

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Cabozantinib (COMETRIQ®)*

IPSEN Pharma GmbH

### **Modul 3 A**

*Behandlung eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms*

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

Stand: 30.06.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>3</b>
<b>Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen 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>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	12
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.....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	56
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	57
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	58
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 .....	70
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	71
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	71
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	74
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	74
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	75
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	75

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 ..... 79

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	39
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	51
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	54
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	55
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ...	56
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	56
Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	76

**Tabellenverzeichnis mit zusätzlichen Tabellen**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-A: TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome.....	14
Tabelle 3-B: Stadieneinteilung der medullären Schilddrüsenkarzinome .....	14
Tabelle 3-C: RECIST-Kriterien zur Evaluierung des Tumoransprechens unter einer Krebstherapie .....	19
Tabelle 3-D: Überblick über wichtige epidemiologische Kennzahlen des Schilddrüsenkarzinoms (ICD-10 C73) nach Geschlecht .....	23
Tabelle 3-E: Berechnung der Inzidenz des MTC.....	26
Tabelle 3-F: Verteilung der Tumorstadien bei Diagnosestellung nach Raue 1998.....	27
Tabelle 3-G: Verteilung der Tumorstadien bei MTC in Dänemark (1997 – 2014) (Mathiesen et al. 2019).....	28
Tabelle 3-H: Berechnung des Anteils der inzidenten Fälle mit MTC im fortgeschrittenen Stadium.....	28
Tabelle 3-I: Anteil der Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC, die im Stadium III oder IV diagnostiziert wurden .....	30
Tabelle 3-J: Anteil der Patienten mit einem MTC in Stadium III oder IV, die eine Progression und/oder Rückfall nach einer Operation und/oder Strahlentherapie bzw. eine Progression erleiden.....	31
Tabelle 3-K: Berechnung der inzidenten Fälle mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC .....	32
Tabelle 3-L: Berechnung der Unter- und Obergrenze der Prävalenz des progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC .....	34
Tabelle 3-M: Hochrechnung der Inzidenz eines Schilddrüsenkarzinoms .....	35
Tabelle 3-N: Prognose der Inzidenz eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC für die nächsten fünf Jahre .....	36
Tabelle 3-O: Vorausberechnung der absoluten Anzahl der Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC von 2017 bis 2026.....	38
Tabelle 3-P: Wichtige Risiken und fehlende Informationen.....	72
Tabelle 3-Q: Zusammenfassung wichtiger Risiken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	72
Tabelle 3-R: Maßnahmen nach der Zulassung.....	73

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Alters- und geschlechtsspezifische Erkrankungsrate des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland 2015 – 2016 (je 100.000 Personen) .....	25

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALP	Alkalischen Phosphatase
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
ATC	Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (Anaplastic Thyroid Cancer)
AUC	Area under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AXL	Tyrosine Kinase Rezeptor (Synonym für GAS6-Rezeptor) (Tyrosine-Protein Kinase Receptor)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSC	Bestmögliche unterstützende Behandlungsmaßnahmen (Best-Supportive-Care)
CEA	Karziñoembryonales Antigen (Carcinoembryonic Antigen)
CTCAE	Gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBRT	Externe Strahlentherapie (External Beam Radiation Therapy)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society of Medical Oncology)
ETA	European Thyroid Association
EU	Europäische Union
FMTC	Familiäres Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Familial Medullary Thyroid Carcinoma)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (Follicular Medullary Thyroid Carcinoma)
GAS6-Rezeptor	Growth-arrest-specific gene-6 (Rezeptor) (Synonym für AXL)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HGF	Hepatozyten-Wachstumsfaktor
HGFR	Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein (Synonym für MET) (Hepatocyte Growth Factor-Rezeptorprotein)
IC <sub>50</sub>	Halbmaximale mittlere inhibitorische Konzentration
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme–10. Revision (International Classification of Diseases–10. Revision)
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit (Internationale Einheit)
LDH	L-Lactatdehydrogenase
MDCK	Madin-Darby Canine Kidney
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MEN-2A	Multiple endokrine Neoplasie vom Typ 2A
MEN-2B	Multiple endokrine Neoplasie vom Typ 2B
MET	Mesenchymaler-epithelialer Transitionsfaktor (Synonym für HGFR) (Mesenchymal Epithelial Transitions Faktor)
MRP2	Multidrug resistance-associated protein 2
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGS	Next Generation Sequencing
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase chain reaction)
PK	Pharmakokinetik
PKV	Private Krankenversicherung

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PPES	Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom
PPI	Protonenpumpenhemmers
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom (Papillary Thyroid Carcinoma)
PZN	Pharmazentralnummer
QTcF	QT-Intervalls nach Fridericia
RAS	Rat sarcoma
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
RMP	Risikomanagementplan
RPLS	Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor, Knoten, Metastasen (Tumor, Nodes, Metastases)
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union for International Cancer Control)
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
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 (Cometriq®) ist zugelassen für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung (Ipsen Pharma 2021). Die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, die in der Verordnung (EG)

Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU hinterlegt sind, werden erfüllt. Hierdurch ist Cabozantinib als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen (Europäische Kommission 2021), was zur Folge hat, dass das Erbringen eines Nachweises für einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) gemäß § 35a Abs 1 S. 10 1. HS SGB V nicht erforderlich ist.

### **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).*

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) (G-BA 2013). In diesem wurde „Best Supportive Care“ als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt (G-BA 2013). Aufgrund der Zulassung von Cabozantinib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ist diese Festlegung nicht mehr relevant.

*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 3.1 beruhen auf der Fachinformation zu Cabozantinib (Ipsen Pharma 2021), dem geltendem Zulassungsbeschluss (Europäische Kommission 2021) und der Niederschrift zum Beratungsgespräch (G-BA 2013).

### 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. Europäische Kommission 2021. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 11.2.2021 über die jährlich fällige Verlängerung der mit dem Beschluss C(2014)2043(final) erteilten bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „Cometriq - Cabozantinib“ und zur Änderung jenes Beschlusses.* Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210211150428/dec\\_150428\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210211150428/dec_150428_de.pdf), abgerufen am: 29.04.2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs, 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2013-B-085.* Data on file.
3. Ipsen Pharma 2021. *COMETRIQ® 20 mg/80 mg Hartkapseln (Stand: Februar 2021): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020217>, abgerufen am: 15.04.2021.

## 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 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 (Tetrajodthyronin) 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 (IQWiG 2018). Daneben wird in den parafollikulären Zellen, oder C-Zellen, Calcitonin produziert, welches eine untergeordnete Rolle im Kalzium-Stoffwechsel spielt (Sippel et al. 2008).

### **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 (RKI 2019). Laut Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) erkrankten im Jahr 2016 in Deutschland 7.780 Menschen an einem Schilddrüsenkarzinom. Dabei zeigte sich eine deutliche Geschlechtsabhängigkeit: Die Inzidenz war im Bezugsjahr 2016 bei Frauen mit 5.280 Neuerkrankungen (12,7/100.000 Personen) mehr als doppelt so hoch wie bei Männern mit 2.500 Neuerkrankungen (6,2/100.000 Personen). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Frauen bei 52 Jahren und bei Männern bei 55 Jahren (RKI 2019).

### **Klassifikation und Stadieneinteilung der Schilddrüsenkarzinome**

Zur Klassifikation und Stadieneinteilung der Schilddrüsenkarzinome wird die TNM-Klassifikation (Tumor, Nodes, Metastases) der Internationalen Vereinigung gegen Krebs (Union for International Cancer Control, UICC) in der achten Version herangezogen (Filetti et al. 2019).

Die TNM-Klassifikation bietet Kriterien, mit denen die Ausbreitung der Tumorerkrankung und das Streuen der Erkrankung in weitere Körperteile beschrieben werden kann (Deutsche Krebsgesellschaft 2020):

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 (Filetti et al. 2019) (siehe Tabelle 3-A):

Tabelle 3-A: TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome

<b>Primärtumor</b>
<p>TX: Primärtumor kann nicht beurteilt werden</p> <p>T0: Kein Hinweis auf einen Primärtumor</p> <p>T1: im größten Umfang <math>\leq 2</math> cm, begrenzt auf die Schilddrüse</p> <p style="padding-left: 20px;">T1a: im größten Umfang <math>\leq 1</math> cm, begrenzt auf die Schilddrüse</p> <p style="padding-left: 20px;">T1b: im größten Umfang <math>&gt; 1</math> cm bis <math>\leq 2</math> cm, begrenzt auf die Schilddrüse</p> <p>T2: im größten Umfang <math>&gt; 2</math> cm bis <math>\leq 4</math> cm, begrenzt auf die Schilddrüse</p> <p>T3: im größten Umfang <math>&gt; 4</math> cm begrenzt auf die Schilddrüse oder mit starker extrathyreoidaler Ausbreitung, die nur die Bandmuskulatur (Sternohyoid-, Sternothyroid- oder Omohyoid-Muskulatur) betrifft</p> <p style="padding-left: 20px;">T3a: im größten Umfang <math>&gt; 4</math> cm, begrenzt auf die Schilddrüse</p> <p style="padding-left: 20px;">T3b: jede Größe mit extrathyreoidaler Ausbreitung, die nur die Bandmuskulatur (Sternohyoid-, Sternothyroid- oder Omohyoid-Muskulatur) betrifft</p> <p>T4a: invasiver Tumor jeder Größe in subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus oder Nervus laryngeus recurrens</p> <p>T4b: invasiver Tumor in prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder Tumor, der Aorta carotis oder mediastinale Gefäße umschließt</p>
<b>Regionale Lymphknoten</b>
<p>NX: regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden</p> <p>N0: kein Nachweis lokoregionaler Lymphknotenmetastasen</p> <p>N1: regionale Lymphknotenmetastasen</p> <p style="padding-left: 20px;">N1a: Lymphknotenmetastasen der Ebene VI (prätracheale, paratracheale und prälaryngeale / delphische Lymphknoten) oder oberes / oberes Mediastinum</p> <p style="padding-left: 20px;">N1b: Lymphknotenmetastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateral zervikal (Ebenen I, II, III, IV oder V) oder retropharyngeal</p>
<b>Fernmetastasen</b>
<p>M0: keine Fernmetastasen</p> <p>M: Fernmetastasen</p>
Quelle: Filetti et al. 2019

Mittels dieser Kategorien werden die Stadien des Schilddrüsenkarzinoms wie folgt definiert (siehe Tabelle 3-B).

Tabelle 3-B: Stadieneinteilung der medullären Schilddrüsenkarzinome

<b>Stadium</b>	<b>T Einstufung</b>	<b>N Einstufung</b>	<b>M Einstufung</b>
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
Quelle: Filetti et al. 2019			

### **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 (Schmid 2010).

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) (Zentrum für Krebsregisterdaten 2019).

### **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 (Cakir und Grossman 2009). 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 (Roy et al. 2013). 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 (Wells, JR et al. 2015). Im Umkehrschluss gelten Patienten, bei denen nach einer Therapie der Calcitoninspiegel unter die Grenze der Nachweisbarkeit sinkt, als geheilt (Wells, JR et al. 2015). Aus diesem Grund sind ein erhöhter Calcitonin-Wert, wie auch eine Erhöhung der Karzinoembryonalen Antigene (CEA), relevante Tumorindikatoren (Elisei et al. 2013b). In den Leitlinien wird daher ein Calcitonin- und CEA-Screening zur Beobachtung des Krankheitsverlaufs empfohlen (DGAV 2012; Filetti et al. 2019; NCCN 2017; Schlumberger et al. 2012; Wells, JR et al. 2015). Diese erhöhten Calcitonin-Werte im Serum verursachen bei den Betroffenen körperliche Symptome wie Durchfall, Hitzewallungen und Gewichtsverlust (Roy et al. 2013).

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 Rearranged during Transfection (RET)-Rezeptors auf. Bei der hereditären Variante sind Keimbahnmutationen des RET-Rezeptors bei nahezu allen Patienten zu finden (Elisei et al. 2013a; Elisei et al. 2013b).
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 (Elisei et al. 2013a; Elisei et al. 2013b; Hart und Boer 2013).
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 (Elisei et al. 2013a; Schmid 2010; Sippel et al. 2008).

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 das familiäre MTC (FMTC) unterteilt (Elisei et al. 2013a; Filetti et al. 2019; Schmid 2010; Wells, JR et al. 2015).

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 Lebenszeitrisiko, 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 (Elisei et al. 2013a; Sippel et al. 2008).

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 (Cakir und Grossman 2009; Elisei et al. 2013a; Mathiesen et al. 2019).

### **Entstehung des MTC**

Genetische Mutationen, die sporadisch oder hereditär auftreten, können der Entstehung des MTC zugrunde liegen (Müller-Tidow et al. 2007). 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 (Hart und Boer 2013). Aktivierende Mutationen in diesem Gen stellen eine Schlüsselrolle bei der Entstehung eines MTC dar (Lanzi et al. 2009; Viola et al. 2013) und sind mit der Aggressivität des Tumors assoziiert (Kouvaraki et al. 2005). 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 (Viola et al. 2013).

Von den Patienten mit bekanntem Mutationsstatus innerhalb der Zulassungsstudie von Cabozantinib wiesen ca. 79 % eine Mutation des RET-Tyrosinkinaserzeptors auf. Die Mutation lag bei ca. 75 % der Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus am Codon 918 (EMA 2014a, 2014b). Angaben in der Literatur für die Wahrscheinlichkeit einer M918T-Mutation an den Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus liegen zwischen 74 % bis 79 % (Elisei et al. 2008; Elisei et al. 2013b). Die RET-M918T-Mutation ist eine besonders aggressive Form des MTC, die mit einer schlechten Prognose bezüglich Progression und Überleben einhergeht (Schilling et al. 2001).

