

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cometriq[®] (Cabozantinib)

Ipsen Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.06.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	17
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	18
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	29
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	39
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	41

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen.....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	16
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care auf Endpunktebene	19
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V
ASK-Nummer	Arzneistoffkatalog-Nummer
ATC	anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CEA	Carzinoembryonales Antigen
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
EBRT	Externe Strahlentherapie (External Beam Radiation Therapy)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
FMTC	familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom
FTC	follikuläres Schilddrüsenkarzinom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCC	Leberzellkarzinom
HGF	Hepatozyten-Wachstumsfaktor
HGFR	Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein (Synonym für MET) (Hepatocyte Growth Factor-Receptorprotein)
HR	Hazard Ratio
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
ICD-10-GM	Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – German Modification
IRC	Independent Review Committee
ITT	Intention-To-Treat
KI	Konfidenzintervall
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MEN-2A	Multiple endokrine Neoplasie vom Typ 2A
MEN-2B	Multiple endokrine Neoplasie vom Typ 2B

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
MET	Mesenchymaler-epithelialer Transitionsfaktor (Synonym für HGFR) (Mesenchymal Epithelial Transition Faktor)
MDASI-THY	MD Anderson Symptom Inventory - Thyroid Cancer Module
MTC	medulläres Schilddrüsenkarzinom
µM	Mikrometer
OS	Gesamtüberleben
PFS	progressionsfreies Überleben
PPES	palmarplantares Erythrodyästhesie-Syndrom
PRES	posteriores reversiblen Enzephalopathie-Syndrom;
PT	Preferred Term
PTC	papilläres Schilddrüsenkarzinom
PZN	Pharmazentralnummer
RAS	Rat Sarcoma
RCC	Nierenzellkarzinom
RECIST	Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (Response evaluation criteria in solid tumors)
RET	Rearranged during Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor, Knoten, Metastasen
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union for International Cancer Control)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
vs.	versus
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cabozantinib
Handelsname:	Cometriq®
ATC-Code:	L01XE26 (laut Fachinformation), L01XE07 (laut amtlichem deutschen ATC-Code)
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41346
Pharmazentralnummer (PZN)	10357832, 10357826, 10357803
ICD-10-GM-Code	C73
Alpha-ID	I20619 (Bösartige Neubildung der Schilddrüse), I104536 (Bösartige Neubildung der Thyreoidea), I103080 (Bösartige Neubildung des Ductus thyroglossus), I20615 (Medulläres Schilddrüsenkarzinom), I20616 (Schilddrüsenkarzinom), I20623 (Schilddrüsenkrebs), I20621 (Schilddrüsenmalignom)
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – German Modification; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>COMETRIQ ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.</p> <p>Bei Patienten, deren <i>Rearranged during Transfection</i>-(RET)-Mutationsstatus unbekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über die individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden (siehe wichtige Informationen in den Abschnitten 4.4 und 5.1).</p> <p>Auszug aus den Abschnitten 4.4 und 5.1 (Wortlaut, auf den in der Indikation verwiesen wird):</p> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>In der zulassungsrelevanten klinischen Studie kam es bei 79 % bzw. 72 % der mit Cabozantinib behandelten Patienten zu Dosisenkungen bzw. Dosisunterbrechungen. Bei 41 % der Patienten waren zwei Dosisenkungen erforderlich. Der mediane Zeitraum bis zur ersten Dosisenkung betrug 43 Tage und bis zur ersten Dosisunterbrechung 33 Tage. Daher wird in den ersten acht Wochen der Behandlung eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p><u>Perforationen, Fisteln und intraabdominale Abszesse</u></p> <p>Unter Cabozantinib wurden schwerwiegende Magen-Darm-Perforationen und Fisteln, manchmal mit tödlichem Verlauf, sowie intraabdominale Abszesse beobachtet. Patienten, bei denen vor kurzem eine Radiotherapie durchgeführt wurde,</p>	21.03.2014	A

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>die an einer entzündlichen Darmerkrankung (wie z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Peritonitis oder Divertikulitis) leiden, bei denen der Tumor die Luftröhre, Bronchien oder Speiseröhre infiltriert hat, die unter Komplikationen eines vorausgegangenen chirurgischen Eingriffs im GI-Trakt leiden (insbesondere wenn diese mit Heilungsverzögerungen oder unvollständiger Heilung einhergehen) oder die unter Komplikationen einer vorausgegangenen Radiotherapie der Brusthöhle (einschließlich des Mediastinums) leiden, sollten vor Beginn der Cabozantinib-Therapie und in der Folge engmaschig auf Symptome für Perforationen und Fisteln überwacht werden. Bei Auftreten von Mukositis nach dem Beginn der Therapie sollten nicht-GI Fisteln gegebenenfalls ausgeschlossen werden. Cabozantinib sollte bei Patienten mit GI Perforation oder einer GI oder nicht-GI Fistel abgesetzt werden.</p> <p><u>Thromboembolische Ereignisse</u></p> <p>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. Bei Patienten, die einen akuten Herzinfarkt oder eine andere klinisch signifikante arterielle thromboembolische Komplikation erleiden, muss Cabozantinib abgesetzt werden.</p> <p><u>Blutungen</u></p> <p>Unter Cabozantinib wurden schwere Blutungen, manchmal tödlich, beobachtet. Patienten mit Anzeichen für einen Tumorbefall der Luftröhre oder Bronchien oder einer Vorgeschichte mit Hämoptyse vor Einleitung der Behandlung sollten vor Beginn der Cabozantinib-Therapie sorgfältig untersucht werden. Bei Patienten mit schweren Blutungen oder vor kurzem aufgetretener Hämoptyse soll Cabozantinib nicht angewendet werden.</p> <p><u>Aneurysmen und Arteriendissektion</u></p> <p>Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

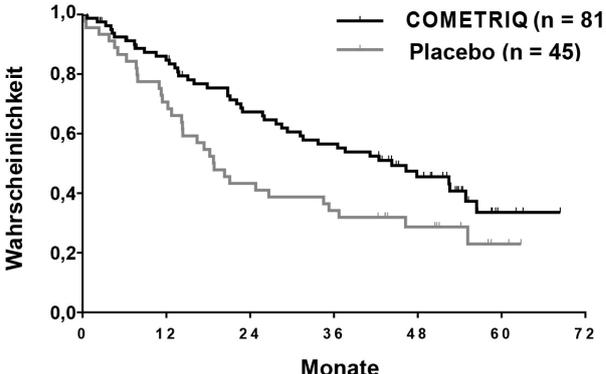
Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Entstehung von Aneurysmen und/oder Arterien­dis­sek­tion begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Cabozantinib sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.</p> <p><u>Gastrointestinale Störungen</u></p> <p>Diarrhö, Übelkeit/Erbrechen, Appetitabnahme und Stomatitis/Schmerzen im Mund waren einige der am häufigsten berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen (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 Abschnitt 4.2).</p> <p><u>Wundheilungsstörungen</u></p> <p>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 einer angemessenen Wundheilung stützen. Bei Patienten mit behandlungsbedürftigen Wundheilungsstörungen soll Cabozantinib abgesetzt werden.</p> <p><u>Hypertonie</u></p> <p>Unter Cabozantinib wurde Hypertonie beobachtet. Alle Patienten sollten auf Hypertonie untersucht und bei Bedarf mit einer antihypertensiven Standardtherapie behandelt werden. Bei schwerer und trotz Antihypertensiva-Therapie persistierender Hypertonie sollte die Cabozantinib-Dosis reduziert werden. Bei schwerer Hypertonie, die trotz Antihypertensiva-Therapie und Reduktion der</p>		

