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Dysgeusie, Schwindel, Kopfschmerzen
Häufig	Periphere Neuropathie
Gelegentlich	Autoimmune Enzephalitis, Guillain-Barré Syndrom, myasthenisches Syndrom
<b>Erkrankungen von Ohr und Labyrinth</b>	
Häufig	Tinnitus

<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig	trockenes Auge, verschwommenes Sehen
Gelegentlich	Uveitis
<b>Herzerkrankungen</b>	
Häufig	Vorhofflimmern, Tachykardie
Gelegentlich	Myokarditis
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Sehr häufig	Hypertonie
Häufig	Thrombose <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig	Dysphonie, Dyspnoe, Husten
Häufig	Pneumonitis, Lungenembolie, Epistaxis, Pleuraerguss
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Stomatitis, Bauchschmerzen, Dyspepsie
Häufig	Colitis, Gastritis, Schmerzen im Mund, Mundtrockenheit, Hämorrhoiden
Gelegentlich	Pankreatitis, Perforation des Dünndarms <sup>b</sup> , Glossodynie
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig	Hepatitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig	Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom, Hautausschlag <sup>c</sup> , Pruritus
Häufig	Alopezie, trockene Haut, Erythem, Änderung der Haarfarbe
Gelegentlich	Psoriasis, Urtikaria
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Sehr häufig	Muskuloskelettale Schmerzen <sup>d</sup> , Arthralgie, Muskelkrämpfe
Häufig	Arthritis
Gelegentlich	Myopathie, Kieferosteonekrose, Fisteln
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Sehr häufig	Proteinurie
Häufig	Nierenversagen, akute Nierenschädigung
Gelegentlich	Nephritis
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig	Fatigue, Pyrexie, Ödeme
Häufig	Schmerzen, Thoraxschmerzen

<b>Untersuchungen <sup>e</sup></b>	
Sehr häufig	ALT erhöht, AST erhöht, Hypophosphatämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hyperglykämie, Lymphopenie, alkalische Phosphatase erhöht, erhöhte Lipase, erhöhte Amylase, Thrombozytopenie, Kreatinin erhöht, Anämie, Leukopenie, Hyperkaliämie, Neutropenie, Hyperkalzämie, Hypoglykämie, Hypokaliämie, Gesamtbilirubin erhöht, Hypermagnesiämie, Hypernatriämie, Gewichtsabnahme
Häufig	Cholesterin erhöht, Hypertriglyzeridämie

Die in Tabelle 3-L angegebenen Häufigkeiten unerwünschter Wirkungen sind möglicherweise nicht vollständig auf Cabozantinib allein zurückzuführen, sondern können auch durch die Grunderkrankung oder die Kombination mit Nivolumab bedingt sein.

- <sup>a</sup> Thrombose ist ein Sammelbegriff für Pfortaderthrombose, Lungenvenenthrombose, Lungenthrombose, Aortenthrombose, arterielle Thrombose, tiefe Venenthrombose, Beckenvenenthrombose, Thrombose der Vena cava, venöse Thrombose, venöse Thrombose einer Extremität
- <sup>b</sup> Es wurden tödliche Fälle gemeldet
- <sup>c</sup> Hautausschlag ist ein Sammelbegriff für Dermatitis, akneähnliche Dermatitis, bullöse Dermatitis, exfoliativen Hautausschlag, erythematösen Ausschlag, follikulären Ausschlag, makulären Ausschlag, makulopapulösen Ausschlag, papulösen Ausschlag, juckenden Ausschlag und Arzneimittellexanthem.
- <sup>d</sup> Muskuloskelettale Schmerzen sind ein Sammelbegriff für Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen in der Brust, muskuloskelettale Beschwerden, Myalgie, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Schmerzen in der Wirbelsäule
- <sup>e</sup> Die Häufigkeit der Laborwerte spiegelt den Anteil der Patienten wider, bei denen eine Verschlechterung gegenüber den Ausgangslaborwerten festgestellt wurde, mit Ausnahme von Gewichtsabnahme, erhöhtem Cholesterin und Hypertriglyzeridämie