Die Überexpression des VEGF im Zusammenspiel mit den VEGF-Rezeptoren spielt ebenfalls eine Schlüsselrolle bei dem Wachstum von vielen Tumorarten (Hart und Boer 2013). 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 (Belletti et al. 1999; Krajewska et al. 2016; Viglietto et al. 1995).

MET ist ein Protoonkogen, das für den Hepatozyten-Wachstumsfaktorrezeptor (HGFR/MET) kodiert (Hart und Boer 2013). 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) (Siegmond-Schultze 2013). 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 (Sippel et al. 2008).

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 (Sippel et al. 2008). Die meisten Patienten entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine Verdickung im Halsbereich. Mit zunehmender Tumorgröße 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 (Sippel et al. 2008). 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 (Sippel et al. 2008). 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 Tumorgröße 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 (Yang et al. 2013). 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 (RKI 2019). 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 % (Tumorregister München 2020). 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 (Filetti et al. 2019). 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 (Schlumberger et al. 2012; Tumorregister München 2020). Hauptgrund für das Auftreten von Rezidiven ist eine unvollständige Entfernung des Primärtumors (Filetti et al. 2019; Schlumberger et al. 2012).

### **RECIST-Kriterien zur Einschätzung des Tumoransprechens**

Ob ein MTC als progredient einzustufen ist, kann anhand der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (Response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)-Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung solider Tumore bestimmt werden (Eisenhauer et al. 2009; Therasse et al. 2000).

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 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 (Therasse et al. 2000). 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 3-C dargestellt (Eisenhauer et al. 2009; Therasse et al. 2000).

Tabelle 3-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
Quellen: Eisenhauer et al. 2009; Therasse et al. 2000	

### 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 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) (Filetti et al. 2019; Yang et al. 2013).

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 (DGAV 2012; Elisei et al. 2013a; Filetti et al. 2019; Wells, JR et al. 2015). 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 (DGAV 2012). Standardmäßig wird eine Resektion der Schilddrüse (Thyreoidektomie) durchgeführt (DGAV 2012).

**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 (Wells, JR et al. 2015). In diesem Krankheitsstadium werden die medikamentöse Therapie mit Vandetanib oder Cabozantinib für symptomatische und progressive Erkrankungen empfohlen (DGAV 2012; Filetti et al. 2019; NCCN 2017; Schlumberger et al. 2012; Wells, JR et al. 2015). Eine externe Strahlentherapie (external beam radiation therapy, EBRT) kann erwogen werden (DGAV 2012; Filetti et al. 2019; NCCN 2017; Schlumberger et al. 2012; Wells, JR et al. 2015).

**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 (DGAV 2012). Vorwiegend werden als medikamentöse Therapien die Verabreichung von Cabozantinib oder Vandetanib bei Vorhandensein von Fernmetastasen durch die Leitlinien empfohlen (Filetti et al. 2019; NCCN 2017; Schlumberger et al. 2012; Wells, JR et al. 2015). Die Verwendung einer EBRT oder einer Chemotherapie soll nach den Leitlinien nur erwogen werden, wenn die medikamentöse Therapie ungeeignet oder kontraindiziert ist (Filetti et al. 2019; NCCN 2017; Schlumberger et al. 2012; Wells, JR et al. 2015).

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 (Sanofi-Genzyme 2020). 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 (Sanofi-Genzyme 2020). Weiterhin ist Vandetanib bei Patienten mit einem QT-Syndrom kontraindiziert und steht folglich nicht als medikamentöse Therapie zur Verfügung (Sanofi-Genzyme 2020).

### **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 und als Therapiestandard im Versorgungsalltag etabliert (Filetti et al. 2019). 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 (Ipsen Pharma 2021).

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 Tyrosinkinase-Inhibitor (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.

### 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.*

Die Zielpopulation sind Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom. Zur Berechnung der Prävalenz und Inzidenz wird an dieser Stelle kurz auf die einzelnen Begrifflichkeiten des Indikationstexts eingegangen. Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden sich in den Stadien III und IV der TNM-Klassifikation. Weiterhin werden diese auch als Patienten in fortgeschrittenen Stadien bezeichnet. Mit dem Begriff Progression wird festgelegt, dass Patienten an einer fortschreitenden Erkrankung leiden. Da für diese Teilpopulation keine epidemiologischen Daten vorliegen, wird die Annahme getroffen, dass Patienten mit einer Progression in einem Zeitraum von 5 bzw. 10 Jahren versterben, sodass der Anteil von Patienten mit fortschreitender Erkrankung aus den Überlebenswahrscheinlichkeiten hergeleitet werden kann.

Zur Identifizierung von epidemiologischen Daten (Prävalenz und Inzidenz) zum Schilddrüsenkarzinom wurde eine Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library durchgeführt. Aus dieser Recherche konnten keine Publikationen identifiziert werden, deren Schwerpunkt auf der Epidemiologie der Erkrankung liegt.

Die Prävalenz des progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC wird daher aus verschiedenen Publikationen, die im Rahmen einer orientierenden Recherche ermittelt worden sind, sowie aus der erneuten Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 5b SGB V für den Wirkstoff Vandetanib (Stand: 13.06.2013) (IQWiG 2013) abgeleitet. Für diese Berechnung sind folgende Daten notwendig und werden entsprechend herangezogen bzw. hergeleitet:

- Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021)

- Anteil der Patienten mit einem MTC an allen Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom (Zentrum für Krebsregisterdaten 2019)
- Anteil der Patienten in einem fortgeschrittenem Tumorstadium an allen Patienten mit einem MTC (Mathiesen et al. 2019; Raue 1998)
- Anteil der Patienten mit einem MTC in fortgeschrittenem Tumorstadium, die innerhalb von 5 bzw. 10 Jahren aufgrund von der Progression der Erkrankung versterben (Mathiesen et al. 2019; Raue 1998)
- 1-Jahres-Sterberate der Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC in fortgeschrittenem Tumorstadium (IQWiG 2013)

In den folgenden Abschnitten werden

1. die epidemiologischen Daten (Inzidenz, Prävalenz, Überlebensrate) des Schilddrüsenkarzinoms,
2. die geschätzte Inzidenz des MTC,
3. die geschätzte Inzidenz des MTC in fortgeschrittenen Tumorstadien,
4. die geschätzte Prävalenz des progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC

für Deutschland dargestellt.

### Epidemiologische Daten zum Schilddrüsenkarzinom in Deutschland

Zur Beschreibung der Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland werden Daten des RKI aus dem Bericht „Krebs in Deutschland 2015/2016“ und des Zentrums für Krebsregisterdaten für die Jahre 1999 bis 2017 herangezogen (RKI 2019; Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021). In Tabelle 3-D werden die wichtigsten epidemiologischen Kennzahlen dargestellt.

Tabelle 3-D: Überblick über wichtige epidemiologische Kennzahlen des Schilddrüsenkarzinoms (ICD-10 C73) nach Geschlecht

Parameter	2015		2016		2017	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	5.118	2.150	4.829	2.207	5.040	2.192
rohe Erkrankungsrate <sup>1</sup>	12,3	5,4	11,6	5,4	12,0	5,4
standardisierte Erkrankungsrate <sup>1,2</sup>	10,9	4,4	10,2	4,5	10,7	4,5
Sterbefälle	416	300	390	286	411	292

	2015		2016		2017	
Parameter	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
rohe Sterberate <sup>1</sup>	1,0	0,7	0,9	0,7	1,0	0,7
standardisierte Sterberate <sup>1,2</sup>	0,4	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4
Parameter	5 Jahre				10 Jahre	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Prävalenz(2017)	21.567		9.046		41.451	
absolute Überlebensrate (2015 – 2016) <sup>3</sup>	90 (86 – 94)		82 (67 – 87)		83 (77 – 92)	
relative Überlebensrate(2015 – 2016) <sup>3</sup>	94 (90 – 97)		88 (71 – 93)		91 (84 – 100)	
1 je 100.000 Personen, 2 altersstandardisiert nach Alter Europa-Bevölkerung, 3 in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)						
Quellen: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021						

### ***Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland***

Die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms hat, unabhängig von seinen Unterformen, in Deutschland in den letzten 20 Jahren zugenommen und die Sterberaten abgenommen (RKI 2019). Gründe für die gestiegene Anzahl an diagnostizierten Schilddrüsenkarzinomen sind z. B. verbesserte Diagnoseverfahren und –standards, die ein Entdecken der Tumoren in einem sehr frühen Stadium ermöglichen (RKI 2019).

Trotz der weltweit beobachteten Zunahme gehört das Schilddrüsenkarzinom mit einem Anteil an allen Tumorneuerkrankungen von 1 % bei Männern und von 2,3 % bei Frauen zu den selteneren Tumoren (RKI 2019). Gemäß den Daten des Robert Koch Instituts (RKI) erkrankten im Jahr 2017 in Deutschland in absoluten Zahlen insgesamt 7.232 Frauen und Männer neu an einem Schilddrüsenkarzinom (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021).

### ***Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland***

Mit einer Inzidenz von 5.040 Neuerkrankungen bei Frauen (standardisierte Erkrankungsrate: 10,7/100.000 Personen) und 2.192 Neuerkrankungen bei Männern (standardisierte Erkrankungsrate: 4,5/100.00 Personen) (siehe Tabelle 3-D) im Jahr 2017 zeigt sich eine deutliche Geschlechtsabhängigkeit (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021). Die Angaben zur alters- und geschlechtsspezifischen Erkrankungsrate des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland für das Jahr 2015/2016 wurden dem Bericht „Krebs in Deutschland“ entnommen (RKI 2019) (siehe Abbildung 1).

Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C73, Deutschland 2015–2016  
je 100.000

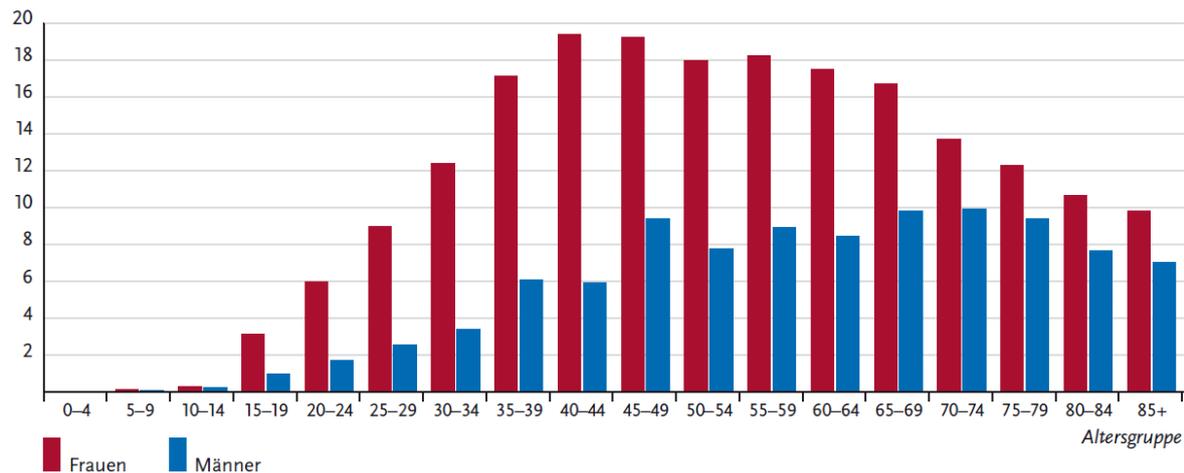


Abbildung 1: Alters- und geschlechtsspezifische Erkrankungsrate des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland 2015 – 2016 (je 100.000 Personen)

Quelle: RKI 2019

### **5-Jahres-Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland**

Das RKI berichtet eine 5-Jahres-Prävalenz bzw. 10-Jahres-Prävalenz für die Diagnose Schilddrüsenkarzinom für das Jahr 2017 mit 30.613 Patienten (21.567 Frauen, 9.046 Männer) bzw. 57.586 Patienten (41.451 Frauen, 16.135 Männer) (siehe Tabelle 3-D) (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021).

### **Erkrankungs- und Sterberisiko des Schilddrüsenkarzinoms**

Das Risiko, im Laufe des Lebens an einem Schilddrüsenkarzinom zu erkranken, ist bei Frauen mit 1,0 % mehr als doppelt so hoch wie bei Männern mit 0,4 %, während sich das Lebenszeitrisiko an einem Schilddrüsenkarzinom zu versterben mit jeweils 0,1 % nicht zwischen den Geschlechtern unterscheidet (RKI 2019).

### **Geschätzte aktuelle Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland**

Zur Bestimmung der epidemiologischen Daten wird eine Schätzung des RKI zur Inzidenz für 2017 gefolgt, gemäß welcher die Anzahl von Neuerkrankungen bei 7.232 Personen (5.040 Frauen, 2.192 Männer) liegt (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021).

### **Geschätzte Inzidenz des MTC in Deutschland**

Verlässliche Primärdaten zum Anteil des MTC an allen Patienten mit Schilddrüsenkarzinom bei Diagnosestellung liegen nicht vor. Die Angaben in der Literatur zum Anteil des MTC an allen Patienten mit Schilddrüsenkarzinom zum Zeitpunkt der Diagnose variieren in neueren Publikationen zwischen 1 – 2 % und 3 – 5 % (Ceolin et al. 2019; Geller et al. 2017; Kushchayev et al. 2019; Tiedje et al. 2015; Wells, JR et al. 2015). In der Leitlinie der European Thyroid Association (ETA) wird der Anteil von MTC an allen Schilddrüsenkarzinomen mit < 5 % angegeben (Schlumberger et al. 2012). Das Robert-Koch Institut geht von einem Anteil von 4 % bei Frauen und 7 % bei Männern aus (Zentrum für Krebsregisterdaten 2019). Für die

weitere Berechnung wird die Spannweite mit einer Untergrenze von insgesamt 3 % (basierend auf Tiedje et al. 2015) und eine geschlechtsspezifische Obergrenze von 4 % bei Frauen und 7 % bei Männern (Zentrum für Krebsregisterdaten 2019) verwendet. Diese Angaben werden als Ober- und Untergrenze zur Berechnung der Patientenzahl und der daraus resultierenden Kosten für die GKV im Rahmen dieses Dossiers herangezogen.