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Cabozantinib-Dosis fortbesteht, sollte Cabozantinib abgesetzt werden, ebenso bei Auftreten einer hypertensiven Krise.</p> <p><u>Osteonekrose</u></p> <p>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.</p> <p><u>Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom</u></p> <p>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.</p> <p><u>Proteinurie</u></p> <p>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.</p> <p><u>Reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom</u></p> <p>Das Auftreten eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) wurde unter Cabozantinib beobachtet. Dieses Syndrom sollte bei jedem Patienten mit Symptomen, die auf ein PRES hinweisen, einschließlich Krampfanfällen, Kopfschmerzen, visuellen Störungen, Verwirrung oder veränderter Mentalfunktion, in Betracht</p>		

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>gezogen werden. Die Cabozantinib-Behandlung muss bei Patienten mit PRES abgesetzt werden.</p> <p><u>Verlängerung des QT-Intervalls</u></p> <p>Cabozantinib sollte bei Patienten mit einem verlängerten QT-Intervall in der Vorgeschichte bei Patienten, die mit Antiarrhythmika behandelt werden oder bei Patienten mit einer relevanten Vorerkrankung des Herzens, Bradykardie oder Elektrolytstörungen mit Vorsicht angewendet werden. Bei der Anwendung von Cabozantinib ist während der Behandlung eine regelmäßige Überwachung mittels EKG und Elektrolytuntersuchungen (Kalzium, Kalium und Magnesium im Serum) zu erwägen. Die gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren, die zu einem Anstieg der Cabozantinib-Plasmakonzentrationen führen können, sollte mit Vorsicht erfolgen.</p> <p><u>CYP3A4-Induktoren und -Inhibitoren</u></p> <p>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).</p> <p><u>P-Glykoprotein-Substrate</u></p> <p>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,</p>		

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Sitagliptin, Talinolol, Tolvaptan) während der Einnahme von Cabozantinib gewarnt werden.</p> <p><u>MRP2-Inhibitoren</u></p> <p>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.</p> <p>[...]</p> <p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p>[...]</p> <p><u>RET-Mutationsstatus</u></p> <p>Von den 215 Patienten, deren Daten zur Ermittlung des Mutationsstatus ausreichend waren, wurden 78,6 % (n = 169) als positiv für eine RET-Mutation eingestuft (126 davon waren positiv für die M918T-Mutation) und 21,4 % (n = 46) als negativ. Bei zusätzlichen 115 Teilnehmern konnte der RET-Mutationsstatus nicht ermittelt werden oder war unklar. Alle drei Subgruppen zeigten eine Zunahme des PFS im Cabozantinib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm (HR 0,23; 0,53 bzw. 0,30 für die Subgruppen mit positivem, negativem und unbekanntem RET-Mutationsstatus). Die in diesen Subgruppen gemessenen objektiven Ansprechraten waren im Allgemeinen konsistent mit den PFS-Ergebnissen, wobei die Subgruppen mit positivem, negativem oder unbekanntem RET-Mutationsstatus, Tumoransprechraten von 32 %, 22 % bzw. 25 % zeigten.</p> <p>Eine weitere genetische Analyse zeigte, dass ein geringer Anteil der Patienten somatische Tumormutationen in HRAS, KRAS oder NRAS aufwies. Diese Patienten (n = 16) zeigten eine signifikante Verlängerung des PFS (HR von 0,15) und eine objektive Ansprechraten von 31 %. Bei Patienten mit negativem RET-Mutationsstatus ohne Nachweis einer RAS-Mutation (n = 33) zeigte sich ein geringerer Nutzen für das PFS unter Cabozantinib (HR von 0,87) und eine niedrigere Ansprechraten von 18 % verglichen mit anderen Mutationssubgruppen.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Eine signifikante Verbesserung des OS wurde in der Subgruppe von Patienten beobachtet, die positiv für die RET-M918T-Mutation waren (n = 81/219 Cabozantinib-Arm): 44,3 Monate im Cabozantinib-Arm vs. 18,9 Monate im Placebo-Arm (HR = 0,60; p = 0,0255). Keine Verbesserung in Bezug auf das OS zeigte sich bei den RET M918T-negativen Subgruppen und solchen mit unbekanntem Mutationsstatus.</p> <p>Siehe Abbildung 3</p> <p>Abbildung 3: Kaplan-Meier-Analyse des OS von Teilnehmern mit RET M918T-Mutation</p>  <p>[...]</p>		
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>EKG: Elektrokardiogramm; GI: Gastrointestinal; HR: Hazard Ratio; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PPES: palmarplantares Erythrodyästhesie-Syndrom; PRES: posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; RAS: Rat sarcoma; RET: Rearranged during Transfection; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; µM: Mikrometer</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Cabozantinib ist in anderer Darreichungsform und Wirkstärke¹ und somit als Arzneimittel nicht austauschbar unter dem Handelsnamen CABOMETRYX[®] am 09.09.2016 im zentralen Verfahren bei der EMA zugelassen worden. Die Zulassung wurde am 08.05.2018, 12.11.2018 und 26.03.2021 erweitert.</p> <p>Das vollständige Anwendungsgebiet lautet:</p> <p>Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC)</p> <p>CABOMETRYX ist als Monotherapie indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC):</p> <ul style="list-style-type: none"> – bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko (siehe Abschnitt 5.1) – bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) (siehe Abschnitt 5.1) <p>CABOMETRYX ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Leberzellkarzinom (hepatocellular carcinoma, HCC)</p> <p>CABOMETRYX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung des Leberzellkarzinoms (HCC) bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden.</p>	<p>09.09.2016 08.05.2018 12.11.2018 26.03.2021</p>
<p>1: Im Fertigarzneimittel Cometriq[®] wird Cabozantinib (Cabozantinib [(2S)-2-hydroxybutandioat]) als Hartkapsel in den Wirkstärken 20 mg und 80 mg dargereicht, während Cabometryx[®] (Cabozantinib-L-malat) als Filmtablette in den Wirkstärken 20, 40 und 60 mg vermarktet wird. In der Studie XL184-010 konnte keine Bioäquivalenz zwischen Cabozantinib Tabletten (Cabometryx[®]) und Cabozantinib Kapseln (Cometriq[®]) gezeigt werden. Aufgrund dieser Studienergebnisse kam man in Beratungsgesprächen mit der europäischen Zulassungsbehörde zu dem Schluss, dass für die Formulierungen als Kapsel bzw. als Tablette getrennte Zulassungsverfahren durchzuführen sind und diese auch unter verschiedenen Handelsnamen vermarktet werden sollen.</p> <p>EMA: Europäische Arzneimittelagentur; HCC: Leberzellkarzinom; RCC: Nierenzellkarzinom; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom	Nicht zutreffend (Best Supportive Care)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

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

Zur Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Fall, dass Cabozantinib nicht als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens anerkannt würde, wurde beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Beratungsgespräch beantragt. Das Beratungsgespräch fand am 07. November 2013 statt (Vorgang: 2013-B-085). In diesem wurde „Best Supportive Care“ als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Aufgrund der Zulassung von Cabozantinib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist diese Festlegung nicht mehr relevant.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Cabozantinib ist ein Multi-Target-Tyrosinkinase-Inhibitor (MTKI) und ist zugelassen für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Cabozantinib ist seit dem 21. März 2014 zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen. Gemäß § 35a Abs 1 S. 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Zusammenhang mit einer vom G-BA zu definierenden zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nicht erforderlich.