### ***Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen***

Nachfolgende Ereignisse basieren auf Daten von Patienten, die oral einmal täglich 60 mg CABOMETYX als Monotherapie erhielten in den zulassungsrelevanten Studien bei RCC nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF und nicht vorbehandeltem RCC, bei HCC nach vorheriger systemischer Therapie, sowie bei DTC bei Patienten, die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und deren Krankheit während oder nach einer vorherigen systemischen Behandlung fortgeschritten ist. Ferner basieren sie auf Daten von Patienten, die oral einmal täglich 40 mg CABOMETYX in Kombination mit Nivolumab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC erhielten (Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

#### *Gastrointestinale (GI) Perforation (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)*

In der RCC-Studie nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (METEOR) wurden GI-Perforationen bei 0,9 % (3/331) der mit Cabozantinib behandelten RCC-Patienten berichtet. Die Ereignisse waren Grad 2 oder 3. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 10,0 Wochen.

In der RCC-Studie mit nicht vorbehandelten Patienten (CABOSUN) wurden GI-Perforationen bei 2,6 % (2/78) der mit Cabozantinib behandelten Patienten berichtet. Die Ereignisse waren Grad 4 und 5.

In der HCC-Studie (CELESTIAL) wurden GI-Perforationen bei 0,9 % (4/467) der mit Cabozantinib behandelten Patienten berichtet. Die Ereignisse waren Grad 3 oder 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 5,9 Wochen.

In der DTC-Studie (COSMIC-311) wurde bei einem Patienten (0,8 %) des Cabozantinib-Arms eine Perforation des GI-Trakts Grad 4 berichtet, die nach 14 Wochen Behandlung auftrat.

Bei Kombination mit Nivolumab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC (CA2099ER) betrug die Inzidenz von GI-Perforationen 1,3 % (4/320) der behandelten Patienten. Ein Ereignis war Grad 3, zwei Ereignisse waren Grad 4 und ein Ereignis war Grad 5 (tödlich).

Perforationen mit tödlichem Ausgang sind im klinischen Programm von Cabozantinib aufgetreten.

#### *Hepatische Enzephalopathie (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)*

In der HCC-Studie (CELESTIAL) wurde bei 5,6 % (26/467) der mit Cabozantinib behandelten Patienten von hepatischer Enzephalopathie (hepatische Enzephalopathie, Enzephalopathie, hyperammonämische Enzephalopathie) berichtet; 2,8 % mit Grad 3 – 4 Ereignissen und ein (0,2 %) Grad 5 Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 5,9 Wochen. Es wurden keine Fälle von hepatischer Enzephalopathie in den RCC-Studien (METEOR, CABOSUN und CA2099ER) und in der DTC-Studie (COSMIC-311) berichtet.

#### *Diarrhö (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)*

In der RCC-Studie nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (METEOR) wurde bei 74 % (245/331) der mit Cabozantinib behandelten RCC-Patienten von Diarrhö berichtet; 11 % mit Grad 3 – 4 Ereignissen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 4,9 Wochen.

In der RCC-Studie mit nicht vorbehandelten RCC-Patienten (CABOSUN) wurde bei 73 % (57/78) der mit Cabozantinib behandelten Patienten von Diarrhö berichtet; 10 % mit Grad 3 – 4 Ereignissen.

In der HCC-Studie (CELESTIAL) wurde bei 54 % (251/467) der mit Cabozantinib behandelten Patienten von Diarrhö berichtet; 9,9 % mit Grad 3 – 4 Ereignissen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 4,1 Wochen. Diarrhö führte bei 84/467 (18 %), 69/467 (15 %) bzw. 5/467 (1 %) der Patienten zu Dosismodifikationen, -unterbrechungen bzw. Behandlungsabbrüchen.

In der DTC-Studie (COSMIC-311) wurde bei 51 % der mit Cabozantinib behandelten Patienten (64/125) über Diarrhö berichtet; bei 7,2 % traten Ereignisse vom Grad 3 – 4 auf. Bei 13/125

(10 %) der Probanden führte die Diarrhö zu einer Dosisreduktion, bei 20/125 (16 %) zum Abbruch der Behandlung.

Bei Kombination mit Nivolumab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC (CA2099ER) wurde Diarrhö bei 64,7 % (207/320) der behandelten Patienten berichtet; 8,4 % (27/320) mit Grad 3 – 4 Ereignissen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 12,9 Wochen. Bei 26,3 % (84/320) der Patienten war eine Dosisverzögerung oder -reduktion notwendig, bei 2,2 % (7/320) der Patienten wurde die Behandlung wegen Diarrhö abgebrochen.