In 2017 wurden 7.232 Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom neu diagnostiziert (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021). Im nächsten Schritt wird diese Anzahl an Neuerkrankungen jeweils mit dem Anteil der Patienten mit MTC multipliziert. Daraus ergibt sich die Inzidenz des MTC in Deutschland. Aus der nachfolgenden Tabelle ist der Rechenweg ersichtlich.

Tabelle 3-E: Berechnung der Inzidenz des MTC

Parameter	Patientenzahl
Neuerkrankungen Schilddrüsenkarzinom [1]	7.232 (5.040 Frauen, 2.192 Männer)
Geschätzte Neuerkrankungen MTC 3 % (beide Geschlechter) – 4 % (bei Frauen) bzw. 7 % (bei Männern) am Schilddrüsenkarzinom [2]	217 (beide Geschlechter) – 356 (202 Frauen, 154 Männer)
Quelle: [1]: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021, [2] = $3\% \times 7.232$ (Tiedje et al. 2015) bzw. $4\% \times 5.040$ und $7\% \times 2.192$ (Zentrum für Krebsregisterdaten 2019); Werte jeweils aufgerundet MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma)	

Wie in Tabelle 3-E dargestellt, erkranken in Deutschland jährlich 217 – 356 Patienten neu an einem MTC.

Das MTC kann in einer hereditären oder einer sporadischen Form vorkommen. Die hereditäre Form des MTC kommt dabei mit 20 % bis 25 % an allen MTC seltener vor als die sporadisch auftretende Form, die etwa 75 % bis 80 % ausmacht (Elisei et al. 2013a; Schmid 2010; Sippel et al. 2008). Cabozantinib ist zur Behandlung des progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC zugelassen. Dabei unterscheidet der Text der Fachinformation nicht nach hereditärem bzw. sporadischem MTC. Bei der Berechnung der Inzidenz bzw. Prävalenz des MTC in weiter fortgeschrittenen Tumorstadien und der Anzahl der Zielpopulation wird diese Unterteilung nach Krankheitsform (hereditäre vs. sporadische) daher nicht weiter betrachtet.

### Inzidenz des MTC in fortgeschrittenen Tumorstadien bei Diagnosestellung

Im folgenden Abschnitt wird die Inzidenz des MTC in fortgeschrittenen Tumorstadien dargestellt.

In Tabelle 3-F werden die Tumorstadien bei Diagnosestellung eines MTC entsprechend der Publikation von Raue et al. 1998 dargestellt (Raue 1998).

Tabelle 3-F: Verteilung der Tumorstadien bei Diagnosestellung nach Raue 1998

<b>Tumorstadien</b>	<b>N (%)</b>
Stadium I (Tumor < 2 cm, begrenzt auf die Schilddrüse, keine Lymphknoteninvolvierung oder Metastasen)	129 <sup>1</sup> (12)
Stadium II (Tumor > 2-4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse, keine Lymphknoteninvolvierung oder Metastasen)	229 <sup>1</sup> (30)
Stadium III (Tumor > 4 cm oder minimale Ausbreitung jenseits der Schilddrüse und keine Lymphknoteninvolvierung oder Metastasen, oder kleinerer Tumor, begrenzt auf die Schilddrüse, aber mit Lymphknoteninvolvierung)	344 <sup>1</sup> (45)
Stadium IV (Mit Lymphknoteninvolvierung und ggf. Metastasen)	62 <sup>1</sup> (8)
1: Für fehlende Prozentpunkte bis jeweils 100 % geht aus der Publikation keine Begründung hervor Quelle: Raue 1998	

Daten aus der Publikation von Raue et al. 1998, dargestellt in Tabelle 3-F, basieren auf einer Befragung nach persönlichen und klinischen Informationen von Patienten mit MTC, die von 1988 bis 1997 bei Ärzten und Pathologen in Deutschland durchgeführt wurde. Dabei wurden Daten von 1.217 Patienten (515 Männer und 702 Frauen) erhoben (Raue 1998).

In einer aktuellen Studie aus Dänemark (Mathiesen et al. 2019), basierend auf einem nationalen Register mit einem Erhebungszeitraum 1997–2014 wurden Daten von 220 Patienten mit MTC erhoben. Der Anteil der Patienten mit Stadium III oder IV war mit 56 % vergleichbar mit der Studie von Raue 1998, allerdings war der Anteil der Patienten in Stadium IV mit 48 % gegenüber 8 % deutlich höher (siehe Tabelle 3-G). Ein Teil des Unterschieds könnte sich mit geänderten Definitionen der Krankheitsstadien erklären.

Tabelle 3-G: Verteilung der Tumorstadien bei MTC in Dänemark (1997 – 2014) (Mathiesen et al. 2019)

TNM-Stadium <sup>1</sup>	n (%)
Gesamt	220 (100)
Stadium I	56 (25)
Stadium II	40 (18)
Stadium III	17 (8)
Stadium IV	106 (48)
Unbekanntes Stadium	1 (0)
Die Stadien-Bewertung beruht auf der Klassifikation des American Joint Committee on Cancer, 7. und 8. Auflage.	
Der zu 100 % fehlende Anteil von 1 % beruht auf Rundungsfehlern.	
Quelle: Mathiesen et al. 2019	
TNM: Tumor, Knoten, Metastasen (Tumor, Nodes, Metastases)	

Die Anzahl der Neuerkrankungen an einem MTC im fortgeschrittenen Stadium basiert auf der Anzahl der Neuerkrankungen des MTC und dem Anteil von Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC (siehe Tabelle 3-H). Dabei wird der Anteil der Neuerkrankungen im fortgeschrittenen Stadium anhand der Daten aus der Publikation von Raue et al. (aus dem Jahr 1998) berechnet sowie der Daten aus dem dänischen Register (aus den Jahren 1997 – 2014).

Tabelle 3-H: Berechnung des Anteils der inzidenten Fälle mit MTC im fortgeschrittenen Stadium

Parameter	Patientenzahl
Neuerkrankten Schilddrüsenkarzinom [1]	7.232 (5.040 Frauen, 2.192 Männer)
Geschätzte Neuerkrankungen MTC 3 % (beide Geschlechter) – 4 % (bei Frauen) bzw. 7 % (bei Männern) am Schilddrüsenkarzinom [2]	217 (beide Geschlechter) – 356 (202 Frauen, 154 Männer)
Geschätzte Neuerkrankungen MTC in fortgeschrittenen Tumorstadien (53 % – 56 % am MTC) [3]	116 (beide Geschlechter) – 201 (114 Frauen, 87 Männer)
Quelle: [1]: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021, [2] = $3\% \times 7.232$ (Tiedje et al. 2015) bzw. $4\% \times 5.040$ und $7\% \times 2.192$ (Zentrum für Krebsregisterdaten 2019), [3] = $[2\text{-Untergrenze}] \times 53\%$ (Raue 1998) bis $[2\text{-Obergrenze}] \times 56\%$ (Mathiesen et al. 2019), Werte aufgerundet	
MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma)	

### Anzahl der Patienten mit MTC in fortgeschrittenen Tumorstadien, die eine Progression der Erkrankung erleiden

Um den Anteil der Patienten, die eine Progression erleiden an allen Patienten mit einem MTC in fortgeschrittenen Tumorstadien zu errechnen, wird die Annahme getroffen, dass Patienten, die eine Progression erleiden, innerhalb von 5 bis 10 Jahren versterben. Der Zeitraum von

5 bzw. 10 Jahren für die weitere Berechnung der Prävalenz ist dadurch begründet, dass die Überlebensrate innerhalb dieser Zeitspanne relativ stabil ist (Roman et al. 2006). Zur Quantifizierung der Patientenzahl werden Daten zur Überlebenswahrscheinlichkeit von Raue et al. (aus dem Jahr 1998) (Raue 1998) sowie aus dem dänischen Register (aus den Jahren 1997 – 2014) (Mathiesen et al. 2019) herangezogen.

Um den Anteil der Neuerkrankungen des MTC in fortgeschrittenen Tumorstadien mit Rückfall nach Operation/Strahlentherapie, die innerhalb von 5 bzw. 10 Jahren progredient werden und versterben, zu berechnen, werden folgende Rechenschritte vorgenommen:

**[Schritt 1]** Ermittlung des Anteils der Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC (Stadium III oder IV), die im Stadium III diagnostiziert wurden

**[Schritt 2]** Ermittlung des Anteils der Patienten mit MTC im Stadium III, die eine Progression bzw. einen Rückfall nach Operation/Strahlentherapie erleiden und innerhalb von 5 Jahren versterben

**[Schritt 3]** Ermittlung des Anteils der Patienten mit MTC im Stadium III, die eine Progression bzw. einen Rückfall nach Operation/Strahlentherapie erleiden und innerhalb von 10 Jahren versterben.

**[Schritt 4]** Aus den Ergebnissen aus den Schritten 2 und 3 ergibt sich die Spannweite des Anteils der Patienten mit MTC im Stadium III, die eine Progression erleiden und innerhalb von 5 bzw. 10 Jahren versterben.

**Zwischenergebnis 1:** Wird die Spannweite aus Schritt 4 mit dem Ergebnis aus Schritt 1 multipliziert, ergibt sich die Spannweite des Anteils der Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC, die im Stadium III diagnostiziert wurden, eine Progression erleiden und innerhalb von 5 bzw. 10 Jahren versterben.

**[Schritt 5]** Analog zu den Schritten 1 – 4 wird dieser Anteil für das Stadium IV berechnet.

**Zwischenergebnis 2:** Aus den Ergebnissen aus Schritt 5 ergibt sich die Spannweite des Anteils der Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC, die im Stadium IV diagnostiziert wurden, eine Progression erleiden und innerhalb von 5 bzw. 10 Jahren versterben.

**[Schritt 6]** Im nächsten Rechenschritt ergibt sich durch Addition der Zwischenergebnisse 1 und 2 die Spannweite des Anteils an Patienten, die neu an einem fortgeschrittenen MTC erkrankt sind, in Stadium III oder IV diagnostiziert wurden und durch eine Progression innerhalb von 5 bzw. 10 Jahren versterben.

*Durchführung der Berechnung:*

**[Schritt 1]** Das Patientenkollektiv mit einem fortgeschrittenen MTC setzt sich aus Patienten in den Stadien III und IV zusammen. Der Anteil von Patienten, die in Stadium III oder IV diagnostiziert wurden, beträgt basierend auf den genannten Quellen 53 % (Raue 1998) bzw. 56 % (Mathiesen et al. 2019) an allen Patienten mit MTC. Bei der Interpretation der im

Folgenden Daten, ist der zeitliche Abstand der Publikationen und die Aktualisierung der Definition der Tumorstadien in diesem Zeitraum zu berücksichtigen. Basierend auf den Daten von Raue 1998 entfallen 45 Prozentpunkte auf Patienten in Stadium III sowie 8 Prozentpunkte auf Patienten in Stadium IV. Somit ergibt sich ein Anteil von Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC, die im Stadium III diagnostiziert wurden, von  $(45\%/53\%) = 84,9\%$ . Nach dem gleichen Schema beträgt der Anteil an Patienten in Stadium IV 15,1%. Demgegenüber entfallen basierend auf der Arbeit von Mathiesen et al. 2019 8 Prozentpunkte auf Patienten in Stadium III sowie 48 Prozentpunkte auf Patienten in Stadium IV. Somit ergibt sich ein Anteil von Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC, die im Stadium III diagnostiziert wurden, von  $(8\%/56\%) = 14,3\%$  und von 85,7% in Stadium IV (siehe Tabelle 3-I).

Tabelle 3-I: Anteil der Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC, die im Stadium III oder IV diagnostiziert wurden

Stadium	Raue 1998		Mathiesen et al. 2019	
	Von allen Patienten mit MTC	Von allen Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC (eigene Berechnung)	Von allen Patienten mit MTC	Von allen Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC (eigene Berechnung)
Fortgeschrittenes MTC	53 %	100 %	56 %	100 %
da von Stadium III	45 %	84,9 %	8 %	14,3 %
da von Stadium IV	8 %	15,1 %	48 %	85,7 %

MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma)

[Schritt 2] Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit MTC in Stadium III beträgt 84 % (Raue 1998) bzw. 94 % (Mathiesen et al. 2019). Somit beträgt die Sterbewahrscheinlichkeit 16 % (Raue 1998) bzw. 6 % (Mathiesen et al. 2019).

[Schritt 3] Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit MTC in Stadium III beträgt 79 % (Raue 1998) bzw. 87 % (Mathiesen et al. 2019). Somit beträgt die Sterbewahrscheinlichkeit 31 % (Raue 1998) bzw. 13 % (Mathiesen et al. 2019).

[Schritt 4] Aus den Schritten 2 und 3 ergibt sich eine Spannweite der Sterbewahrscheinlichkeit der Patienten mit MTC in Stadium III für den Zeitraum von 5 bzw. 10 Jahren von 16 % bis 21 % (Raue 1998) bzw. 6 % bis 13 % (Mathiesen et al. 2019).