Ipsen Pharma GmbH leitet den Zusatznutzen von Cabozantinib in der Zielpopulation gegenüber der zVT Best Supportive Care auf Basis der direktvergleichenden EXAM Studie (XL184-301) ab. Zur Erfüllung der Befristungsaufgaben werden in Modul 4, Abschnitt 4.3 supportiv die Ergebnisse der EXAMINER-Studie dargestellt, die zwei Dosierungen und Darreichungsformen von Cabozantinib vergleicht. In dieser Studie konnte die Nicht-Unterlegenheit bezüglich der Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden, während das Sicherheitsprofil vorteilhaft war. Da der Vergleich gegenüber einer im Anwendungsgebiet nicht zugelassenen Darreichungsform und Dosierung erfolgt, wird diese Studie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Ableitung des Zusatznutzens für Patienten im Anwendungsgebiet

Im Folgenden werden die Ergebnisse der EXAM Studie zu den einzelnen patientenrelevanten Endpunkten zusammengefasst und das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care für erwachsene Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom dargestellt. Auf Grundlage der EXAM Studie lässt sich der Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care auf Basis folgender Endpunkte ableiten:

- **Mortalitätseindpunkt (Finale Analyse 28.08.2014):**
 - Gesamtüberleben (overall survival, OS)
- **Morbiditätseindpunkte (Primäre Analyse 06.04.2011; supportive Analyse 15.06.2011):**
 - Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS)
- **Verträglichkeit (Finale Analyse 28.08.2014):**
 - Zeit bis zu unerwünschten Ereignissen (UE):
 - Zeit bis zum ersten UE
 - Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE)
 - Zeit bis zum ersten schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten
 - Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte
 - Zeit bis zu UE nach SOC und PT

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte in der Studie mit dem MDASI-THY, der im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung als Morbiditätseindpunkt und Lebensqualitätseindpunkt (MDASI-THY-Symptomskalen und MDASI-THY-Lebensqualitätsskalen) eingestuft wird. Diese Endpunkte werden aufgrund der geringen Rücklaufquoten nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse werden nicht herangezogen, da sich dort keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen zeigten. Auswertungen nach SOC und PT werden für SUE und schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE-Grad ≥ 3) dargestellt, für die sich basierend auf dem Konfidenzintervall der Hazard Ratio Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten. Diese werden nur supportiv zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Eine tabellarische Zusammenfassung findet sich in Tabelle 1-7.

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] Cabozantinib vs. Placebo	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
Mortalität		
<i>Gesamtüberleben (ITT-Population)</i>		
Finale Analyse: Datenschnitt 28.08.2014	Gesamtpopulation:	Gesamtpopulation: Kein Zusatznutzen belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] Cabozantinib vs. Placebo	<u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
	<p>HR [95 % KI]: 0,85 [0,64; 1,12]^a Mediane Überlebenszeiten (Monate): 26,6 vs. 21,1</p> <p>RET-M918T-Mutationsstatus: Positiv: HR [95 % KI]: 0,60 [0,38; 0,94] Mediane Überlebenszeiten (Monate): 44,3 vs. 18,9 Negativ: HR [95 % KI]: 1,12 [0,70; 1,82] Mediane Überlebenszeiten (Monate): 20,2 vs. 21,5 Unbekannt: HR [95 % KI]: 0,92 [0,54; 1,56] Mediane Überlebenszeiten (Monate): 26,2 vs. 31,4</p>	<p>Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: Beträchtlich</p> <p>Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus: Kein Zusatznutzen belegt</p> <p>Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus: Kein Zusatznutzen belegt</p>
Morbidität		
<i>Progressionsfreies Überleben – Bewertet durch IRC (ITT-Population)</i>		
Primäre Analyse: Datenschnitt 06.04.2011	<p>Gesamtpopulation: HR [95 % KI]: 0,28 [0,19; 0,40]^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen): 48,6 vs. 17,4</p> <p>RET-M918T-Mutationsstatus: Positiv: HR [95 % KI]: 0,15 [0,08; 0,28] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen): 60,6 vs. 17,4 Negativ: HR [95 % KI]: 0,66 [0,36; 1,22] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen): 24,7 vs. 23,6 Unbekannt: HR [95 % KI]: 0,26 [0,13; 0,55] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen): 48,7 vs. 12,4</p>	Gesamtpopulation: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: Beträchtlich
Supportive Analyse: Datenschnitt 15.06.2011	<p>Gesamtpopulation: HR [95 % KI]: 0,28 [0,20; 0,39]^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen): 54,0 vs. 17,4</p> <p>RET-M918T-Mutationsstatus: Positiv: HR [95 % KI]: 0,15 [0,09; 0,27] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen): 60,6 vs. 17,4 Negativ:</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] Cabozantinib vs. Placebo	<u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
	HR [95 % KI]: 0,60 [0,34; 1,07] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen): 36,0 vs. 23,6 Unbekannt: HR [95 % KI]: 0,25 [0,13; 0,49] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen): 48,7 vs. 15,0	
Verträglichkeit		
<i>Finale Analyse: Datenschnitt 28.08.2014</i>		
Zeit bis zum ersten UE ^b	Gesamtpopulation: HR [95 % KI]: 2,28 [1,75; 2,98] ^a Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 0,1 vs. 0,3 RET-M918T-Mutationsstatus: Positiv: HR [95 % KI]: 2,56 [1,66; 3,93] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 0,1 vs. 0,4 Negativ: HR [95 % KI]: 2,05 [1,30; 3,26] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 0,1 vs. 0,2 Unbekannt: HR [95 % KI]: 1,86 [1,16; 3,00] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 0,1 vs. 0,3	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib
Zeit bis zum ersten SUE ^b	Gesamtpopulation: HR [95 % KI]: 1,87 [1,19; 2,95] ^a Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 18,4 vs. n. e. RET-M918T-Mutationsstatus: Positiv: HR [95 % KI]: 1,48 [0,78; 2,80] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 16,6 vs. n. e. Negativ: HR [95 % KI]: 2,01 [0,83; 4,84] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 21,2 vs. n. e. Unbekannt: HR [95 % KI]: 2,64 [1,01; 6,89] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 21,9 vs. n. e.	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ^b	Gesamtpopulation:	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] Cabozantinib vs. Placebo	<u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
	HR [95 % KI]: 2,75 [1,97; 3,83] ^a Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 1,3 vs. 16,0 RET-M918T-Mutationsstatus: Positiv: HR [95 % KI]: 2,26 [1,39; 3,67] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 1,3 vs. 5,6 Negativ: HR [95 % KI]: 3,09 [1,66; 5,75] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 1,3 vs. 16,0 Unbekannt: HR [95 % KI]: 3,06 [1,59; 5,91] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 1,3 vs. n. e.	
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten ^b	Gesamtpopulation: HR [95 % KI]: 2,71 [1,37; 5,35] ^a Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. RET-M918T-Mutationsstatus: Positiv: HR [95 % KI]: 2,11 [0,85; 5,22] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. Negativ: HR [95 % KI]: 7,28 [0,97; 54,94] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. Unbekannt: HR [95 % KI]: 2,50 [0,71; 8,77] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib
Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte ^c	Gesamtpopulation: HR [95 % KI]: 8,25 [5,34; 12,74] ^a Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 1,0 vs. n. e. RET-M918T-Mutationsstatus: Positiv: HR [95 % KI]: 4,89 [2,77; 8,62] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 0,9 vs. 8,5 Negativ: HR [95 % KI]: 9,05 [3,89; 21,06] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 1,0 vs. n. e. Unbekannt:	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] Cabozantinib vs. Placebo	<u>Endpunktkategorie</u> Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
	HR [95 % KI]: 24,95 [7,63; 81,54] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 1,0 vs. n. e.	
Zeit bis zum ersten SUE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gesamtpopulation: HR [95 % KI]: 3,36 [1,18; 9,56] ^a Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. RET-M918T-Mutationsstatus: nicht betrachtet, da nicht in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib
Zeit bis zum ersten SUE Dyspnoe	Gesamtpopulation: HR [95 % KI]: 0,11 [0,02; 0,58] ^a Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. RET-M918T-Mutationsstatus: nicht betrachtet, da nicht in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: Beträchtlich
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Er- krankungen des Gastrointes- tinaltrakts	Gesamtpopulation: HR [95 % KI]: 6,28 [2,73; 14,42] ^a Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): 25,5 vs. n. e. RET-M918T-Mutationsstatus: nicht betrachtet, da nicht in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Diarrhö	Gesamtpopulation: HR [95 % KI]: 7,84 [1,89; 32,57] ^a Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. RET-M918T-Mutationsstatus: nicht betrachtet, da nicht in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) All- gemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort	Gesamtpopulation: HR [95 % KI]: 1,99 [1,03; 3,85] ^a Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. RET-M918T-Mutationsstatus: Positiv: HR [95 % KI]: 1,37 [0,36; 5,14] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. Negativ: HR [95 % KI]: 2,42 [0,83; 7,01] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. Unbekannt:	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] Cabozantinib vs. Placebo	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß für einen Zusatznutzen
	HR [95 % KI]: 1,86 [0,61; 5,68] Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e.	
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Stoffwechsel- und Ernäh- rungsstörungen	Gesamtpopulation: HR [95 % KI]: 2,16 [1,05; 4,43] ^a Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. RET-M918T-Mutationsstatus: nicht betrachtet, da nicht in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Er- krankungen des Nervensys- tems	Gesamtpopulation: HR [95 % KI]: 10,30 [1,39; 76,47] ^a Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. RET-M918T-Mutationsstatus: nicht betrachtet, da nicht in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Dyspnoe	Gesamtpopulation: HR [95 % KI]: 0,17 [0,06; 0,47] ^a Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. RET-M918T-Mutationsstatus: nicht betrachtet, da nicht in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabozantinib Ausmaß: Beträchtlich
Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Ge- fäßkrankungen	Gesamtpopulation: HR [95 % KI]: 6,11 [1,44; 25,83] ^a Mediane Zeit bis zum Auftreten (Monate): n. e. vs. n. e. RET-M918T-Mutationsstatus: nicht betrachtet, da nicht in beiden Armen mindestens 10 Ereignisse	Sicherheitspopulation: Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib
<p>a: gemäß Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach: Alter (≤ 65; > 65) und Vorangegangene Einnahme von TKI (ja; nein).</p> <p>b: Ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung</p> <p>c: Mit Erfassung der Progression der Grunderkrankung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Radiology Review Committee (unabhängiges Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde); ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; RET: Rearranged during Transfection; N: Anzahl, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Ziel einer palliativen Krebstherapie ist in erster Linie die Verlängerung des Überlebens und stellt einen direkten klinischen Nutzen für den Patienten dar. Gemäß AM-Nutzen V (SGB V) liegt ein patientenrelevanter Zusatznutzen vor, wenn beispielsweise die Überlebensdauer verlängert ist.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der finalen Analyse (28.08.2014) herangezogen. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse vom 28.08.2014 gibt es einen numerischen, aber nicht statistisch signifikanten Vorteil für Cabozantinib mit einem medianen Überleben von 26,6 Monaten im Vergleich zu 21,1 Monaten bei Placebo (HR [95 % KI]: 0,85 [0,64; 1,12]). In der Gruppe mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib mit einem medianen Überleben von 44,3 Monaten im Vergleich zu 18,9 Monaten bei Placebo (HR [95 % KI]: 0,60 [0,38; 0,94]), während sich für Patienten mit negativem oder unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen (negativ: HR [95 % KI]: 1,12 [0,70; 1,82]; unbekannt: HR [95 % KI]: 0,92 [0,54; 1,56]).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau ist für den Endpunkt Gesamtüberleben gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 1) ein Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care in der Gesamtpopulation nicht belegt, während sich für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen ergibt.