*Fisteln (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)*

In der RCC-Studie nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (METEOR) wurden Fisteln bei 1,2 % (4/331) der mit Cabozantinib behandelten Patienten berichtet, inklusive Analfisteln bei 0,6 % (2/331) der mit Cabozantinib behandelten Patienten. Mit Ausnahme eines Grad-3-Ereignisses handelte es sich um Grad-2-Ereignisse. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 30,3 Wochen.

In der RCC-Studie mit nicht vorbehandelten Patienten (CABOSUN) wurden keine Fälle von Fisteln berichtet.

In der HCC-Studie (CELESTIAL) wurde bei 1,5 % (7/467) der HCC-Patienten von Fisteln berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 14 Wochen.

In der DTC-Studie (COSMIC-311) wurden bei den mit Cabozantinib behandelten Patienten keine Fälle von Fisteln berichtet.

Bei Kombination mit Nivolumab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC (CA2099ER) wurden Fisteln bei 0,9 % (3/320) der behandelten Patienten berichtet; es handelte sich um Grad 1-Ereignisse.

Im klinischen Programm mit Cabozantinib sind Fisteln mit tödlichem Verlauf aufgetreten.

*Blutungen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)*

In der RCC-Studie nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (METEOR) betrug die Inzidenz schwerer hämorrhagischer Ereignisse (Grad  $\geq 3$ ) 2,1 % (7/331) bei den mit Cabozantinib behandelten RCC-Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 20,9 Wochen.

In der RCC-Studie mit nicht vorbehandelten Patienten (CABOSUN) betrug die Inzidenz für schwere hämorrhagische Ereignisse (Grad  $\geq 3$ ) 5,1 % (4/78) bei mit Cabozantinib behandelten RCC-Patienten.

In der HCC-Studie (CELESTIAL) lag die Inzidenz schwerer hämorrhagischer Ereignisse (Grad  $\geq 3$ ) bei 7,3 % (34/467) für die mit Cabozantinib behandelten Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 9,1 Wochen.

Bei Kombination mit Nivolumab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RCC (CA2099ER) betrug die Inzidenz an Grad  $\geq 3$  hämorrhagischen Ereignissen 1,9 % (6/320) bei behandelten Patienten.

In der DTC-Studie (COSMIC-311) lag die Inzidenz schwerer hämorrhagischer Ereignisse (Grad  $\geq 3$ ) bei 2,4 % der mit Cabozantinib behandelten Patienten (3/125). Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 14 Wochen.

Im klinischen Programm mit Cabozantinib sind Blutungen mit tödlichem Verlauf aufgetreten.

#### *Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)*

Es wurde kein Fall von PRES in den METEOR-, CABOSUN-, CA2099ER oder CELESTIAL-Studien berichtet. In der DTC-Studie (COSMIC-311) wurde PRES bei einem Patienten berichtet. In anderen klinischen Studien wurde selten von PRES berichtet (2/4.872 Patienten; 0,04 %).

#### *Erhöhte Leberenzymwerte bei Kombination von Cabozantinib mit Nivolumab bei RCC*

In der klinischen Studie mit unbehandelten RCC Patienten, die Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab erhielten, wurden Grad 3 und 4 Ereignisse von erhöhtem ALT (10,1 %) und erhöhtem AST (8,2 %) häufiger beobachtet als mit Cabozantinib Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem RCC (erhöhte ALT bei 3,6 % und erhöhte AST bei 3,3 % in der METEOR-Studie). Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Grad  $\geq 2$  erhöhtem ALT oder AST betrug 10,1 Wochen (Bereich: 2 bis 106,6 Wochen, n = 85). Bei Patienten mit Grad  $\geq 2$  erhöhtem ALT oder AST gingen die Werte bei 91 % der Fälle auf Grad 0 bis 1 zurück. Die mediane Zeit bis zum Abklingen betrug 2,29 Wochen (Bereich: 0,4 bis 108,1 Wochen). Unter den 45 Patienten mit Grad  $\geq 2$  erhöhtem ALT oder AST, die entweder mit Cabozantinib (n = 10) oder Nivolumab (n = 10) allein oder mit beiden Wirkstoffen (n = 25) erneut behandelt wurden, wurde ein Wiederauftreten einer erhöhten ALT oder AST Grad  $\geq 2$  bei 4 Patienten beobachtet, die Cabozantinib erhielten, bei 3 Patienten, die Nivolumab erhielten, und bei 8 Patienten, die sowohl Cabozantinib als auch Nivolumab erhielten.