Zwischenergebnis 1: Wird die Spannweite aus Schritt 4 (16 % bis 21 % (Raue 1998) bzw. 6 % bis 13 % (Mathiesen et al. 2019)) mit dem Ergebnis aus Schritt 1 (84,9 % (Raue 1998) bzw. 14,3 % (Mathiesen et al. 2019)) multipliziert, ergibt sich eine Spannweite des Anteils der Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC, die in Stadium III diagnostiziert wurden, eine Progression erleiden und innerhalb von 5 bzw. 10 Jahren versterben von 14 % bis 18 % (Raue 1998) bzw. 1 % bis 2 % (Mathiesen et al. 2019).

[Schritt 5] Die Schritte 1 – 4 werden analog für Patienten in Stadium IV durchgeführt.

Zwischenergebnis 2: die Spannweite des Anteils der Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC, die in Stadium IV diagnostiziert wurden, eine Progression erleiden und innerhalb von 5 bzw. 10 Jahren versterben, beträgt somit 8 % (Raue 1998) bzw. 31 % bis 40 % (Mathiesen et al. 2019).

[Schritt 6] Die Spannweite des Anteils an Patienten, die neu an einem fortgeschrittenen MTC erkrankt sind, in Stadium III oder IV diagnostiziert wurden und durch eine Progression innerhalb von 5 bzw. 10 Jahren versterben, liegt aus beiden Quellen kombiniert bei 22 % – 42 %.

Die detaillierten Rechenwege und Ergebnisse für Daten von Raue 1998 und Mathiesen et al. 2019 sind Tabelle 3-J zu entnehmen.

Tabelle 3-J: Anteil der Patienten mit einem MTC in Stadium III oder IV, die eine Progression und/oder Rückfall nach einer Operation und/oder Strahlentherapie bzw. eine Progression erleiden

Stadium		Raue 1998	Mathiesen et al. 2019
<b>Stadium III</b>			
[a]	Anteil der Patienten im Stadium III an allen Patienten mit fortgeschrittenen MTC in %	84,9 %	14,3 %
[b]	5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	84 %	94 %
[c]	10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	79 %	87 %
[d]	Anteil der Patienten mit Progression, die innerhalb von 5 bzw. 10 Jahren nach der Diagnosestellung versterben (Min. – Max. in %)	14 % – 18 %	1 % – 2 %
<b>Stadium IV</b>			
[a]	Anteil der Patienten im Stadium III an allen Patienten mit fortgeschrittenen MTC in %	15,1 %	85,7 %
[b]	5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	46 %	64 %
[c]	10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	46 %	53 %
[d]	Anteil der Patienten mit Progression, die innerhalb von 5 bzw. 10 Jahren nach der Diagnosestellung versterben (Min. – Max. in %)	8 % – 8 %	31 % – 40 %
<b>Fortgeschrittenes MTC (Stadium III oder IV)</b>			
[e]	Anteil der Patienten mit Progression, die innerhalb von 5 bzw. 10 Jahren nach der Diagnosestellung versterben	22 % – 26 %	32 % – 42 %
[f]	(Min. – Max. in %)	22 % – 42 %	
[a]: siehe Tabelle 3-I			
[b], [c]: Raue 1998, Mathiesen et al. 2019			
[d] min = [a] × (1 - [b]), [d] max = [a] × (1 - [c])			
[e] min = ([d] min, Stadium III, Raue + [d] min, Stadium IV, Raue; [d] min, Stadium III, Mathiesen + [d] min, Stadium IV, Mathiesen)			

Stadium	Raue 1998	Mathiesen et al. 2019
[e] max = ([d] max, Stadium III, Raue + [d] max, Stadium IV, Raue; [d] max, Stadium III, Mathiesen + [d] max, Stadium IV, Mathiesen)		
[f] = [e] min; [e] max		
MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma)		

Werden die Spannweiten der Anteile an Patienten, die neu an einem fortgeschrittenen MTC erkrankt sind, in Stadium III oder IV diagnostiziert wurden und durch eine Progression innerhalb von 5 bzw. 10 Jahren versterben, aus den Datenquellen Raue 1998 und Mathiesen et al. 2019 kombiniert, ergibt sich die Spannweite 22 % bis 42 %.

Wird diese Spannweite mit der geschätzten Anzahl von Patienten, die mit einem MTC in fortgeschrittenen Tumorstadien neu diagnostiziert werden (siehe Tabelle 3-H) multipliziert, lässt sich die geschätzte Anzahl von Neuerkrankungen an einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC in Deutschland ermitteln. Wie Tabelle 3-K zu entnehmen ist, beträgt diese 26 bis 85 pro Jahr.

Tabelle 3-K: Berechnung der inzidenten Fälle mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC

Parameter	Gesamt
Geschätzte Zahl von Patienten mit MTC, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose in fortgeschrittenen Tumorstadien befinden (53 % – 56 % am MTC) [1]	116 (beide Geschlechter) – 201 (114 Frauen, 87 Männer)
Geschätzte Zahl von Patienten mit MTC, die zum Zeitpunkt der Diagnose an einer progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung leiden [2]	26 (beide Geschlechter) – 85 (48 Frauen, 37 Männer)
[1]: siehe Tabelle 3-H; [2] = [1] × 22 % bis [1] × 42 %, Werte aufgerundet MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma)	

### Geschätzte Prävalenz vom progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC in Deutschland

Da keine Daten zur Prävalenz des MTC in der Indikation von Cabozantinib vorliegen, wird zur Berechnung der Prävalenz auf den Ansatz analog zur Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 5b SGB V von Vandetanib, das für eine ähnliche Indikation zugelassen ist, zurückgegriffen (IQWiG 2013). Die Anzahl der neu erkrankten Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC wird zur Berechnung der Prävalenz herangezogen.

Den Berechnungen der Anzahl der Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC in palliativen Stadien liegen zugrunde:

- Die berechnete Anzahl an Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC (siehe Tabelle 3-K): 26 – 85 Personen

- Eine 1-Jahres-Sterberate von 10 bis 30 % (IQWiG 2013)

Die Berechnung erfolgt durch die Anwendung folgender Formel, welche die Beziehung zwischen Prävalenz, Inzidenzrate und die 1-Jahres-Sterberate über die Zeit darstellt.

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

$P_n$  steht für die Prävalenz nach  $n$  Jahren und  $I$  für die Jahresinzidenz. Nach dieser Formel werden zur Berechnung der Zielpopulation die Zahl der Erkrankten (Inzidenz und Prävalenz) mit der 1-Jahres-Sterberate berechnet. Für das erste Jahr wird angenommen, dass Prävalenz und Inzidenz identisch sind. Die Annahme, dass die Inzidenz bzw. die Überlebenswahrscheinlichkeit konstant bleiben, wird zur Vereinfachung getroffen. Eine Spannweite der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird auf dieser Grundlage ermittelt. Der Rechenweg wird im Folgenden beschrieben.

Die Berechnung mit dieser Formel und Annahmen erfolgt für das erste Jahr ( $n=1$ ) bis das  $n$ -te Jahr ( $n=n$ ). Wenn die Anzahl der Patienten ab dem  $n$ -ten Jahr konstant bleibt, gilt die Schätzung als der geschätzte untere Grenzwert. Analog wird der obere Grenzwert ermittelt. Die aus der Berechnung resultierenden Unter- und Obergrenzen der Anzahl der Patienten repräsentieren die geschätzte Spannweite der aktuellen Patientenzahl in der Zielpopulation.

Die Untergrenze der Anzahl der Patienten in der Indikation von Cabozantinib von 60 Patienten ergibt sich, ausgehend

- von der unteren Grenze des Anteils der Patienten mit MTC an den Patienten mit Schilddrüsenkarzinom (3 %),
- vom minimalen Anteil der Patienten in fortgeschrittenen Stadien an den Patienten mit MTC (53 %) und
- von der maximalen 1-Jahres-Sterberate bei diesen Patienten (30 %)

Die Obergrenze der Anzahl der Patienten in der Indikation von Cabozantinib von 761 Patienten ergibt sich, ausgehend

- von der oberen Grenze des Anteils der Patienten mit MTC bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom (4 % (bei Frauen) bzw. 7 % (bei Männern)),
- vom maximalen Anteil der Patienten in fortgeschrittenen Stadien an den Patienten mit MTC (56 %)
- von der minimalen 1-Jahres-Sterberate (10 %)

In Tabelle 3-L sind die Berechnungen und Ergebnisse für ausgewählte Jahre dargestellt.

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

Tabelle 3-L: Berechnung der Unter- und Obergrenze der Prävalenz des progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC

Jahr (n)	Untergrenze Inzidenz	Untergrenze Prävalenz	Obergrenze 1-Jahres-Sterberate	Untergrenze Absolute Anzahl der Patienten (P)	Obergrenze Inzidenz	Obergrenze Prävalenz	Untergrenze 1-Jahres-Sterberate	Obergrenze Absolute Anzahl der Patienten (P)
1	26	26	0,3	36	85	85	0,1	153
2	26	36	0,3	43	85	153	0,1	214
3	26	43	0,3	48	85	214	0,1	269
4	26	48	0,3	52	85	269	0,1	319
5	26	52	0,3	55	85	319	0,1	364
6	26	55	0,3	57	85	364	0,1	404
7	26	57	0,3	58	85	404	0,1	440
8	26	58	0,3	59	85	440	0,1	473
9	26	59	0,3	60	85	473	0,1	502
10	26	60	0,3	60	85	502	0,1	528
...	...	...	...	...	...	...	...	...
20	26	60	0,3	60	85	673	0,1	682
...	...	...	...	...	...	...	...	...
30	26	60	0,3	60	85	733	0,1	736
...	...	...	...	...	...	...	...	...
40	27	60	0,3	60	85	754	0,1	755
...	...	...	...	...	...	...	...	...
46	26	60	0,3	60	85	760	0,1	761
47	26	60	0,3	60	85	761	0,1	761
...	...	...	...	...	...	...	...	...

Nach der eigenen Berechnung ergibt sich jeweils die konstante absolute Anzahl der Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC in palliativen Tumorstadien ab dem zehnten Jahr für die Untergrenze und dem 46. Jahr für die Obergrenze. Eine Spannweite von 60 bis 761 Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC wurde errechnet.

Da die Angaben in den Zwischenschritten selbst mit Unsicherheit behaftet sind und miteinander multipliziert werden, repräsentiert die resultierende Spannweite ebenfalls eine hohe Unsicherheit.

Wie beschrieben, liegen keine direkten belegbaren Daten für die Epidemiologie der Erkrankung progredientes, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes MTC vor. Die Spannweite von 60 – 716 Patienten wird nach der eigenen Beurteilung als plausibel angesehen. Diese Schätzer werden für die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz in den nächsten fünf Jahren, sowie in der Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation herangezogen.

*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.*

Die Vorausberechnung der Inzidenz für die nächsten 5 Jahre basiert auf einer Extrapolation der vom Zentrum für Krebsregisterdaten für die Jahre 1999 bis 2017 veröffentlichten Daten (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021).

Tabelle 3-M: Hochrechnung der Inzidenz eines Schilddrüsenkarzinoms

Jahr	Patientenzahl		Extrapolation
	Frauen	Männer	
1999	3.276	1.244	
2000	3.395	1.330	
2001	3.740	1.273	
2002	3.500	1.376	
2003	3.603	1.316	
2004	3.517	1.358	
2005	3.826	1.422	
2006	3.698	1.569	
2007	4.288	1.829	
2008	4.848	1.892	
2009	4.923	1.957	
2010	4.738	1.805	
2011	4.787	1.989	

Jahr	Patientenzahl		Extrapolation
	Frauen	Männer	
2012	4.611	1.968	
2013	4.380	2.110	
2014	4.570	1.948	
2015	5.118	2.150	
2016	4.829	2.207	
2017	5.040	2.192	
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021			

Die Berechnung nimmt an, dass sich die Entwicklung der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms ab dem Jahr 2018 so fortsetzt, wie sie im Zeitraum zwischen 1999 und 2017.

Anhand der verfügbaren Daten lassen sich keine Rückschlüsse ziehen, ob die gestiegenen Fallzahlen durch eine tatsächliche Erhöhung der Inzidenz aufgrund der demographischen Entwicklung oder durch verbesserte diagnostische Möglichkeiten mit höheren Sensitivitäten begründet sind. Ein Grund für den leichten Anstieg der Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen könnte die Zunahme der Zahl inzidenter Fälle von papillären Schilddrüsenkarzinomen sein.