Morbidität***Progressionsfreies Überleben***

Das progressionsfreie Überleben ist aufgrund der aus der Krankheitsprogression entstehenden körperlichen und psychosozialen Belastungen für die Betroffenen relevant und wird in onkologischen Studien neben dem Gesamtüberleben von der EMA als eigenständiger und patientenrelevanter, primärer Endpunkt anerkannt.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse der primären Analyse (06.04.2011) und der supportiven Analyse (15.06.2011) herangezogen. Zum Zeitpunkt der primären Analyse erlitt ein Anteil von 36,1 % (n = 79) in der Cabozantinib-Gruppe ein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod). In der Placebo-Gruppe waren es 54,1 % (n = 60). Das mediane Progressionsfreie Überleben (PFS) betrug in der Cabozantinib-Gruppe 48,6 Wochen (11,2 Monate) und in der Placebo-Gruppe 17,4 Wochen (4,0 Monate). Zwischen der Cabozantinib-Gruppe und der Placebo-Gruppe ergibt sich damit ein Unterschied von 31,2 Wochen (7,2 Monate). Der Vergleich zwischen der Cabozantinib-Gruppe und der Placebo-Gruppe zeigte hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens einen statistisch signifikanten und klinisch hoch relevanten Vorteil mit einer HR von 0,28 (95 % KI: 0,19; 0,40; p<0,0001) und damit eine Risiko Reduktion von 72 % für das progressionsfreie Überleben zugunsten der Cabozantinib-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die supportive Analyse mit dem Datenschnitt 15.06.2011 bestätigt den signifikanten Vorteil in der Cabozantinib-Gruppe (HR [95 % KI]: 0,28 [0,20; 0,39]; p<0,0001).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach dem RET-M918T-Mutationsstatus werden als nicht fazitrelevant eingestuft, da bei allen Ausprägungen ein gleichgerichteter Effekt zugunsten von Cabozantinib beobachtet wurde.

Ipsen Pharma GmbH ist bekannt, dass die Anerkennung des Progressionsfreien Überlebens innerhalb des G-BA kontrovers diskutiert wird, vertritt jedoch die Ansicht, dass das Progressionsfreie Überleben insbesondere in einem palliativen Erkrankungssetting einen validen, patientenrelevanten Endpunkt darstellt und zieht dieses daher zur Ableitung des Zusatznutzens heran. In der Gesamtschau ergibt sich daraus gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 2) für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care.

Verträglichkeit

Die vorliegenden Ergebnisse basieren auf der Sicherheitspopulation der finalen Analyse (28.08.2014). Generell zeigen die Auswertungen der beiden Auswertungszeitpunkte ähnliche Ergebnisse, was für eine hohe Robustheit der Ergebnisse spricht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Analysen der UE (HR [95 % KI]: 2,28 [1,75; 2,98]; $p < 0,0001$), schwerwiegenden UE (HR [95 % KI]: 1,87 [1,19; 2,95]; $p = 0,0062$), schweren UE (UE mit Schweregrad CTCAE Grad ≥ 3) (HR [95 % KI]: 2,75 [1,97; 3,83]; $p < 0,0001$), UE, die zum Therapieabbruch führten (HR [95 % KI]: 2,71 [1,37; 5,35]; $p = 0,0022$), und UE, die zu einer Dosisanpassung führte (HR [95 % KI]: 8,25 [5,34; 12,74]; $p < 0,0001$), zeigen zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (28.08.2014) unter Berücksichtigung des Zeitfaktors erwartungsgemäß eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines UE im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Placebo-Arm.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach dem RET-M918T-Mutationsstatus werden als nicht fazitrelevant eingestuft, da bei allen Ausprägungen ein gleichgerichteter Effekt zuungunsten von Cabozantinib beobachtet wurde.