#### *Hypothyreose*

In der RCC-Studie nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (METEOR) betrug die Inzidenz von Hypothyreose 21 % (68/331).

In der RCC-Studie mit nicht vorbehandelten Patienten (CABOSUN) betrug die Inzidenz von Hypothyreose bei mit Cabozantinib behandelten Patienten 23 % (18/78).

In der HCC-Studie (CELESTIAL) betrug die Inzidenz von Hypothyreose 8,1 % (38/467) bei mit Cabozantinib behandelten Patienten und Grad 3 Ereignisse traten bei 0,4 % (2/467) auf.

In der DTC-Studie (COSMIC-311) lag die Inzidenz der Hypothyreose bei 2,4 % (3/125). Alle Fälle waren Grad 1 – 2 und erforderten keine Änderung der Behandlung.

In Kombination mit Nivolumab bei fortgeschrittenem RCC in der Erstlinienbehandlung (CA2099ER) betrug die Inzidenz von Hypothyreose 35,6 % (114/320) der behandelten Patienten.

### ***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

- In Deutschland über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>
- In Österreich über das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at>

### **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.

Es liegen keine weiteren Anforderungen an die Infrastruktur vor.

*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.

### **3.4.2 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.*

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (Ipsen Pharma GmbH 2022).

*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.

### **3.4.3 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<sup>®</sup> identifiziert worden sind, und führt die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung auf. Die folgenden Informationen in Tabelle 3-M, Tabelle 3-O und Tabelle 3-N sind dem Bewertungsbericht des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) entnommen (EMA 2022).

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

Tabelle 3-M: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken (EMA 2022)

<b>Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken</b>	
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	Gastrointestinale Perforationen Gastrointestinale und nicht-gastrointestinale Fisteln Thromboembolische Ereignisse Blutungen (Grad $\geq 3$ ) Wundheilungsstörungen Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom Osteonekrose
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>	Nierenversagen Lebertoxizität Embryotoxizität Kanzergenität
<b>Fehlende Informationen</b>	Keine

Eine Zusammenfassung der geplanten routinemäßigen und zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung der genannten Sicherheitsbedenken liefert Tabelle 3-N.

Tabelle 3-N: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz (EMA 2022)

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Pharmakovigilanzaktivitäten</b>
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Gastrointestinale Perforationen	<b>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung:</b> Kennzeichnung in der Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament. <b>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</b> Keine	Routine-Aktivitäten zur Pharmakovigilanz Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: PASS
Gastrointestinale und nicht-gastrointestinale Fisteln	<b>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung:</b> Kennzeichnung in der Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament. <b>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</b> Keine	Routine-Aktivitäten zur Pharmakovigilanz Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: PASS
Thromboembolische Ereignisse	<b>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung:</b> Kennzeichnung in der Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 [a] und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament. <b>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</b> Keine	Routine-Aktivitäten zur Pharmakovigilanz Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: PASS

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Blutungen (Grad $\geq 3$ )	<p><b>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung:</b> Kennzeichnung in der Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p><b>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</b> Keine</p>	<p>Routine-Aktivitäten zur Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: PASS</p>
Wundheilungsstörungen	<p><b>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung:</b> Kennzeichnung in der Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p><b>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</b> Keine</p>	<p>Routine-Aktivitäten zur Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: PASS</p>
Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom	<p><b>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung:</b> Kennzeichnung in der Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 4). Verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p><b>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</b> Keine</p>	<p>Routine-Aktivitäten zur Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: PASS</p>
Osteonekrose	<p><b>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung:</b> Kennzeichnung in der Fachinformation Abschnitt 4.2 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p><b>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</b> Keine</p>	<p>Routine-Aktivitäten zur Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: PASS</p>
Nierenversagen	<p><b>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung:</b> Kennzeichnung in der Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.8 und 5.2 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p><b>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</b> Keine</p>	<p>Routine-Aktivitäten zur Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: PASS</p>
Lebertoxizität	<p><b>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung:</b> Kennzeichnung in der Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8 und 5.2 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p><b>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</b> Keine</p>	<p>Routine-Aktivitäten zur Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: PASS</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Embryotoxizität	<p><b>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung:</b> Kennzeichnung in der Fachinformation Abschnitt 4.5, 4.6 und 5.3 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2). Verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p><b>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</b> Keine</p>	<p>Routine-Aktivitäten zur Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: PASS</p>
Kanzerogenität	<p><b>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung:</b> Kennzeichnung in der Fachinformation Abschnitt 5.3. Verschreibungspflichtiges Medikament.</p> <p><b>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung:</b> Keine</p>	<p>Routine-Aktivitäten zur Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz: PASS</p>