Die Prognose der Anzahl der neu erkrankten Patienten, die an einem zum Zeitpunkt der Diagnose progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung leiden MTC leiden ergibt sich als (siehe Tabelle 3-N, Herleitung wie oben beschrieben):

Tabelle 3-N: Prognose der Inzidenz eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC für die nächsten fünf Jahre

Parameter	Patientenzahl						
	2017	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Neuerkrankungen Schilddrüsenkarzinom [1]	7.232 (5.040 F, 2.192 M)	7.492 (5.081 F, 2.411 M)	7.543 (5.090 F, 2.453 M)	7.584 (5.092 F, 2.492 M)	7.618 (5.087 F, 2.531 M)	7.643 (5.075 F, 2.568 M)	7.661 (5.057 F, 2.604 M)
Geschätzte Neuerkrankungen MTC 3 % – 4 % (bei Frauen) bzw. 7 % (bei Männern) am Schilddrüsenkarzinom [2]	217–356 (202 F, 154 M)	225–373 (204 F, 169 M)	227–376 (204 F, 172 M)	228–379 (204 F, 175 M)	229–382 (204 F, 178 M)	230–383 (203 F, 180 M)	230–386 (203 F, 183 M)
Geschätzte Zahl von Patienten mit MTC, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose in fortgeschrittenen Tumorstadien befinden (53 % – 56 % am MTC) [3]	116–201	120–210	121–212	121–213	122–215	122–215	122–217

Parameter	Patientenzahl						
	2017	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Geschätzte Zahl von Patienten mit MTC, die zum Zeitpunkt der Diagnose an einer progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung leiden [4]	26–85	27–89	27–90	27–90	27–91	27–91	27–92
<p>F: Frauen; M: Männer;  Quelle: [1]: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2021,  [2] = [1] × 3 % (Tiedje et al. 2015) bzw. 4 % × 5.280 und 7 % × 2.500 (Zentrum für Krebsregisterdaten 2019), es können rundungsbedingte Abweichungen auftreten  [3]: [2] × 53 % bis [2] × 56 %; [4] = [3] × 22 % bis [3] × 42 %  Annahmen: (1) Die Anzahl der Neuerkrankungen am Schilddrüsenkarzinom entwickelt sich entsprechend der in Tabelle 3-M berechneten Extrapolation; (2) der Anteil des MTC ist konstant bei 3 %–4 % (bei Frauen) bzw. 7 % (bei Männern), (3) der Anteil der Patienten mit MTC, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose in fortgeschrittenen Tumorstadien befinden, bleibt konstant bei 53 %–56 %, (4) die 5- und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten bleiben für diese Patienten konstant  MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma)</p>							

Den Berechnungen der Anzahl der Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC in palliativen Stadien liegen zugrunde:

- Die berechnete Anzahl an Patienten mit einem inzidenten, progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC: siehe Tabelle 3-N
- Eine 1-Jahres-Sterberate von 10 bis 30 % (IQWiG 2013)
- Berechnung der Patientenzahl ausgehend von einer Zahl von 60–761 für das Jahr 2017 unter Verwendung dieser Formel  $P_{n+1} = P_n + I - (P_n + I) \times 1 - \text{Jahres} - \text{Sterberate}$

So wird für das Jahr 2021 eine Patientenzahl von 62–770 und für das Jahr 2026 von 62–790 vorhergesagt (siehe Tabelle 3-O).

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

Tabelle 3-O: Vorausberechnung der absoluten Anzahl der Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC von 2017 bis 2026

<b>Jahr (n)</b>	<b>Untergrenze Inzidenz</b>	<b>Untergrenze Prävalenz</b>	<b>Obergrenze 1-Jahres-Sterberate</b>	<b>Untergrenze Absolute Anzahl der Patienten (P)</b>	<b>Obergrenze Inzidenz</b>	<b>Obergrenze Prävalenz</b>	<b>Untergrenze 1-Jahres-Sterberate</b>	<b>Obergrenze Absolute Anzahl der Patienten (P)</b>
2017	26	60	0,3	60	85	761	0,1	761
2018	26	60	0,3	60	86	761	0,1	762
2019	26	60	0,3	60	87	762	0,1	764
2020	27	60	0,3	61	87	764	0,1	766
2021	27	61	0,3	62	89	766	0,1	770
2022	27	62	0,3	62	90	770	0,1	774
2023	27	62	0,3	62	90	774	0,1	778
2024	27	62	0,3	62	91	778	0,1	782
2025	27	62	0,3	62	91	782	0,1	786
2026	27	62	0,3	62	92	786	0,1	790

### 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	60 – 761	53 – 668

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 Berechnung der absoluten Anzahl an Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC in Deutschland ist in Tabelle 3-1 dargestellt. Für die absolute Zahl an GKV-Versicherten wurden die Angaben des Dokuments „Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln“ hinzugezogen. Hiernach betrug die Anzahl der Versicherten (Mitglieder und mitversicherte Angehörige) im Jahr 2019 73.053 Tausend (BMG 2021). Laut Angaben des Statistischen Bundesamts war der Bevölkerungsstand für zum 31.12.2019 in Deutschland 83.166.711 (Destatis 2021). Der Anteil an GKV-Versicherten an der Bevölkerung Deutschlands betrug hiernach 87,8 %.

Um die absolute Zahl an Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC in der GKV zu berechnen, wurde angenommen, dass die Patienten gleichverteilt in der GKV und PKV sind. Somit ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 53 bis 668 Personen.

### 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	Gesamtpopulation	beträchtlich	53 – 668

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.

Für Cabozantinib zeigt sich in der Gesamtschau unter Berücksichtigung der Ergebnisse für die beiden Subgruppen nach Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) und nach RET-M918T-Mutationsstatus ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation. Im Folgenden wird auf die beiden Subgruppen ECOG-PS $\geq$ 1 und positiver RET-M918T-Mutationsstatus, für die sich beim Gesamtüberleben (OS) ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen zeigt, näher eingegangen.

#### Patienten mit einem positiven RET-M918T-Mutationsstatus

Die RET-M918T-Mutation ist die häufigste somatische Mutation, die in etwa 80 % der RET-Mutationen auftritt (Elisei et al. 2008). Die RET-M918T-Mutation ist eine besonders aggressive Form, die mit einer schlechten Prognose einhergeht (Cote et al. 2017). In der klinischen Studie zeigte sich, dass die Patienten mit einer solchen Mutation sehr gut auf die Therapie mit Cabozantinib ansprechen.

Um die absolute Anzahl an Personen mit einem positiven RET-M918T-Mutationsstatus in der Zielpopulation zu berechnen, wird auf die Daten der klinischen Studie von Cabozantinib zurückgegriffen. Hierbei haben 215 von 330 einen bekannten RET-Mutationsstatus und von diesen hatten 126 (ca. 60 %) einen positiven RET-M918T-Mutationsstatus (Schlumberger et al. 2017). Da Patienten mit positivem und negativem RET-M918T-Mutationsstatus die gleiche Chance hatten, in die Studie aufgenommen zu werden, kann angenommen werden, dass diese Verteilung zufällig aufgetreten ist und die klinische Realität widerspiegelt. Daher werden diese Anteile auch für Deutschland angenommen.

Bei ca. 35 % der Patienten in der Zulassungsstudie von Cabozantinib konnte der RET-Mutationsstatus nicht ermittelt werden.

Es wird angenommen, dass bei den Patienten mit nicht ermittelbarem RET-Mutationsstatus die Patienten mit einem positiven RET-M918T-Mutationsstatus nach demselben Muster verteilt sind wie bei den Patienten mit ermittelbarem RET-Mutationsstatus. Hiernach liegt die geschätzte absolute Anzahl an Patienten mit progredientem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC und positivem RET-M918T-Mutationsstatus bei 32 bis 392 Personen.

Überprüfung der Plausibilität der Annahme: In der Literatur sind Angaben zur Statistik vom RET-M918T-Mutationsstatus bei Patienten mit einem MTC mangelhaft. Zur Überprüfung der Plausibilität der gemachten Annahmen und Schätzungen werden im Folgenden Daten aus der klinischen Studie von Vandetanib, in der eine ähnliche Studienpopulation untersucht wurde, herangezogen.

In der klinischen Studie von Vandetanib wurde ebenfalls der RET-M918T-Mutationsstatus dokumentiert. Bei 136 von 330 Patienten, die in der Studie eingeschlossen waren, konnte der RET-Mutationsstatus nicht ermittelt werden (Wells, JR et al. 2012). Bei den restlichen 194 Patienten mit einem bekannten RET-Mutationsstatus wiesen 142 Patienten mit einem sporadischen MTC einen positiven RET-M918T-Mutationsstatus auf (Wells, JR et al. 2012). Der Anteil der Patienten mit einem sporadischen MTC und positivem RET-M918T-Mutationsstatus, beträgt somit ca. 60 %. Hierbei wurde angenommen, dass bei den Patienten mit nicht ermittelbarem RET-Mutationsstatus die Patienten mit einem positivem RET-M918T-Mutationsstatus nach demselben Muster verteilt sind wie bei den Patienten mit ermittelbarem RET-Mutationsstatus. In der Nutzenbewertung von Vandetanib gemäß § 35a SGB V wurde angegeben, dass ca. 4 % der Studienpopulation einen hereditären MTC und gleichzeitig einen positiven RET-M918T-Mutationsstatus haben – das entspricht 12 Patienten (AstraZeneca GmbH 2013). Werden diese 12 Patienten ebenfalls berücksichtigt, liegt der Anteil der Patienten in der Studienpopulation mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus bei ca. 80 %.

Somit beläuft sich der Anteil der Studienpopulation von 60 % auf 80 % mit Berücksichtigung der Patienten mit einem hereditären MTC. Diese Schätzung stützt die Plausibilität der Einschätzung aus der Studie von Cabozantinib.

### **Patienten mit einem ECOG-PS $\geq$ 1**

Um die absolute Anzahl an Personen mit einem ECOG-PS $\geq$ 1 in der Zielpopulation zu berechnen, wird auf die Daten der klinischen Studie von Cabozantinib zurückgegriffen. Hierbei haben 150 von 330 einen ECOG-PS $\geq$ 1 (Elisei et al. 2013b). Dies entspricht ca. 45,45 % der Studienpopulation. Somit ergibt sich eine Zielpopulation von 25 bis 304 Patienten mit einem ECOG-PS $\geq$ 1.

### 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 eine orientierende Literaturrecherche im Januar bis April 2020 durchgeführt und im Mai 2021 aktualisiert. Diese fand in der Literaturdatenbank MEDLINE über Pubmed und im Internet auf relevanten Homepages (zum Beispiel beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und dem Robert Koch-Institut (RKI)) statt.

Zur Beschreibung der Therapieoptionen wurde im Januar bis April 2020 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“, „Medulläres Schilddrüsenkarzinom“, „Schilddrüsenenerkrankung“, „Thyroid“, „Thyroid Cancer“, „Thyroid Tumor“, „Medullary Thyroid Cancer“, „MTC“ und „Thyroid Disease“. Die Recherche in den internetbasierten Leitliniendatenbanken richtete sich nach den

Eingabemöglichkeiten der unterschiedlichen Leitlinienanbieter und Internetseiten. Die Recherche wurde im Mai 2021 aktualisiert.

Zur Beschreibung des therapeutischen Bedarfs wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE über Pubmed im April 2020 durchgeführt und im Mai 2021 aktualisiert. Ergänzend fand eine Recherche im Internet auf relevanten Homepages, zum Beispiel beim G-BA und IQWiG, statt.

Zur Identifikation epidemiologischer Daten wurden zuletzt im Mai 2021 die Homepages des RKI und 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. AstraZeneca GmbH 2013. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Vandetanib (Caprelsa®) - Modul 3 A Medulläres Schilddrüsenkarzinom*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-242/2013-03-07\\_Modul3A\\_Vandetanib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-242/2013-03-07_Modul3A_Vandetanib.pdf), abgerufen am: 30.04.2021.
2. Belletti B., Ferraro P., Arra C., Baldassarre G., Bruni P., Staibano S., Rosa G. de, Salvatore G., Fusco A., Persico M. G. und Viglietto, G. 1999. *Modulation of in vivo growth of thyroid tumor-derived cell lines by sense and antisense vascular endothelial growth factor gene*. *Oncogene* 18 (34), S. 4860–4869.
3. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2021. *Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln -: Stand: März 2021*. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2021Bund\\_Maerz\\_2021.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Maerz_2021.pdf), abgerufen am: 29.04.2021.
4. Cakir M. und Grossman, Ashley B. 2009. *Medullary thyroid cancer: molecular biology and novel molecular therapies*. *Neuroendocrinology* 90 (4), S. 323–348.
5. Ceolin L., Duval, Marta Amaro da Silveira, Benini A. F., Ferreira C. V. und Maia, Ana Luiza 2019. *Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: advances, challenges, and perspectives*. *Endocrine-related cancer* 26 (9), S. R499-R518.
6. Cote G. J., Evers C., Hu M. I., Grubbs E. G., Williams M. D., Hai T., Duose D. Y., Houston M. R., Bui J. H., Mehrotra M., Waguespack S. G., Busaidy N. L., Cabanillas M. E., Habra M. A., Luthra R. und Sherman, Steven I. 2017. *Prognostic Significance of Circulating RET M918T Mutated Tumor DNA in Patients With Advanced Medullary Thyroid Carcinoma*. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 102 (9), S. 3591–3599.
7. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) 2012. *Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen: Version vom 09. November 2012. AWMF-*

Register Nr. 088/002 Klasse: S2k. Verfügbar unter:

[https://www.dgav.de/fileadmin/media/texte\\_pdf/caek/Leitlinie\\_Maligne\\_Schilddruesenerkrankungen\\_Operative\\_Therapie\\_2012-11.pdf](https://www.dgav.de/fileadmin/media/texte_pdf/caek/Leitlinie_Maligne_Schilddruesenerkrankungen_Operative_Therapie_2012-11.pdf), abgerufen am: 04.04.2020.