Für schwerwiegende oder schwere UE nach SOC und PT zeigten sich nur für wenige Endpunkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die folgenden Endpunkte werden Analysen nach dem RET-M918T-Mutationsstatus nur betrachtet, wenn in beiden Armen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind. Für SUE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95 % KI]: 3,36 [1,18; 9,56]), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95 % KI]: 6,28 [2,73; 14,42]), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) Diarrhoe (HR [95 % KI]: 7,84 [1,89; 32,57]), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR [95 % KI]: 1,99 [1,03; 3,85], Ergebnisse nach RET-M918T-Mutationsstatus gleichgerichtet), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR [95 % KI]: 2,16 [1,05; 4,43]), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) Erkrankungen des Nervensystems (HR [95 % KI]: 10,30 [1,39; 76,47]), schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) Gefäßerkrankungen (HR [95 % KI]: 6,11 [1,44; 25,83]) zeigte sich jeweils eine signifikante Erhöhung des Risikos für das Auftreten eines Ereignisses im Cabozantinib-Arm gegenüber dem Placebo-Arm, während für SUE Dyspnoe (HR [95 % KI]: 0,11 [0,02; 0,58]) und schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) Dyspnoe (HR [95 % KI]: 0,17 [0,06; 0,47]) im Cabozantinib-Arm das Risiko für ein Ereignis signifikant reduziert war.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Verträglichkeit gemäß AM-NutzenV (§ 5 Absatz 7 Satz 1) unter Berücksichtigung des Zeitverlaufes ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care.

Gesamtfazit des Zusatznutzens

Der Zusatznutzen für Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care wird unter Abwägung der Gewichtung folgender Ergebnisse quantifiziert.

Für den Mortalitätsendpunkt Gesamtüberleben zeigte Cabozantinib bei Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Best Supportive Care. Damit ergibt sich für Mortalität bei Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Morbiditätsendpunkt Progressionsfreies Überleben zeigte Cabozantinib einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Best Supportive Care. Aus Sicht von Ipsen Pharma GmbH stellt der Endpunkte Progressionsfreies Überleben insbesondere im palliativen Setting eine hohe klinische Relevanz für die Kontrolle des Krankheitsverlaufs beim progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom (siehe Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2). In der Gesamtschau der Morbidität wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabozantinib gegenüber Best Supportive Care in dieser Kategorie abgeleitet.

Bezüglich Verträglichkeit zeigt Cabozantinib bezüglich der Zeit bis zum ersten UE, der Zeit bis zum ersten SUE, der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), der Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch führten, und der Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte, ein erwartungsgemäß höheres Risiko einer aktiven Substanz gegenüber Best Supportive Care. Bezüglich Verträglichkeit ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

Somit ergibt sich insgesamt unter Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte für die Behandlung des progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Erwachsenen ein beträchtlicher Zusatznutzen für Cabozantinib im Vergleich zu Best Supportive Care. Dieser begründet sich in einem beträchtlichen Vorteil im progressionsfreien Überleben und – für Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus – im Gesamtüberleben bei einem akzeptablen Verträglichkeitsprofil.

Cabozantinib ist eine seit 2014 bewährte Therapieoption in der Behandlung des progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Erwachsenen, die eine nachhaltige und gegenüber der zVT Best Supportive Care bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gezeigt hat. Cabozantinib deckt den therapeutischen Bedarf an Arzneimitteln im vorliegenden Anwendungsgebiet, indem es bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil die Progression der Erkrankung wirksam und sehr deutlich verzögert und bei Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus das Leben um 25,4 Monate verlängert (HR [95 % KI]: 0,60 [0,38; 0,94]).

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

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

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

Die Schilddrüse stellt eine lebenswichtige Hormondrüse dar, die in Zusammenhang mit dem Wachstum, der Reifung und dem Stoffwechsel des Körpers eine zentrale Rolle einnimmt. Die Schilddrüse befindet sich am Hals unterhalb des Kehlkopfes vor der Luftröhre.

In der Schilddrüse werden vor allem die Schilddrüsenhormone T3 (Trijodthyronin) und T4 (Tetraiodthyronin) in den Thyreozyten produziert und gespeichert. Die Schilddrüse gibt fortlaufend diese Hormone ins Blut ab und unterstützt somit die Regulation zahlreicher Körperfunktionen wie den Energiestoffwechsel, das Wachstum und die Regulation der Körpertemperatur. Eine Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) kann zu Hitzewallungen, Schwitzen, Nervosität und Herzrasen führen, eine Unterfunktion (Hypothyreose) zu einem verlangsamten Stoffwechsel, was mit einem allgemeinen Energie- und Kräfteverlust, Müdigkeit oder Übergewicht einhergeht. Daneben wird in den parafollikulären Zellen, oder C-Zellen, Calcitonin produziert, welches eine untergeordnete Rolle im Kalzium-Stoffwechsel spielt.

Epidemiologie der Schilddrüsenkarzinome

Als Schilddrüsenkarzinom bezeichnet man einen bösartigen Tumor der Schilddrüse. Das Schilddrüsenkarzinom gehört mit einem Anteil an allen Tumorneuerkrankungen von 1 % bei Männern und 2,3 % bei Frauen zu den selteneren Tumoren. Laut Daten des Robert Koch-Instituts (RKI), Zentrum für Krebsregisterdaten, erkrankten im Jahr 2017 in Deutschland 7.232 Menschen an einem Schilddrüsenkarzinom. Dabei zeigte sich eine deutliche Geschlechtsabhängigkeit: Die Inzidenz war im Bezugsjahr 2017 bei Frauen mit 5.040 Neuerkrankungen (rohe Erkrankungsrate 12,0/100.000 Personen) mehr als doppelt so hoch wie bei Männern mit 2.192 Neuerkrankungen (rohe Erkrankungsrate 5,4/100.000 Personen). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Frauen bei 52 Jahren und bei Männern bei 55 Jahren.

Klassifikation und Stadieneinteilung der Schilddrüsenkarzinome

Zur Klassifikation und Stadieneinteilung der Schilddrüsenkarzinome wird die TNM-Klassifikation (Tumor, Nodes, Metastases) der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (UICC) in der achten Version herangezogen.

Die TNM-Klassifikation bietet Kriterien, mit denen die Ausbreitung der Tumorerkrankung und das Streuen der Erkrankung in weitere Körperteile beschrieben werden kann:

T (Tumor): Größe und Ausbreitung des Primärtumors;

N (Nodes): Fehlen oder Vorhandensein von örtlichen oder benachbarten (regionären) Lymphknotenmetastasen;

M (Metastases): Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen.

Die einzelnen Kategorien zur Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome werden wie folgt definiert (siehe Tabelle 1-A):

Tabelle 1-A: TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome

Primärtumor
TX: Primärtumor kann nicht beurteilt werden T0: Kein Hinweis auf einen Primärtumor T1: im größten Umfang ≤ 2 cm, begrenzt auf die Schilddrüse T1a: im größten Umfang ≤ 1 cm, begrenzt auf die Schilddrüse T1b: im größten Umfang > 1 cm bis ≤ 2 cm, begrenzt auf die Schilddrüse T2: im größten Umfang > 2 cm bis ≤ 4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse T3: im größten Umfang > 4 cm begrenzt auf die Schilddrüse oder mit starker extrathyreoidaler Ausbreitung, die nur die Bandmuskulatur (Sternohyoid-, Sternothyroid- oder Omohyoid-Muskulatur) betrifft T3a: im größten Umfang > 4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse T3b: jede Größe mit extrathyreoidaler Ausbreitung, die nur die Bandmuskulatur (Sternohyoid-, Sternothyroid- oder Omohyoid-Muskulatur) betrifft T4a: invasiver Tumor jeder Größe in subkutanem Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus oder Nervus laryngeus recurrens T4b: invasiver Tumor in prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder Tumor, der Aorta carotis oder mediastinale Gefäße umschließt
Regionale Lymphknoten
NX: regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden N0: kein Nachweis lokoregionaler Lymphknotenmetastasen N1: regionale Lymphknotenmetastasen N1a: Lymphknotenmetastasen der Ebene VI (prätracheale, paratracheale und prälaryngeale / delphische Lymphknoten) oder oberes / oberes Mediastinum N1b: Lymphknotenmetastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateral zervikal (Ebenen I, II, III, IV oder V) oder retropharyngeal
Fernmetastasen
M0: keine Fernmetastasen M: Fernmetastasen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mittels dieser Kategorien werden die Stadien des Schilddrüsenkarzinoms wie folgt definiert (siehe Tabelle 1-B).