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

Tabelle 3-O: Laufende und geplante Studien des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung (EMA 2022)

Studie/Aktivität Typ, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdatum
<p>Prospective noninterventional study of cabozantinib tablets in adults with advanced renal cell carcinoma following prior vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy (CASSIOPE)</p> <p>Laufend (Kategorie 3)</p>	<p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beobachtung der Dosisunterbrechungen, Dosisreduktionen oder der Therapieabbrüche von Cabozantinib aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der klinischen Praxis der Zweit- oder Folgelinientherapie</li> </ul> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Therapie von Cabozantinib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms im klinischen Alltag</li> <li>• Erfassung aller nicht-schwerwiegenden und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die nach Behandlungsbeginn auftreten</li> <li>• Beschreibung der Wirksamkeit von Cabozantinib im klinischen Alltag anhand von progressionsfreiem Überleben und Tumoransprechen</li> </ul>	<p>Risiko-Nutzen-Abwägung von Cabometyx unter Berücksichtigung der identifizierten und potenziellen Risiken</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Einreichung des Protokolls</li> <li>2. Protokollgenehmigung</li> <li>3. Studienbeginn</li> <li>4. Studienende</li> <li>5. Bericht zum Fortschritt</li> <li>6. Zwischenbericht</li> <li>7. Finaler Bericht</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Eingereicht am 24. April 2017</li> <li>2. 12. Oktober 2017</li> <li>3. 24. April 2018</li> <li>4. Geplant für Juni 2022 (Abschluss letzter Patient)</li> <li>5. 25. Oktober 2019</li> <li>6. Eingereicht am 01. Dezember 2020</li> <li>7. Geplant für März 2023</li> </ol>

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

Studie/Aktivität Typ, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdatum
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Beschreibung der Inanspruchnahme von Ressourcen des Gesundheitswesens im Zusammenhang mit der Behandlung von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen während des Behandlungszeitraums (Krankenhausaufenthalte, chirurgische Eingriffe, Besuche in der Notaufnahme, Aufenthalte auf der Intensivstation; Begleitmedikationen, Arztbesuche und Besuche der Krankenschwester zu Hause, ungeplante Laboruntersuchungen).</li> </ul>			

*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 3.4 wurden der Fachinformation und dem aktualisierten CHMP-Bewertungsbericht zu Cabozantinib (CABOMETYX) entnommen (EMA 2022; Ipsen Pharma GmbH 2022).

### **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) 2022. *CHMP extension of indication variation assessment report: Invented name: CABOMETYX. International non-proprietary name: cabozantinib. Procedure No. EMEA/H/C/004163/II/0023 EMEA/H/C/004163/II/0023.*