8. Deutsche Krebsgesellschaft 2020. *Klassifikation von Tumoren (TNM-System & Grading)*. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/klassifikation-von-tumoren-tnm-.html>, abgerufen am: 03.04.2020.
9. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L. H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S. und Mooney, M. 2009. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. European journal of cancer 45 (2), S. 228–247.
10. Elisei R., Alevizaki M., Conte-Devolx B., Frank-Raue K., Leite V. und Williams, G. R. 2013a. *2012 European thyroid association guidelines for genetic testing and its clinical consequences in medullary thyroid cancer*. European Thyroid Journal 1 (4), S. 216–231.
11. Elisei R., Cosci B., Romei C., Bottici V., Renzini G., Molinaro E., Agate L., Vivaldi A., Faviana P., Basolo F., Miccoli P., Berti P., Pacini F. und Pinchera, Aldo 2008. *Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 93 (3), S. 682–687.
12. Elisei R., Schlumberger M. J., Muller S. P., Schoffski P., Brose M. S., Shah M. H., Licitra L., Jarzab B., Medvedev V., Kreissl M. C., Niederle B., Cohen E. E. W., Wirth L. J., Ali H., Hessel C., Yaron Y., Ball D., Nelkin B. und Sherman, Steven I. 2013b. *Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer*. J Clin Oncol 31 (29), S. 3639–3646.
13. European Medicines Agency (EMA) 2014a. *Assessment report Cometriq: International non-proprietary name: cabozantinib. Procedure No. EMEA/H/C/002640/0000*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cometriq-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cometriq-epar-public-assessment-report_en.pdf), abgerufen am: 03.04.2020.
14. European Medicines Agency (EMA) 2014b. *Follow-up Scientific Advice: Cabozantinib (XL184), dated 22 May 2014. data on file*.
15. 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 dagger*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 30 (12), S. 1856–1883.
16. Geller G., Laskin J., Cheung W. Y. und Ho, Cheryl 2017. *A retrospective review of the multidisciplinary management of medullary thyroid cancer: eligibility for systemic therapy*. Thyroid research 10 (6), S. 1–6.
17. Hart C. D. und Boer, Richard H. de 2013. *Profile of cabozantinib and its potential in the treatment of advanced medullary thyroid cancer*. OncoTargets and therapy 6 (Keine Angabe), S. 1–7.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013. *Vandetanib – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V.: Dossierbewertung. Auftrag: A13-09. Version: 1.0*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-244/2013-06-13\\_D-059\\_Vandetanib\\_5b\\_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-244/2013-06-13_D-059_Vandetanib_5b_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf), abgerufen am: 17.04.2020.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. *Wie funktioniert die Schilddrüse?* Verfügbar unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/wie-funktioniert-die-schilddruese.2244.de.html>, abgerufen am: 05.03.2020.
20. Ipsen Pharma 2021. *COMETRIQ® 20 mg/80 mg Hartkapseln (Stand: Februar 2021): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020217>, abgerufen am: 15.04.2021.
21. Kouvaraki M. A., Shapiro S. E., Perrier N. D., Cote G. J., Gagel R. F., Hoff A. O., Sherman S. I., Lee J. E. und Evans, Douglas B. 2005. *RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors*. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 15 (6), S. 531–544.
22. Krajewska J., Olczyk T. und Jarzab, Barbara 2016. *Cabozantinib for the treatment of progressive metastatic medullary thyroid cancer*. *Expert review of clinical pharmacology* 9 (1), S. 69–79.
23. Kushchayev S. V., Kushchayeva Y. S., Tella S. H., Glushko T., Pacak K. und Teytelboym, Oleg M. 2019. *Medullary Thyroid Carcinoma: An Update on Imaging*. *Journal of thyroid research* 2019 (1893047), S. 1–17.
24. Lanzi C., Cassinelli G., Nicolini V. und Zunino, Franco 2009. *Targeting RET for thyroid cancer therapy*. *Biochemical pharmacology* 77 (3), S. 297–309.
25. Mathiesen J. S., Kroustrup J. P., Vestergaard P., Stochholm K., Poulsen P. L., Rasmussen A. K., Feldt-Rasmussen U., Schytte S., Londero S. C., Pedersen H. B., Hahn C. H., Bentzen J., Moller S., Gaustadnes M., Rossing M., Nielsen F. C., Brixen K., Frederiksen A. L. und Godballe, Christian 2019. *Survival and Long-Term Biochemical Cure in Medullary Thyroid Carcinoma in Denmark 1997-2014: A Nationwide Study*. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 29 (3), S. 368–377.
26. Müller-Tidow C., Krug U., Brunnberg U., Berdel W. E. und Serve, Hubert 2007. *Tyrosinkinase als Ziele neuer onkologischer Therapien*. *Dtsch Arztebl International* 104 (19), S. A1312-1319.
27. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017. *Thyroid Carcinoma. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: Version 1.2017 - March 31, 2017*. Verfügbar unter: [http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Schilddruesenzentrum/download/inhalt/Leitlinien/NCCN/thyroid\\_2017.pdf](http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Schilddruesenzentrum/download/inhalt/Leitlinien/NCCN/thyroid_2017.pdf), abgerufen am: 18.04.2020.
28. Raue F. 1998. *German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry. German MTC/MEN Study Group. Medullary Thyroid Carcinoma/Multiple Endocrine Neoplasia Type 2*. *Langenbeck's archives of surgery* 383 (5), S. 334–336.
29. Robert Koch Institut (RKI) 2019. *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf;jsessionid=16CB13E8021196D7C792957B3B1FE6CD.2\\_cid353?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf;jsessionid=16CB13E8021196D7C792957B3B1FE6CD.2_cid353?__blob=publicationFile), abgerufen am: 05.03.2020.
30. Roman S., Lin R. und Sosa, Julie Ann 2006. *Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases*. *Cancer* 107 (9), S. 2134–2142.

31. Roy M., Chen H. und Sippel, Rebecca S. 2013. *Current understanding and management of medullary thyroid cancer*. The oncologist 18 (10), S. 1093–1100.
32. Sanofi-Genzyme 2020. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels): Caprelsa® 100 mg Filmtabletten / Caprelsa® 300 mg Filmtabletten. (Stand: Januar 2020)*. Verfügbar unter: <https://mein.sanofi.de/produkte/Caprelsa/Downloads?id=9de8965c-8b64-4bea-8984-852f2d942706>, abgerufen am: 30.04.2021.
33. Schilling T., Burck J., Sinn H. P., Clemens A., Otto H. F., Hoppner W., Herfarth C., Ziegler R., Schwab M. und Raue, F. 2001. *Prognostic value of codon 918 (ATG--ACG) RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma*. International journal of cancer 95 (1), S. 62–66.
34. Schlumberger M., Bastholt L., Dralle H., Jarzab B., Pacini F. und Smit, J. W. A. 2012. *2012 European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer*. European Thyroid Journal 1 (1), S. 5–14.
35. Schlumberger M., Elisei R., Muller S., Schoffski P., Brose M., Shah M., Licitra L., Krajewska J., Kreissl M. C., Niederle B., Cohen E. E. W., Wirth L., Ali H., Clary D. O., Yaron Y., Mangeshkar M., Ball D., Nelkin B. und Sherman, S. 2017. *Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 28 (11), S. 2813–2819.
36. Schmid K. 2010. *Pathogenese, Klassifikation und Histologie von Schilddrüsenkarzinomen*. Der Onkologe 16 (7), S. 644–656.
37. Siegmund-Schultze N. 2013. *Onkologie: MET-Inhibitor mögliche neue Option*. Deutsches Ärzteblatt 110 (11), S. A517-A517.
38. Sippel R. S., Kunnimalaiyaan M. und Chen, Herbert 2008. *Current management of medullary thyroid cancer*. The oncologist 13 (5), S. 539–547.
39. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021. *Tabelle 12411-0001: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (Fortbeschreibung des Bevölkerungsstandes, Deutschland)*. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1598950672806&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>, abgerufen am: 29.04.2021.
40. Therasse P., Arbuck S. G., Eisenhauer E. A., Wanders J., Kaplan R. S., Rubinstein L., Verweij J., van Glabbeke M., van Oosterom A. T., Christian M. C. und Gwyther, S. G. 2000. *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada*. Journal of the National Cancer Institute 92 (3), S. 205–216.
41. Tiedje V., Ting S., Dralle H., Schmid K. W. und Fuhrer, D. 2015. *Medullary thyroid carcinoma*. Der Internist 56 (9), S. 1019–1031.
42. Tumorregister München 2020. *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: 20.04.2020.

43. Viglietto G., Maglione D., Rambaldi M., Cerutti J., Romano A., Trapasso F., Fedele M., Ippolito P., Chiappetta G. und Botti, G. 1995. *Upregulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) and downregulation of placenta growth factor (PlGF) associated with malignancy in human thyroid tumors and cell lines*. *Oncogene* 11 (8), S. 1569–1579.
44. Viola D., Cappagli V. und Elisei, Rossella 2013. *Cabozantinib (XL184) for the treatment of locally advanced or metastatic progressive medullary thyroid cancer*. *Future oncology* (London, England) 9 (8), S. 1083–1092.
45. Wells S. A., JR, Asa S. L., Dralle H., Elisei R., Evans D. B., Gagel R. F., Lee N., Machens A., Moley J. F., Pacini F., Raue F., Frank-Raue K., Robinson B., Rosenthal M. S., Santoro M., Schlumberger M., Shah M. und Waguespack, Steven G. 2015. *Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma*. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 25 (6), S. 567–610.
46. Wells S. A., JR, Robinson B. G., Gagel R. F., Dralle H., Fagin J. A., Santoro M., Baudin E., Elisei R., Jarzab B., Vasselli J. R., Read J., Langmuir P., Ryan A. J. und Schlumberger, Martin J. 2012. *Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (2), S. 134–141.
47. Yang L., Shen W. und Sakamoto, Naoko 2013. *Population-based study evaluating and predicting the probability of death resulting from thyroid cancer and other causes among patients with thyroid cancer*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (4), S. 468–474.
48. Zentrum für Krebsregisterdaten 2019. *Verteilung der bösartigen Neubildungen der Schilddrüse nach histologischem Typ und Geschlecht, ICD-10 C73, Deutschland 2015–2016*. Verfügbar unter:  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Grafiken/schilddruesenkrebs\\_histologie.png?jsessionid=EB8BD11BC3438BA6BDC9BD1ABA5404DC.2\\_cid290?\\_\\_blob=normal](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Grafiken/schilddruesenkrebs_histologie.png?jsessionid=EB8BD11BC3438BA6BDC9BD1ABA5404DC.2_cid290?__blob=normal), abgerufen am: 03.04.2020.
49. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 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: 10.05.2021.

### 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)
Cabozantinib	Erwachsene Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden medullären Schilddrüsenkarzinom	oral, kontinuierlich	365	1
<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.*

Die Angaben in Tabelle 3-3 sind den Fachinformationen von Cabozantinib mit Stand Februar 2021 entnommen (Ipsen Pharma 2021).

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Cabozantinib	Erwachsene Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten me- dullären Schilddrüsen- karzinom	kontinuierlich	365
<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>			

Jeder Patient soll gemäß der Fachinformationen kontinuierlich mit Cabozantinib behandelt werden. Daraus ergibt sich eine Behandlungsdauer von 365 Tagen pro Jahr.

### 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)
Cabozantinib	Erwachsene Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom	365	Empfohlene Tagesdosis: 140 mg. (Bei Unverträglichkeit ist eine Reduzierung auf 100 mg bzw. 60 mg pro Tag möglich)	140 mg×365 Tage=51.100 mg (entsprechend 13,04 Packungen mit einer Tagesdosis von 140 mg [PZN: 10357826]) (Bei Dosisreduzierung: 100 mg×365 Tage=36.500 mg/ 60 mg×365 Tage =21.900 mg)
PZN: Pharmazentralnummer				

*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 (Ipsen Pharma 2021).

Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

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

### Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cabozantinib

Laut Fachinformation wird Cabozantinib kontinuierlich in einer Dosis von einmal 140 mg täglich verabreicht (Ipsen Pharma 2021). Die Tagesdosis kann auf 100 mg bzw. 60 mg reduziert werden, wenn unerwünschte Ereignisse von Grad  $\geq 3$  oder eine intolerable Grad 2-Toxizität auftreten. Die Grade der unerwünschten Ereignisse sind dabei nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) definiert. Die Kapseln liegen in zwei

verschiedenen Dosierungen (20 mg und 80 mg) vor. Da die Kapseln im Ganzen einzunehmen und nicht teilbar sind (Ipsen Pharma 2021), besteht die Möglichkeit, Packungen mit unterschiedlichen Wirkstoffmengen (60 mg, 100 mg oder 140 mg) entsprechend der Tagesdosis zu verschreiben. Für jede Tagesdosierung (140 mg, 100 mg oder 60 mg) gibt es jeweils eine 28-Tage-Packung. Eine Tagesdosis der 60 mg-Packung besteht aus drei Kapseln à 20 mg. Eine Tagesdosis der 100 mg-Packung besteht aus einer Kapsel à 80 mg und einer Kapsel à 20 mg. Eine Tagesdosis der 140 mg-Packung besteht aus einer Kapsel à 80 mg und drei Kapseln à 20 mg (Ipsen Pharma 2021).