Tabelle 1-B: Stadieneinteilung der medullären Schilddrüsenkarzinome

Stadium	T Einstufung	N Einstufung	M Einstufung
Stadium I	T1a, T1b	N0	M0
Stadium II	T2, T3	N0	M0
Stadium III	T1–T3	N1a	M0
Stadium IVa	T1–T3 T4a	N1b Beliebiges N	M0
Stadium IVb	T4b	Beliebiges N	M0
Stadium IVc	Beliebiges T	Beliebiges N	M1

Formen der Schilddrüsenkarzinome

Schilddrüsenkarzinome werden nach ihrem Ausgangsgewebe in vier morphologische (Struktur und Form betreffende) Haupttypen unterteilt: Papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC), follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC), anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (ATC) sowie medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC). Diese Haupttypen unterscheiden sich wie folgt: Das papilläre Schilddrüsenkarzinom ist durch warzenartige Auswüchse charakterisiert, das follikuläre durch einen malignen epithelialen Tumor mit follikulärer, d. h. schlauchartiger, Differenzierung. Das anaplastische Schilddrüsenkarzinom wird hingegen durch einen malignen Tumor charakterisiert, welcher aus undifferenzierten Zellen besteht. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom geht von den C-Zellen der Schilddrüse aus.

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom ist mit etwa 68 % (bei Männern) bzw. 78 % (bei Frauen) die häufigste Form der Schilddrüsenkarzinome, gefolgt vom follikulären Schilddrüsenkarzinom mit einer Häufigkeit von etwa 11 % (bei Frauen) bzw. 14 % (bei Männern), den medullären Schilddrüsenkarzinomen mit ca. 4 % (bei Frauen) bzw. 7 % (bei Männern) und den anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen mit etwa 2 % (bei Frauen) und 4 % (bei Männern).

Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Da die Zulassung den Einsatz von Cabozantinib bei Patienten mit einem MTC vorsieht, beschränkt sich die folgende Beschreibung des Erkrankungsbildes auf das MTC. Die anderen morphologischen Haupttypen der Schilddrüse – das papilläre, follikuläre und anaplastische Schilddrüsenkarzinom – werden im Weiteren nicht beschrieben.

Das MTC entwickelt sich aus den parafollikulären Zellen (C-Zellen) der Schilddrüse. Die C-Zellen der Schilddrüse liegen innerhalb der Basalmembran zwischen den Follikelepithelzellen und produzieren neben einer Vielzahl von Peptiden und Hormonen vor allem das Peptidhormon Calcitonin. Hat sich ein Tumor ausgehend von diesen Zellen entwickelt, wird eine erhöhte Menge an Calcitonin gebildet. Steigt bei einem Patienten der Calcitoninspiegel an, ist daraus auf ein Fortschreiten der Erkrankung oder auf das Auftreten von Rezidiven zu schließen. Im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Umkehrschluss gelten Patienten, bei denen nach einer Therapie der Calcitoninspiegel unter die Grenze der Nachweisbarkeit sinkt, als geheilt. Aus diesem Grund sind ein erhöhter Calcitonin-Wert, wie auch eine Erhöhung des Carzinoembryonalen Antigens (CEA), relevante Tumorindikatoren. In den Leitlinien wird daher ein Calcitonin- und CEA-Screening zur Beobachtung des Krankheitsverlaufs empfohlen. Diese erhöhten Calcitonin-Werte im Serum verursachen bei den Betroffenen körperliche Symptome wie Durchfall, Hitzewallungen und Gewichtsverlust.

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Ausprägungen und Formen des MTC skizziert, da diese in Verbindung mit Verlauf und Prognose der Erkrankung stehen.

1. Es wird zwischen der sporadisch und der hereditär auftretenden Form des MTC unterschieden.
2. Diesen Formen liegen unterschiedliche Mutationen zugrunde. 65 % der Patienten mit der sporadischen Variante weisen eine somatische Mutation des RET-Rezeptors auf. Bei der hereditären Variante sind Keimbahnmutationen des RET-Rezeptors bei nahezu allen Patienten zu finden.
3. Von besonderer Bedeutung ist an dieser Stelle die RET-M918T-Mutation, die bei 80 % aller Patienten mit einer somatischen RET-Mutation nachzuweisen ist und mit einer schlechten Prognose bezüglich Progression und Mortalität einhergeht.
4. Im Weiteren wird die Erkrankung danach unterschieden, ob diese stabil verbleibt oder progredient ist.

Die hereditäre Form des MTC kommt mit 20 % bis 25 % an allen medullären Schilddrüsenkarzinomen seltener vor als die sporadisch auftretende Form, die etwa 75 % bis 80 % ausmacht.

Das hereditäre MTC kann im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) auftreten. Diese tritt als Tumorbildung der hormonproduzierenden Drüsen auf und wird in das (MEN)-Syndrom vom Typ 2 (MEN-2A und MEN-2B) und als familiäres MTC (FMTC) unterteilt.

Patienten mit einem hereditären MTC vererben mit einer 50 % Wahrscheinlichkeit die Mutation an ihre Kinder. Wenn Patienten als Träger der genetischen Mutation identifiziert werden, liegt ihr Lebenszeitrisko, einen bösartigen Tumor zu entwickeln bei 100 %. Hereditäre Erkrankungen treten eher in einem früheren Alter auf als die sporadische Erkrankung und präsentieren sich häufig mit einer multifokalen und zweiseitigen Involvierung.

Bei einem sporadischen MTC kommt es zu einer spontanen Ausbildung des Tumors. MTC vom sporadischen Typ treten meist zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr und einseitig an der Schilddrüse auf.

Entstehung des MTC

Genetische Mutationen, die sporadisch oder hereditär auftreten, können der Entstehung des MTC zugrunde liegen. Im Folgenden wird exemplarisch die Entstehung des MTC durch Mutationen an den folgenden Genen dargestellt: RET (rearranged during transfection), VEGF (vascular endothelial growth factor) und MET (das für den hepatozytischen Wachstumsfaktorrezeptor kodierte Gen).

RET ist ein Protoonkogen (ein Gen, das zu einem geschwulsterzeugenden Gen mutieren kann), das auf dem Chromosom 10 liegt und das eine Rezeptor-Tyrosinkinase auf der Zellmembran kodiert, die oft in Epithelzellen exprimiert wird. Aktivierende Mutationen in diesem Gen stellen eine Schlüsselrolle bei der Entstehung eines MTC dar und sind mit der Aggressivität des Tumors assoziiert. Patienten, die eine Mutation des RET-Rezeptors aufweisen, zeigen ein aggressiveres Erscheinungsbild der Erkrankung und ein signifikant niedrigeres Überleben, was sowohl für die hereditäre als auch die sporadische Form gilt.

Von den Patienten mit bekanntem Mutationsstatus innerhalb der Zulassungsstudie von Cabozantinib wiesen ca. 79 % eine Mutation des RET-Tyrosinkinase-Rezeptors auf. Die Mutation lag bei ca. 75 % der Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus am Codon 918. Angaben in der Literatur für die Wahrscheinlichkeit einer M918T-Mutation an den Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus liegen zwischen 74 % bis 79 %. Die RET-M918T-Mutation ist eine besonders aggressive Form des MTC, die mit einer schlechten Prognose bezüglich Progression und Überleben einhergeht.