2. Ipsen Pharma GmbH 2022. *Fachinformation CABOMETYX 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten*: Stand: April 2022. Verfügbar unter:  
<https://www.fachinfo.de/suche/fi/021250>, abgerufen am: 05.05.2022.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Überwachung	„[...] Für Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) können auf Basis der begrenzt verfügbaren Daten keine Dosisempfehlungen gegeben werden. Es <b>wird</b> eine engmaschige Überwachung allgemeiner Sicherheitsparameter dieser Patienten <b>empfohlen</b> (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). [...]“ (Seite 1, 4.2 Abschnitt Eingeschränkte Leberfunktion)	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
2	Überwachung	„Die meisten Nebenwirkungen treten früh im Verlauf der Behandlung auf, deshalb <b>sollte</b> der Arzt den Patienten in den ersten acht Wochen der Behandlung engmaschig überwachen, um zu entscheiden, ob Dosisanpassungen gerechtfertigt sind. [...]“ (Seite 2, 4.4 Abschnitt Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)	Ja
3	Untersuchung / Überwachung	„Abnorme Leberfunktionstests (Anstieg der Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat Aminotransferase [AST] und des Bilirubins) wurden häufig bei mit Cabozantinib behandelten Patienten beobachtet. Es <b>wird empfohlen</b> , vor Behandlungsbeginn mit Cabozantinib Leberfunktionstests (ALT, AST und Bilirubin) durchzuführen und während der Behandlung streng <b>zu überwachen</b> . [...]“ (Seite 2, 4.4 Abschnitt Hepatotoxizität)	Ja
4	Überwachung	„Bei Kombination von Cabozantinib mit Nivolumab bei Patienten mit fortgeschrittenem RCC wurden ALT- und AST-Erhöhungen Grad 3 und 4 häufiger berichtet im Vergleich zur Cabozantinib Monotherapie (siehe Abschnitt 4.8). Vor Beginn sowie regelmäßig während einer Behandlung <b>sollen</b> Leberenzymwerte überwacht werden. [...]“ (Seite 2, 4.4 Abschnitt Hepatotoxizität)	Ja
5	Überwachung	„Cabozantinib wird hauptsächlich über die Leber ausgeschieden. Eine strengere Überwa-	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		chung allgemeiner Sicherheitsparameter <b>wird</b> bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung <b>empfohlen</b> (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2).[...]" (Seite 2, 4.4 Abschnitt Hepatotoxizität)	
6	Überwachung	„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 <b>sollten</b> auf Anzeichen und Symptome einer hepatischen Enzephalopathie überwacht werden.“ (Seite 3, 4.4 Abschnitt Hepatische Enzephalopathie)	Ja
7	Überwachung	„[...] 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 vorausgegangenen chirurgischen Eingriffs im GI-Trakt leiden (insbesondere wenn diese mit Heilungsverzögerungen oder unvollständiger Heilung einhergehen), <b>sollten</b> vor Beginn der Cabozantinib-Therapie und in der Folge engmaschig auf Symp-	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		tome für Perforationen und Fisteln, inklusive Abszesse und Sepsis, überwacht werden. [...]“ (Seite 3, 4.4 Abschnitt Perforationen und Fisteln)	
8	Behandlung	„Diarrhö, Übelkeit / Erbrechen, Appetitabnahme und Stomatitis / Schmerzen im Mund waren einige der am häufigsten berichteten gastrointestinalen Ereignissen (siehe Abschnitt 4.8). Es <b>sollte</b> unverzüglich eine medizinische Behandlung, inklusive einer unterstützenden Therapie mit Antiemetika, Anti-diarrhoika oder Antazida eingeleitet werden, um Dehydratation, Elektrolytstörungen und Gewichtsverlust zu vermeiden. [...]“ (Seite 3, 4.4 Abschnitt Gastrointestinale Störungen)	Ja
9	Überwachung	„[...] Cabozantinib <b>sollte</b> daher bei Patienten mit einem Risiko für Thromboembolien oder entsprechenden Ereignissen in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. [...] Bei Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt oder eine andere klinisch signifikante thromboembolische Komplikation erleiden, <b>muss</b> Cabozantinib abgesetzt werden.“ (Seite 3, 4.4 Abschnitt Thromboembolische Ereignisse)	Ja
10	Untersuchung	„[...] Patienten mit einer Vorgeschichte von schweren Blutungen <b>müssen</b> vor Einleitung der Behandlung mit Cabozantinib sorgfältig untersucht werden. [...]“ (Seite 3, 4.4 Abschnitt Blutungen)	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
11	Überwachung	„[...] Vor Beginn der Behandlung mit Cabozantinib <b>sollte</b> dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.“ (Seite 3, 4.4 Abschnitt Aneurysmen und Arteriendissektion)	Ja