Daraus ergibt sich für die verschiedenen Dosierungen ein Jahresdurchschnittsverbrauch von:

- Dosierung 140 mg pro Tag:  
140 mg pro Tag × 365 Behandlungstage pro Jahr = 51.100 mg (365 Kapseln à 80 mg und 1.095 Kapseln à 20 mg)
- Dosierung 100 mg pro Tag:  
100 mg pro Tag × 365 Behandlungstage pro Jahr = 36.500 mg (365 Kapseln à 80 mg und 365 Kapseln à 20 mg)
- Dosierung 60 mg pro Tag:  
60 mg pro Tag × 365 Behandlungstage pro Jahr = 21.900 mg (1.095 Kapseln à 20 mg)

### **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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Cabozantinib (Cometriq <sup>®</sup> , Ipsen Pharma), PZN 10357832	5.695,60€ (20/80 mg 100 mg/Tag Dosis für 28 Tage, Hartkapseln, 56 Stück)	5.371,83€ [1,77€ <sup>1</sup> ; 322,00 € <sup>2</sup> ]
Cabozantinib (Cometriq <sup>®</sup> , Ipsen Pharma), PZN 10357826	5.695,60€ (20/80 mg 140 mg/Tag Dosis für 28 Tage, Hartkapseln, 112 Stück)	5.371,83€ [1,77€ <sup>1</sup> ; 322,00 € <sup>2</sup> ]
Cabozantinib (Cometriq <sup>®</sup> , Ipsen Pharma), PZN 10357803	5.695,60€ (20 mg 60 mg/Tag Dosis für 28 Tage, Hartkapseln, 84 Stück)	5.371,83€ [1,77€ <sup>1</sup> ; 322,00 € <sup>2</sup> ]
1 Rabatt nach § 130 SGB V 2 Rabatt nach § 130a SGB V Stand Lauer-Taxe: 15.04.2021 (Lauer-Fischer 2021) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch		

*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: 15.04.2021 der Lauer-Taxe entsprechend WEBAPO<sup>®</sup> InfoSystem, Lauer-Fischer, 2021) der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis gewählt. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

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

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

Alle Rabatte wurden der Lauer-Taxe entnommen (Lauer-Fischer 2021). In die in der Lauer-Taxe veröffentlichten Apothekenabgabepreise „Taxe-Verkaufspreis (gesetzlich)“, die für die Berechnung herangezogen werden, sind auf Basis der Nutzenbewertung verhandelte Rabatte nach § 130b SGB V bereits eingerechnet.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der 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
Cabozantinib (Cometriq®, Hartkapseln)	Erwachsene Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom	Entfällt	Entfällt	Entfällt

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

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

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

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

<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.*

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

*Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß 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 Euro
Cabozantinib (Cometriq <sup>®</sup> , Hartkapseln)	Erwachsene Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom	Entfällt	Entfällt

### 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 Hilfstaxe 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 Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Cabozantinib (Cometriq <sup>®</sup> , Hartkapseln)	Erwachsene Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom	70.025,64	Entfällt	Entfällt	70.025,64

### 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 Cometriq sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs Erfahrung hat (Ipsen Pharma 2021). Cabozantinib zeigte in klinischen Studien im Vergleich zu Placebo+BSC ein verlängertes Gesamtüberleben (signifikant für relevante Subpopulationen) und signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben bei einem akzeptablen Verträglichkeitsprofil. Angesichts nur weniger Alternativen kann daher von einer Akzeptanz bei Patienten im Anwendungsgebiet ausgegangen werden. Untersuchungen zur Adhärenz im klinischen Alltag liegen nicht vor.

In der klinischen Studie im Anwendungsgebiet ist bei ca. 22 % der Patienten ein Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse registriert worden, die nicht im Zusammenhang mit einer Krankheitsprogression stehen (siehe Modul 4).

Cabozantinib ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder anderen Bestandteilen des Fertigarzneimittels (Ipsen Pharma 2021).

Neben Cabozantinib steht im Anwendungsgebiet auch Vandetanib zur Verfügung.

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

Aufgrund der unsicheren Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile können keine zuverlässigen Angaben zur Änderung der Jahrestherapiekosten gemacht werden.

Trotz der wenigen Therapiealternativen im Anwendungsgebiet wird erwartet, dass Cabozantinib nicht für alle Patienten in der Zielpopulation geeignet ist. Eine weitere bedeutsame Überschätzung der Therapiekosten ergibt sich aus der Betrachtung der Kosten für eine Behandlungszeit eines ganzen Jahres. Die erwarteten tatsächlichen Behandlungszeiten sind aufgrund der Studienlage und klinischer Praxis wesentlich kürzer. Anhand der in randomisierten klinischen Studien erhobenen Werte der durchschnittlichen Behandlungsdauer („duration of exposure“) wurden für Cabozantinib Behandlungsdauern von 168,0 Tagen (finale Dosis 140 mg), 306,0 Tagen (finale Dosis 100 mg) und 491,5 Tage (finale Dosis 60 mg)

errechnet. Damit stellen die in Tabelle 3-10 aufgeführten Therapiekosten in vielen Fällen eine deutliche 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.*

Angaben zur Behandlungsdauer, Tagesdosis und Packungsgröße mit der jeweiligen Wirkstoffmenge von Cabozantinib wurden der Fachinformation mit Stand von Februar 2021 entnommen (Ipsen Pharma 2021).

Aktuelle Arzneimittelpreise wurden am 15. April 2021 der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 15.04.2021).

Da Cabozantinib am 21.03.2014 die Zulassung zur Behandlung seltener Leiden erhalten hat, ist es gemäß § 35a Abs 1 S. 10 1. HS SGB V nicht erforderlich, eine ZVT zu benennen.

### 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. Ipsen Pharma 2021. COMETRIQ® 20 mg/80 mg Hartkapseln (Stand: Februar 2021): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation). Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020217>, abgerufen am: 15.04.2021.

2. Lauer-Fischer 2021. *Cometriq (Stand 15.04.2021)*. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, abgerufen am: 15.04.2021.

### 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 COMETRIQ entnommen (Ipsen Pharma 2021):

Es liegen keine weiteren Anforderungen an die Infrastruktur vor.

#### Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit COMETRIQ sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs Erfahrung hat.

##### *Dosierung*

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

Die empfohlene Dosis COMETRIQ beträgt 140 mg einmal täglich, eingenommen als eine orangefarbene 80-mg-Kapsel und drei graue 20-mg-Kapseln. Die Behandlung soll so lange fortgesetzt werden, bis der Patient klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt.

Es ist damit zu rechnen, dass die Mehrzahl der mit COMETRIQ behandelten Patienten eine oder mehrere Dosisanpassungen (Dosisenkung und/oder Dosisunterbrechung) aufgrund von Toxizitäten benötigt. Die Patienten müssen deshalb in den ersten acht Wochen der Behandlung engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Zur Beherrschung von vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung der COMETRIQ-Therapie und/oder eine Dosisreduktion erforderlich sein. Wenn eine Reduzierung der Dosis notwendig ist, empfiehlt sich eine Senkung zunächst auf 100 mg täglich, eingenommen als eine orangefarbene 80-mg-Kapsel und eine graue 20-mg-Kapsel, und danach auf 60 mg täglich, eingenommen als drei graue 20-mg-Kapseln.

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.

Da die meisten Ereignisse zu einem frühen Zeitpunkt im Behandlungsverlauf auftreten können, muss der Arzt den Patienten in den ersten acht Wochen der Behandlung engmaschig überwachen, um festzustellen, ob Dosisanpassungen erforderlich sind. Ereignisse, die generell frühzeitig auftreten, sind Hypokalzämie, Hypokaliämie, Thrombozytopenie, Hypertonie, palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom (PPES) sowie gastrointestinale (GI) Ereignisse (abdominale Schmerzen, Schmerzen im Mund, Schleimhautentzündung, Obstipation, Diarrhö, Erbrechen).

Das Auftreten einiger schwerwiegender Nebenwirkungen (wie beispielsweise einer GI Fistel) hängt möglicherweise von der kumulativen Dosis ab und tritt später im Verlauf der Behandlung auf.

#### *Begleitarzneimittel*

Begleitarzneimittel, 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 eines alternativen Begleitarzneimittels ohne oder mit einem nur sehr geringen Potenzial zur Induktion oder Inhibition von CYP3A4 ist in Erwägung zu ziehen.

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) wird für Cabozantinib keine spezielle Dosisanpassung empfohlen. Bei Personen ab 75 Jahren wurde allerdings eine Tendenz zu einer höheren Rate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) beobachtet.

#### *Ethnie*

Es liegen nur wenige Erfahrungen mit der Anwendung von Cabozantinib bei nicht weißhäutigen Patienten vor.

#### *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 die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe bisher nicht erwiesen sind.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion beträgt die empfohlene Dosis Cabozantinib 60 mg einmal täglich. Eine engmaschige Überwachung der Sicherheitsparameter wird bei diesen Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der

Fachinformation), da eine Anpassung oder Unterbrechung der Dosis notwendig sein kann. Cabozantinib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Patientengruppe bisher nicht erwiesen sind.

#### *Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion*

Über die Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz 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 < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### **Art der Anwendung**

COMETRIQ ist zum Einnehmen. Die Kapseln sollen im Ganzen geschluckt und nicht geöffnet werden. Die Patienten müssen angeleitet werden, mindestens 2 Stunden vor der Einnahme und bis 1 Stunde nach der Einnahme von COMETRIQ 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**

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 der Fachinformation).

#### **Perforationen, Fisteln und intraabdominale Abszesse**

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, 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.

***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. Bei Patienten, die einen akuten Herzinfarkt oder eine andere klinisch signifikante arterielle thromboembolische Komplikation erleiden, muss Cabozantinib abgesetzt werden.

***Blutungen***

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.

***Aneurysmen und Arteriendissektion***

Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die 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.

***Gastrointestinale Störungen***

Diarrhö, Übelkeit/Erbrechen, Appetitabnahme und Stomatitis/Schmerzen im Mund waren einige der am häufigsten berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 der Fachinformation).

***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 einer angemessenen Wundheilung stützen. Bei Patienten mit behandlungsbedürftigen Wundheilungsstörungen soll Cabozantinib abgesetzt werden.

***Hypertonie***

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 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 Erythrodysästhesie-Syndrom (PPES)***

Unter Cabozantinib wurden Fälle von palmar-plantarem Erythrodysästhesie-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 Symptomen, die auf ein PRES hinweisen, 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 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.

### ***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.

### ***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.

## **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 Anstiegen 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.

### ***Effekte von Cabozantinib auf andere Arzneimittel***

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

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

### *P-Glykoprotein-Substrate*

In einem bidirektionalen 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 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 gewarnt werden.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### ***Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen***

Gebärfähige Frauen 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. Cabozantinib sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der klinische Zustand der Frau eine Behandlung mit Cabozantinib erforderlich macht.

### ***Stillzeit***

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

### ***Fertilität***

Über 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 genetische Beratung empfohlen werden. Vor 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**

### ***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen in Verbindung mit Cabozantinib sind Lungenentzündung, Schleimhautentzündung, Hypokalzämie, Dysphagie, Dehydratation, Lungenembolie und Hypertonie.

Die häufigsten Nebenwirkungen jeden Grades (die bei mindestens 20 % der Patienten auftraten) umfassten Diarrhö, PPES, Gewichtsabnahme, Appetitverlust, Übelkeit, Müdigkeit, Dysgeusie, farbliche Veränderungen der Haare, Hypertonie, Stomatitis, Obstipation, Erbrechen, Schleimhautentzündung, Asthenie und Dysphonie.

Die häufigsten Laborwertanomalien waren erhöhte Werte der Aspartataminotransferase (AST), der Alaninaminotransferase (ALT) und der alkalischen Phosphatase (ALP) sowie Lymphopenie, Hypokalzämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Hypophosphatämie, Hyperbilirubinämie, Hypomagnesiämie und Hypokaliämie.

### **Tabellarische Übersicht über die Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 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 1: Unter der Behandlung mit Cabozantinib berichtete Nebenwirkungen**

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Häufig	Abszess* (einschließlich viszerale, Haut- und Zahnabszesse), Pneumonie, Follikulitis, Pilzinfektion (einschließlich Haut, Mund und Genitalien)
Gelegentlich	Aspergillom
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Häufig	Hypothyreose
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig	Appetitabnahme, Hypokalzämie <sup>c</sup> , Hypokaliämie <sup>c</sup> , Hypomagnesiämie <sup>c</sup>
Häufig	Dehydratation*, Hypoalbuminurie <sup>c</sup> , Hyperbilirubinämie <sup>d</sup> , Hypophosphatämie <sup>c</sup>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig	Angst, Depression, Verwirrtheit
Gelegentlich	Ungewöhnliche Träume, Delirium
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Dysgeusie, Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig	Schlaganfall*, periphere Neuropathie, Parästhesien, Ageusie, Tremor
Gelegentlich	Ataxie, Aufmerksamkeitsstörung, hepatische Enzephalopathie, Bewusstseinsverlust, Sprachstörung, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom*
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig	Verschwommenes Sehen
Gelegentlich	Katarakt, Konjunktivitis

<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Häufig	Ohrenschmerzen, Tinnitus
Gelegentlich	Hypoakusis
<b>Herzerkrankungen</b>	
Häufig	Vorhofflimmern
Gelegentlich	Angina pectoris, supraventrikuläre Tachykardie
Nicht bekannt	Herzinfarkt
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Sehr häufig	Hypertonie* <sup>f</sup>
Häufig	Hypotonie <sup>g</sup> , tiefe Venenthrombose*, venöse Thrombose*, arterielle Thrombose*, Blässe, periphere Durchblutungsstörungen mit Kältegefühl
Nicht bekannt	Aneurysmen und Arteriendissektion
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig	Dysphonie, oropharyngeale Schmerzen
Häufig	Nicht-gastrointestinale (GI) Fistel* (z. B. in der Luftröhre, als Pneumomediastinum, in Trachea und Ösophagus), Lungenembolie*, Blutung der Atemwege* (einschließlich Lunge, Bronchien und Trachea), Aspirationspneumonie
Gelegentlich	Atelektasen, Pharynxödem, Pneumonitis
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Diarrhö*, Übelkeit*, Stomatitis, Obstipation, Erbrechen*, abdominale Schmerzen <sup>c</sup> , Dyspepsie, Dysphagie, Glossodynie
Häufig	GI Perforation*, GI Fistel*, GI Blutung*, Pankreatitis, Hämorrhoiden, Analfissur, Analentzündung, Cheilitis
Gelegentlich	Ösophagitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig	Cholelithiasis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig	Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom*, farbliche Veränderungen der Haare, Hautausschlag, trockene Haut, Alopezie, Erythem
Häufig	Hyperkeratose, Akne, Blasen, unnatürliches Haarwachstum, Hautabschälung, Hypopigmentierung der Haut
Gelegentlich	Hautgeschwür, Teleangiektasie
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Sehr häufig	Arthralgie, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten
Häufig	Muskuloskelettaler Brustschmerz, Kieferosteonekrose*
Gelegentlich	Rhabdomyolyse
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig	Proteinurie*, Dysurie, Hämaturie
Gelegentlich	Akutes Nierenversagen