Die Überexpression des VEGF im Zusammenspiel mit den VEGF-Rezeptoren spielt ebenfalls eine Schlüsselrolle bei dem Wachstum von vielen Tumorarten. Die verstärkte Aktivierung des VEGF-Rezeptors an den benachbarten Endothelzellen durch das überexprimierte VEGF fördert die Angiogenese (Bildung neuer Gefäße). Durch die Gefäßneubildung werden die Tumoren mit Nährstoffen versorgt. Das Tumorwachstum wird dadurch gefördert. In vitro und in vivo Untersuchungen haben gezeigt, dass die Expression von VEGF mit der Aggressivität des Tumors korreliert ist und die Überexpression die Vaskularisierung (Neubildung/Ausweitung von Blutgefäßen) und das Tumorwachstum steigert.

MET ist ein Protoonkogen, das für den Hepatozyten-Wachstumsfaktorrezeptor (HGFR/MET) kodiert. Der als Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF) bezeichnete Botenstoff wird von Fibroblasten gebildet und bindet an den MET-Rezeptor. Wenn dies geschieht, werden das Zellwachstum, die Angiogenese und die Zellmigration vorangetrieben. Zudem kommt es zu einer Umwandlung von epithelialen Zellen zu einem mesenchymalen Erscheinungsbild (funktionsloses Bindegewebe). Wird durch eine Mutation am Protoonkogen MET aktiviert, werden Zellwachstum, Zellneubildung und Zellmigration verstärkt, wodurch das Tumorwachstum und die Metastasierung stimuliert werden.

Natürlicher Verlauf und Prognose des MTC

Die Geschwindigkeit und der Grad der Progression des medullären Schilddrüsenkarzinoms variiert zwischen den betroffenen Patienten deutlich und ist ein bedeutender Faktor für Prognose und Verlauf der Erkrankung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die von einem MTC betroffenen Patienten können über längere Zeit symptomfrei sein, so dass die Diagnosestellung häufig erst bei fortgeschrittener Erkrankung mit Einsetzen der Symptomatik erfolgt. Die meisten Patienten entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine Verdickung im Halsbereich. Mit zunehmender TumorgroÙe wird lokales Gewebe inklusive der Luft- und Speiseröhre eingeengt, was zu Heiserkeit, Schluckbeschwerden und –störungen sowie Schwierigkeiten bei der Atmung führen kann. Durch den erhöhten Calcitoninspiegel (erhöhte Produktion von Calcitonin durch den Tumor) kann es darüber hinaus zu Rötungen der Haut, Diarrhö oder Gewichtsverlust kommen. Liegen Metastasen vor, können außerdem Schmerzen an den betroffenen Organen oder Körperregionen auftreten. Zum Zeitpunkt der Diagnose weisen etwa 35 % bis 50 % der Patienten mit sporadischem MTC Auffälligkeiten an den Lymphknoten und ca. 10 % bis 15 % Fernmetastasen auf, welche sich vor allem in der Leber, der Lunge, dem Mediastinum (Mittelfellraum) und den Knochen manifestieren. Fernmetastasen sind die vorwiegende Todesursache bei Patienten mit MTC und entwickeln sich vorzugsweise bei Patienten mit einem großen Primärtumor, einem extrathyroidalen (außerhalb der Schilddrüse) Wachstum und bei Lymphknotenbeteiligung.

Die kumulative Mortalität der Erkrankung innerhalb eines 10-Jahres-Zeitraums steigt mit zunehmendem Alter des Patienten und der TumorgroÙe an. Über den gleichen Zeitraum betrachtet, ist die kumulative Mortalität von Männern (6,1 %) gegenüber der von Frauen (2,1 %) um den Faktor 3 erhöht. Gemäß Angaben des Robert Koch-Instituts weisen Frauen in Deutschland eine relative 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate von etwa 94 % bzw. 91 %, Männer eine von etwa 88 % bzw. 86 % auf. Nach Schweregraden unterschieden (TNM-Klassifikation), beträgt die beobachtete 5-Jahres-Überlebensrate in den Stadien I, II und III plus IV jeweils etwa 98,3 %, 97,2 % und 79 %. Prognostische Faktoren, die mit einer geringeren Überlebensdauer korrelieren, sind eine geringe Verdoppelungszeit des Calcitonin- und CEA-Wertes, ein positiver RET- sowie RET-M918T-Mutationsstatus, eine zunehmende Ausbreitung des Tumors im Körper und, damit verbunden, das Vorliegen von Fernmetastasen. Die 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate bei Auftreten von Fernmetastasen liegt bei 25 % bzw. 10 %.

Im postoperativen Stadium ist das Auftreten von Rezidiven ein prognostischer Faktor, der mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht. Rezidive treten bei 35 % – 65 % der Patienten mit detektierbarem Calcitoninwert innerhalb von 10 Jahren nach einer primären Operation auf und senken die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 39,3 % nach fünf Jahren. Hauptgrund für das Auftreten von Rezidiven ist eine unvollständige Entfernung des Primärtumors.

RECIST-Kriterien zur Einschätzung des Tumoransprechens

Ob ein MTC als progredient einzustufen ist, kann anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung solider Tumore bestimmt werden.

Die RECIST-Kriterien sind standardmäßig und international anerkannte Kriterien zur Erfassung des Tumoransprechens unter einer Krebstherapie. Die RECIST-Kriterien sind ein Set von publizierten Regeln, die definieren, wann sich die Krebserkrankung unter einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapie verbessert („Remission“), stabil verbleibt („stabil“) oder sich verschlechtert („Progression“). Diese Kriterien wurden von einer internationalen Arbeitsgruppe (u. a. Beteiligung durch die Europäische Organisation für Forschung und Behandlung von Krebserkrankungen) im Jahr 2000 publiziert. Gemäß diesen Kriterien wird die Veränderung der Erkrankung in eine der vier Kategorien komplette oder partielle Remission, stabile Erkrankung oder Progression vorgenommen. Relevant für die Einordnung in eine Kategorie sind das Verschwinden oder Auftreten neuer Läsionen, die absolute und prozentuale Veränderung der kumulierten Größe der Läsionen sowie eine eventuelle Reduzierung der Ausmaße pathologischer Lymphknoten.

Die genaue Definition ist in Tabelle 1-C dargestellt.

Tabelle 1-C: RECIST-Kriterien zur Evaluierung des Tumoransprechens unter einer Krebstherapie

Ausprägung	Definition
Komplette Remission	Verschwinden aller Läsionen Nachweis einer Reduzierung der kurzen Achse bis zu < 10 mm für jeden pathologischen Lymphknoten
Partielle Remission	≥ 30 % Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen (Referenz: kleinste Summe der Läsionsdurchmesser in der Studie)
Stabile Erkrankung	Patient erfüllt weder die Kriterien für die partielle Remission noch für eine Progression
Progression	≥ 20 % Zunahme der Summe des Durchmessers der Zielläsionen im Vergleich zur Referenz. Darüber hinaus muss die absolute Zunahme der Summe der Läsionsdurchmesser mindesten 5 mm betragen. Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen

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

Therapieoptionen bei Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC

Bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom sind die Therapieziele und damit die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen von der Entwicklungsstufe der Erkrankung abhängig.

Die Entwicklungsstufen werden danach unterteilt, ob

1. nur das Schilddrüsengewebe (Lokales MTC im Stadium I/II),
2. das Schilddrüsengewebe sowie das umliegende Gewebe oder die Lymphknoten betroffen sind (Lokal fortgeschrittenes MTC im Stadium III/IVa/IVb) oder
3. bereits Fernmetastasen vorliegen (Metastasiertes MTC im Stadium IVc).

Die Erstlinientherapie zur Behandlung eines medullären Schilddrüsenkarzinoms ist eine vollständige chirurgische Entfernung der Schilddrüse. Bei Personen, die erblich vorbelastet sind, erfolgt die Resektion mitunter präventiv. In der, in diesem Nutzendossier relevanten, Population von Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC ist eine Operation nicht indiziert. Leitlinienempfehlungen fokussieren auf die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Karzinom, also auf Patienten, die sich in den Stadien III oder IV befinden.