12	Überwachung	„[...] Die Thrombozyten-Spiegel <b>sollten</b> während der Behandlung mit Cabozantinib überwacht und die Dosis entsprechend der Schwere der Thrombozytopenie angepasst werden [...]“ (Seite 3, 4.4 Abschnitt Thrombozytopenie)	Ja
13	Beurteilung	„Unter Cabozantinib wurden Wundheilungsstörungen beobachtet. Die Behandlung mit Cabozantinib <b>sollte</b> nach Möglichkeit mindestens 28 Tage vor einem geplanten chirurgischen Eingriff, inklusive zahnärztlicher Eingriffe oder Operationen, beendet werden. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Cabozantinib-Therapie nach der Operation <b>sollte</b> sich auf die klinische Beurteilung zur angemessenen Wundheilung stützen. [...]“ (Seite 3, 4.4 Abschnitt Wundheilungsstörungen)	Ja
14	Untersuchung	„[...] Der Blutdruck <b>sollte</b> vor Beginn der Behandlung gut eingestellt sein. Während der Behandlung mit Cabozantinib <b>sollten</b> alle Patienten auf Hypertonie untersucht und bei Bedarf mit einer antihypertensiven Standardtherapie behandelt werden. [...]“	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		(Seite 3, 4.4 Abschnitt Hypertonie)	
15	Untersuchung / Unterweisung	„[...] Vor Beginn sowie regelmäßig während einer Cabozantinib-Behandlung <b>soll</b> eine zahnärztliche Untersuchung durchgeführt werden. Die Patienten <b>müssen</b> eine Unterweisung in Mundhygiene erhalten. [...]“ (Seite 3, 4.4 Abschnitt Osteonekrose)	Ja
16	Untersuchung	„[...] Der Urin <b>sollte</b> während der Cabozantinib-Behandlung regelmäßig auf Protein untersucht werden. [...]“ (Seite 3, 4.4 Abschnitt Proteinurie)	Ja
17	Überwachung	„Cabozantinib <b>sollte</b> 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 <b>ist</b> eine regelmäßige Überwachung mittels EKG und Elektrolytuntersuchungen (Calcium, Kalium und Magnesium im Serum) zu erwägen.“ (Seite 3 – 4, 4.4 Abschnitt Verlängerung des QT-Intervalls)	Ja
18	Untersuchung	„Bei allen Patienten <b>wird</b> eine Laboruntersuchung der Schilddrüsenfunktion zu Beginn der Behandlung <b>empfohlen</b> . Patienten mit vorbestehender Hypothyreose oder Hyperthyreose <b>sollen</b> vor Beginn der Cabozantinib-Behandlung entsprechend den	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>medizinischen Leitlinien behandelt werden.</p> <p>Alle Patienten <b>sind</b> während der Behandlung mit Cabozantinib engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenfunktionsstörung zu untersuchen. Patienten, bei denen eine Schilddrüsenfunktionsstörung auftritt, sollen entsprechend den medizinischen Leitlinien behandelt werden.“ (Seite 4, 4.4 Abschnitt Funktionsstörung der Schilddrüse)</p>	
19	Überwachung	<p>„Cabozantinib wurde mit einem erhöhten Auftreten von Elektrolytstörungen (einschließlich Hypo- und Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie) in Verbindung gebracht. Hypokalzämie wurde unter Cabozantinib bei Patienten mit Schilddrüsenkrebs im Vergleich zu Patienten mit anderen Krebsarten häufiger und/oder in höherem Schweregrad (einschließlich Grad 3 und 4) beobachtet. Es <b>wird empfohlen</b>, während der Behandlung mit Cabozantinib, die biochemischen Parameter zu überwachen und, falls erforderlich, eine geeignete Ersatztherapie nach klinischem Standard einzuleiten. [...]“ (Seite 4, 4.4 Abschnitt Biochemische Labortestabweichungen)</p>	Ja

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels hat den Stand April 2022 (Ipsen Pharma GmbH 2022).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Es wurden keine zwingend erforderlichen Leistungen identifiziert, die nicht bereits Bestandteil des EBM sind.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Es wurde die EBM Version (2022/2. Quartal, Stand 04.04.2022) herangezogen (KBV 2022).

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Ipsen Pharma GmbH 2022. *Fachinformation CABOMETYX 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten: Stand: April 2022.* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021250>, abgerufen am: 05.05.2022.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2022. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2. Quartal 2022.* Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_2.\\_Quartal\\_2022.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2022.pdf), abgerufen am: 05.04.2022.