<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Gelegentlich	Amenorrhö, Vaginalblutung
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig	Erschöpfung, Schleimhautentzündung, Asthenie
Häufig	Gestörte Wundheilung*, Schüttelfrost, Gesichtssödem
Gelegentlich	Zyste, Gesichtsschmerzen, lokalisiertes Ödem
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig	Gewichtsabnahme, Anstieg der ALT-, AST- und ALP-Serumspiegel, Anstieg des LDH-Spiegels im Blut, Anstieg des TSH-Spiegels im Blut* <sup>d</sup> , Thrombozytopenie <sup>a</sup>
Häufig	Erhöhung von Kreatinin im Blut, Lymphopenie <sup>a</sup> , Neutropenie <sup>a</sup> , Lipase erhöht
Gelegentlich	Verkürzung der aktivierten partiellen Thromboplastin-Zeit, Eosinophilen-Anstieg <sup>b</sup> , Thrombozyten-Anstieg <sup>b</sup>
<p>* Siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.  Folgende Bezeichnungen von Nebenwirkungen wurden kombiniert, um die entsprechenden Häufigkeitskategorien ableiten zu können:</p> <p><sup>a</sup> Erniedrigte hämatologische Parameter: Lymphopenie und Lymphozytenzahl erniedrigt, Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt, Thrombozytopenie und Thrombozytenzahl erniedrigt</p> <p><sup>b</sup> Erhöhte hämatologische Parameter: Eosinophilenzahl erhöht und Eosinophilie, Thrombozytenzahl erhöht und Thrombozytose</p> <p><sup>c</sup> Erniedrigte biochemische Parameter: Hypoalbuminämie und Albumin im Blut erniedrigt, Hypokalzämie und Calcium im Blut erniedrigt, Hypokaliämie und Kalium im Blut erniedrigt, Hypomagnesiämie und Magnesium im Blut erniedrigt, Hypophosphatämie und Phosphat im Blut erniedrigt</p> <p><sup>d</sup> Erhöhte biochemische Parameter: Hyperbilirubinämie und Bilirubin in Blut erhöht, Hypothyreose und Thyroidea stimulierendes Hormon im Blut erhöht</p> <p><sup>e</sup> Abdominale Schmerzen, abdominale Beschwerden, Ober- und Unterbauchschmerzen</p> <p><sup>f</sup> Hypertonie und Blutdruck erhöht</p> <p><sup>g</sup> Hypotonie und Blutdruck erniedrigt</p> <p>ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase;  GI: Gastrointestinal; LDH: L-Lactatdehydrogenase; TSH: Thyroidea stimulierendes Hormon</p>	

### **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

Bei 57 % der Patienten unter Cabozantinib wurde nach Einnahme der ersten Dosis ein Anstieg des Thyroidea stimulierenden Hormons (TSH) über den Normalwert beobachtet, verglichen mit 19 % der Patienten unter Placebo (unabhängig von den Ausgangswerten). Von den Patienten im Cabozantinib-Arm hatten 92 % zuvor eine Thyroidektomie gehabt und 89 % nahmen vor Einnahme der ersten Dosis Schilddrüsenhormone ein.

Ein Anstieg des korrigierten QT-Intervalls nach Fridericia (QTcF) um 10 – 15 ms gegenüber dem Ausgangswert an Tag 29 (aber nicht an Tag 1) nach Beginn der Cabozantinib-Behandlung (mit einer Dosis von 140 mg täglich) wurde in einer kontrollierten klinischen Studie bei Krebspatienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Diese Wirkung war nicht mit einer Veränderung der kardialen Wellenformmorphologie oder neuen Rhythmen assoziiert. Keiner der mit Cabozantinib behandelten Patienten hatte ein QTcF > 500 ms.

Für Empfehlungen zur Überwachung und Behandlung der folgenden Nebenwirkungen beachten Sie bitte Abschnitt 4.4 der Fachinformation: Perforationen, Fisteln und intraabdominale Abszesse; Thromboembolische Ereignisse; Blutungen; Aneurysmen und Arteriendissektion; Gastrointestinale Störungen; Wundheilungsstörungen; Hypertonie; Osteonekrose; PPES; Proteinurie; PRES.

### ***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, je den 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 sollte Cabozantinib ausgesetzt und eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden. Die Stoffwechselfparameter sollten durch klinische Laboruntersuchungen mindestens einmal wöchentlich oder soweit klinisch erforderlich kontrolliert werden, um mögliche Veränderungstendenzen beurteilen zu können. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Überdosierung sollten symptomatisch behandelt werden.

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

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

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

Cabozantinib (COMETRIQ) ist ein Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Abschnitt 3.4.1: Dosierung und Art der Anwendung).

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

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

### **3.4.3 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 (COMETRIQ) enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von COMETRIQ® identifiziert worden sind, und führt die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung auf. Die folgenden Informationen sind der Zusammenfassung des RMP (EMA 2020) entnommen.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die wichtigen identifizierten Risiken, wichtigen potenziellen Risiken und wichtigen fehlenden Informationen.

Tabelle 3-P: Wichtige Risiken und fehlende Informationen

<b>Zusammenfassung wichtiger Risiken und fehlender Information</b>	
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	Gastrointestinale Perforationen Gastrointestinale und nicht-gastrointestinale Fisteln Thromboembolische Ereignisse Blutungen (Grad $\geq 3$ ) Wundheilungsstörungen Reversibles posteriores Leukoencephalopathie-Syndrom (RPLS) Osteonekrose
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>	Nierenversagen Lebertoxizität Embryotoxizität Kanzerogenität
<b>Fehlende Informationen</b>	Keine

Tabelle 3-Q: Zusammenfassung wichtiger Risiken und Maßnahmen zur Risikominimierung

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung</b>
Gastrointestinale Perforationen	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament.	Keine
Gastrointestinale und nichtgastrointestinale Fisteln	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament.	Keine
Thromboembolische Ereignisse	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament.	Keine
Blutungen (Grad $\geq 3$ )	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament.	Keine
Wundheilungsstörungen	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament.	Keine
Reversibles posteriores Leukoencephalopathie-Syndrom	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 4). Verschreibungspflichtiges Medikament.	Keine
Osteonekrose	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Nierenversagen	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2, 4.8 und 5.2 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament.	Keine
Lebertoxizität	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2 und 5.2 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2 und 4). Verschreibungspflichtiges Medikament.	Keine
Embryotoxizität	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2, 4.5, 4.6 und 5.3 und in der Packungsbeilage (Abschnitt 2). Verschreibungspflichtiges Medikament.	Keine
Karzinogenität	Kennzeichnung in der SmPC Abschnitt 4.2 und 5.3. Verschreibungspflichtiges Medikament.	Keine
SmPC: Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)		

Da die Zulassung von Cabozantinib unter „Besonderen Bedingungen“ und gemäß Artikel 14a Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erfolgt ist, müssen die in Tabelle 3-R beschriebenen Maßnahmen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens abgeschlossen werden (EMA 2021):

Tabelle 3-R: Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung:	Fällig am:
<p>Eine Dosisvergleichsstudie (XL-184-401) (140 mg vs. 60 mg) an 112 Patienten mit hereditärem oder sporadischem medullärem Schilddrüsenkarzinom.</p> <p>Für die Studie kommen sowohl Patienten mit der sporadischen als auch mit der hereditären Form des MTC in Frage. Von den in die Dosisvergleichsstudie aufgenommenen Patienten sollen frische Tumorknoten von der neuesten metastasierten Stelle für eine genetische Tumoranalyse entnommen werden. Diese Proben werden eingehend auf RET- und RAS-Mutationen untersucht. Die Tumorgewebeproben werden zunächst einer histologischen Auswertung mit manueller Tumoranreicherung und DNA-Isolierung unterzogen. Die daraus resultierenden DNA-Proben werden mittels PCR-Amplifizierung auf ihre Qualität und mittels DNA-Sequenzierung nach dem Sanger-Verfahren auf die RET M918T-Mutation untersucht. Besteht eine Originalprobe den PCR-Qualitätstest oder den Sanger-Sequenzierungstest nicht, wird eine Ersatzprobe angefordert. Es wird ein Next Generation Sequencing (NGS) der RET-Exone 10, 11 und 13-16 durchgeführt, bei dem die überwiegende Mehrheit der bekannten RET-Mutationen erfasst wird. Darüber hinaus werden die Proben auf Mutationen in den RAS-Gen-Hotspots (HRAS-, KRAS- und NRAS-Genen) untersucht.</p> <p>Für alle Teilnehmer (in beiden Gruppen) sind PK-Proben erforderlich. Die Ergebnisse werden zur Beurteilung der Cabozantinib-Exposition unter der 60</p>	Q2.2021

Beschreibung:	Fällig am:
und 140 mg-Dosierung sowie zur weiteren Charakterisierung der Populations-PK-Modelle und der Dosis/Wirkungs-Beziehungen von Cabozantinib und möglicher Metaboliten in dieser Population herangezogen.	
Quelle: EMA 2021 DNA: Desoxyribonukleinsäure; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma); NGS: Next Generation Sequencing; PCR: Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase chain reaction); PK: Pharmakokinetik; RAS: Rat sarcoma; RET: Rearranged during Transfection	

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

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

### 3.4.5 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 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels wurden den Fachinformationen von Cabozantinib (Ipsen Pharma 2021), dem EPAR – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Cabozantinib (EMA 2021) und der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (EMA 2020) entnommen.

### 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) 2020. *Summary of risk management plan for Cometriq (cabozantinib)*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/cometriq-epar-risk-management-plan-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/cometriq-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf), abgerufen am: 28.04.2021.
2. European Medicines Agency (EMA) 2021. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cometriq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cometriq-epar-product-information_de.pdf), abgerufen am: 28.04.2021.
3. Ipsen Pharma 2021. *COMETRIQ® 20 mg/80 mg Hartkapseln (Stand: Februar 2021): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020217>, abgerufen am: 15.04.2021.

### 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	„[...] Da die meisten Ereignisse zu einem frühen Zeitpunkt im Behandlungsverlauf auftreten können, <b>muss</b> der Arzt den Patienten in den ersten acht Wochen der Behandlung engmaschig überwachen, um festzustellen, ob Dosisanpassungen erforderlich sind. [...]“ (Seite 1, 4.2 Abschnitt Dosierung)	Ja
2	Überwachung	„Bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion beträgt die empfohlene Dosis Cabozantinib 60 mg einmal täglich. Eine engmaschige Überwachung der Sicherheitsparameter wird bei diesen Patienten <b>empfohlen</b> (siehe Abschnitt 5.2), da eine Anpassung oder Unterbrechung der Dosis notwendig sein <b>kann</b> . [...]“ (Seite 1, 4.2 Abschnitt Eingeschränkte Leberfunktion).	Ja
3	Überwachung	„[...] Patienten, bei denen vor kurzem eine Radiotherapie durchgeführt wurde, 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 Komplikatio-	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)
		nen einer vorausgegangenen Radiotherapie der Brusthöhle (einschließlich des Mediastinums) leiden, <b>sollten</b> 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 <b>sollten</b> nicht-GI Fisteln gegebenenfalls ausgeschlossen werden. [...]“ (Seite 1,2, 4.2 Abschnitt Perforationen, Fisteln und intraabdominale Abszesse)	
4	Untersuchung	„[...] Patienten mit Anzeichen für einen Tumorbefall der Luft- röhre oder Bronchien oder einer Vorgeschichte mit Hämoptyse vor Einleitung der Behandlung <b>sollten</b> vor Beginn der Cabozantinib-Therapie sorgfältig untersucht werden. [...]“ (Seite 2, 4.2 Abschnitt Blutungen)	Nein
5	Untersuchung	„[...] Alle Patienten <b>sollten</b> auf Hypertonie untersucht und bei Bedarf mit einer antihypertensiven Standardtherapie behandelt werden. [...]“ (Seite 2, 4.2 Abschnitt Hypertonie)	Ja
6	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 2, 4.2 Abschnitt Osteonekrose)	Ja
7	Untersuchung	„[...] Der Urin <b>sollte</b> während der Cabozantinib-Behandlung	Nein

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)
		regelmäßig auf Protein untersucht werden. [...]“ (Seite 2, 4.2 Abschnitt Proteinurie)	
8	Überwachung	„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 <b>ist</b> während der Behandlung eine regelmäßige Überwachung mittels EKG und Elektrolytuntersuchungen (Kalzium, Kalium und Magnesium im Serum) zu erwägen. [...]“ (Seite 2, 4.2 Abschnitt Verlängerung des QT-Intervalls)	Nein

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels hat den Stand Februar 2021 (Ipsen Pharma 2021).

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 (2021/2. Quartal, Stand 01.04.2021) herangezogen (KBV 2021).

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 2021. *COMETRIQ® 20 mg/80 mg Hartkapseln (Stand: Februar 2021): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020217>, abgerufen am: 15.04.2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2. Quartal 2021*. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt - Stand 2. Quartal 2021.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2021.pdf), abgerufen am: 28.04.2021.