1. Lokales, auf die Schilddrüse begrenztes MTC im Stadium I/II: Es handelt sich bei dieser Population um Patienten in den Stadien I und II, was bedeutet, dass diese einen, auf die Schilddrüse begrenzten Tumor mit einem Durchmesser von maximal 4 cm haben. In diesem Stadium liegt das primäre Therapieziel in der Kuration der Erkrankung. Dies impliziert, dass eine Progression zu verhindern ist. Standardmäßig wird eine Resektion der Schilddrüse (Thyreoidektomie) durchgeführt.

2. Lokal fortgeschrittenes MTC im Stadium III/IVa/IVb: Die Patienten befinden sich in den Tumorstadien III oder IVa. Lymphknoten oder Gewebe in räumlicher Nähe der Schilddrüse sind in diesen Stadien bereits von der Erkrankung betroffen. Da die Erkrankung bei zunehmender Ausbreitung als unheilbar gilt, wird das Behandlungsziel der Kuration durch das Ziel der Verlängerung des Überlebens und der Symptomkontrolle ersetzt. In diesem Krankheitsstadium werden die medikamentöse Therapie mit Vandetanib oder Cabozantinib für symptomatische und progressive Erkrankungen empfohlen. Eine externe Strahlentherapie (external beam radiation therapy, EBRT) kann erwogen werden.

Metastasiertes MTC im Stadium IVb: Bei diesen Patienten liegen Fernmetastasen vor: Die vorrangigen Therapieziele bei Patienten mit einem metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom sind die Verlängerung des Überlebens, die Verhinderung einer weiteren Dissemination von Metastasen und die Kontrolle von Symptomen, die entweder durch die Erkrankung selbst oder die Metastasen hervorgerufen werden. Ein metastasiertes MTC gilt als unheilbar. Liegen Fernmetastasen vor, so ist zunächst die Entscheidung zu treffen, welche Fernmetastasen therapiert werden müssen und welche vorerst beobachtet werden können. Grundsätzlich stehen zur Behandlung von Fernmetastasen als Therapieoptionen deren chirurgische Entfernung, die externe Bestrahlungstherapie (EBRT), zytotoxische Chemotherapien sowie medikamentöse Therapien mit Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Verfügung. Wie am Anfang des Abschnitts beschrieben, wird die vollständige Thyreoidektomie als Primärtherapie angewandt. Chirurgische Interventionen können erwogen werden. So empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) ein operatives Vorgehen ebenfalls nur nach Abwägung alternativ fokussierter bzw. regionaler oder systemischer Behandlungsmöglichkeiten. Vorwiegend werden als medikamentöse Therapien die Verabreichung von Cabozantinib oder Vandetanib bei Vorhandensein von Fernmetastasen durch die Leitlinien empfohlen. Die Verwendung einer EBRT oder einer Chemotherapie soll nach den Leitlinien nur erwogen werden, wenn die medikamentöse Therapie ungeeignet oder kontraindiziert ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vandetanib (Caprelsa®) ist seit 2012 zur „Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung“ in Deutschland zugelassen. Die Formulierung „aggressiv“ ist für die Beschreibung der vorhandenen Therapieoptionen von besonderer Bedeutung. Dadurch ist eine symptomatische Erkrankung oder eine progressive Erkrankung allein nicht ausreichend für die Notwendigkeit einer Behandlung mit Vandetanib. Weiterhin ist Vandetanib bei Patienten mit einem QT-Syndrom kontraindiziert und steht folglich nicht als medikamentöse Therapie zur Verfügung.

Cabozantinib deckt den therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet

Cabozantinib ist seit dem 21.03.2014 für Patienten, die an einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC leiden, zugelassen. In der Zulassungsstudie von Cabozantinib wurde genau diese Zielpopulation untersucht, da ein radiologisch dokumentierter Progress Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war. Die Zulassung umfasst auch Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verlängerung der QT-Zeit.

Anhand der Leitlinien wird deutlich, dass für Patienten mit einem nicht resektablen MTC in den Tumorstadien III und IV nur eingeschränkte Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Dies ist besonders vor dem Hintergrund problematisch, dass Therapien mit einem TKI nicht bei allen Patienten wirksam sind und aktuell kein TKI außer Cabozantinib und Vandetanib für diese Indikation in Deutschland zugelassen und verfügbar ist. Weiterhin können einzelne Medikamente bei Patienten wegen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder Unverträglichkeiten gegen den Wirkstoff oder andere Bestandteile eines Medikaments kontraindiziert und damit für einzelne Patienten nicht einnehmbar sein. Vor diesem Hintergrund wird deutlich, warum eine größere Therapievelfalt grundsätzlich zu begrüßen ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom	53 – 668
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom	Gesamte Population A	Beträchtlich	53 – 668
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom	70.0025,64
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom	Nicht zutreffend	Gesamte Population A	–
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Behandlung mit Cabozantinib sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der mit der Anwendung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumorerkrankungen Erfahrung hat. Der Patient ist besonders in den ersten acht Wochen der Therapie engmaschig zu überwachen.

Bei Patienten, deren *Rearranged during Transfection*-(RET)-Mutationsstatus unbekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über die individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden.

Die empfohlene Dosis Cabozantinib beträgt 140 mg einmal täglich, eingenommen als eine orangefarbene 80 mg-Kapsel und drei graue 20 mg-Kapseln. Die Behandlung ist so lange fortzusetzen, bis der Patient von der Therapie nicht mehr profitiert oder das Medikament aufgrund einer nicht akzeptablen Toxizität abgesetzt werden muss. Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis versäumt, soll die versäumte Dosis nicht mehr nachträglich eingenommen werden, wenn der Zeitraum bis zur Einnahme der nächsten Dosis weniger als 12 Stunden beträgt. Mögliche Symptome einer Überdosierung sind nicht bekannt. Im Fall einer vermuteten Überdosierung soll die Behandlung mit Cabozantinib ausgesetzt und eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden. Eine spezifische Behandlung bei Überdosierung existiert nicht. Zur Sicherheit sind Stoffwechselfparameter in klinischen Laboruntersuchungen wöchentlich oder soweit erforderlich zu erheben.

Zur Beherrschung von vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Cabozantinib-Therapie und/oder eine Dosisreduzierung erforderlich sein. Wenn eine Dosisreduzierung notwendig ist, empfiehlt sich eine Reduzierung auf zunächst 100 mg täglich, eingenommen als eine orangefarbene 80 mg-Kapsel und eine graue 20 mg-Kapsel. Bei einer weiteren Dosisreduzierung sollte eine Dosis von 60 mg täglich gegeben werden, eingenommen als drei graue 20 mg-Kapseln. In der zulassungsrelevanten klinischen Studie kam es bei 79 % bzw. 72 % der mit Cabozantinib behandelten Patienten zu einer Dosisreduzierung bzw. Dosisunterbrechungen. Bei 41 % der Patienten waren zwei Dosisreduzierungen erforderlich.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder eingeschränkter Leberfunktion wird die Einnahme von Cabozantinib nicht empfohlen. Eine Schwangerschaft und Zeugung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eines Kindes sind im Zeitraum während und bis vier Monate nach der letzten Einnahme zu vermeiden. Der gleiche Zeitraum ist für das Stillen eines Neugeborenen zu beachten. Weiterhin wird empfohlen, Cabozantinib nicht in Verbindung mit einem Protonenpumpenhemmer einzunehmen und langfristig nicht in Verbindung mit einem CYP3A4-Induktor. Aufgrund auftretender Wundheilungsstörungen ist die Einnahme von Cabozantinib mindestens 28 Tage vor einem geplanten chirurgischen Eingriff zu beenden.