

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabozantinib (Cometriq[®])

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 1

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

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 21.07.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Übersicht zu den Ergebnissen der Analysen für die Gesamtpopulation und für den Endpunkt OS in den Subgruppen.....	13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	17
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch (Anatomical Therapeutic Chemical)
ATP	Adenosintriphosphat (Adenosine Triphosphate)
AXL	Tyrosinkinase Rezeptor (Synonym für GAS-6-Rezeptor) (Tyrosine-Protein Kinase Receptor)
BSC	Bestmöglich unterstützende Behandlung (Best Supportive Care)
bzw.	beziehungsweise
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
d. h.	das heißt
EBRT	Externe Strahlentherapie (External Beam Radiation Therapy)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
SM-FeSV	McDonough Strain of Feline Sarcoma Virus
FLT-3	FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3 (FMS-like Tyrosine Kinase 3)
FMS	Name eines Onkogens, das vom SM-FeSV transportiert wird
GAS6-Rezeptor	Growth-Arrest-Specific Gene-6-Rezeptor (Synonym für AXL)
ggf.	gegebenenfalls
GI	gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
HS	Halbsatz
inkl.	inklusive
KI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
KIT	Stammzellfaktor-Rezeptor (Mast/Stem Cell Growth Factor Receptor)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MET	Mesenchymale-Epitheliale Transition (Mesenchymal Epithelial Transitions Factor)
MDASI-THY	MD Anderson Symptom Inventar für Schilddrüsenerkrankungen (MD Anderson Symptom Inventory – Thyroid Cancer Module)
mg	Milligramm
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer)
n/N	Anzahl (number)
n. b.	nicht berechenbar
Nr.	Nummer
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PPE	Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom (Palmar-Plantar Erythrodysesthesia)
RR	Relatives Risiko
RET	Rearranged during Transfection
RD	Risikodifferenz
S.	Seite
SGB	Sozialgesetzbuch
SM-FeSV	McDonough Strain of Feline Sarcoma Virus
SOBI GmbH	Swedish Orphan Biovitrum GmbH
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event)
Tie-2	Tunica interna endotheliale Zellkinase 2
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor, Lymphknoten, Metastasen (Tumor, Nodes, Metastases)
UE	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event)
UICC	International Union Against Cancer
VEGFR	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)
vs.	versus
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (*Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3*) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Anschrift:	Robert-Bosch-Str. 11B 63225 Langen

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Dietrich Potthoff
Position:	Medical Science Liaison
Adresse:	Robert-Bosch-Str. 11B 63225 Langen
Telefon:	06103 2026925
Fax:	06103 2026926
E-Mail:	dietrich.potthoff@sobi.com

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	TMC Pharma Services Ltd.
Anschrift:	Lodge Farm Barn Elvetham Park Estate Fleet Road Hartley Wintney Hampshire RG27 8AS Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in *Table 1-4* den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: [Modul 2, Abschnitt 2.1.1](#))

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cabozantinib
Handelsname:	Cometriq[®]
ATC-Code:	L01XE26

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: [Modul 2, Abschnitt 2.1.2](#))

Cabozantinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der sich mit hoher Affinität an die Rezeptor-Tyrosinkinasen RET, MET und VEGFR-2 bindet und dadurch die pathologische Aktivierung dieser Rezeptoren bei Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) hemmt.

RET ist ein Protoonkogen, welches durch übermäßige Aktivierung die intrazellulären Signalkaskaden zur Proliferation, Beweglichkeit und Apoptose-Inhibition der Zellen verstärkt, was die Entstehung und das Wachstum maligner Tumoren zur Folge hat. Dabei ist die Punktmutation M918T des RET-Gens eine besonders aggressive Variante, die mit einer schlechten Prognose bezüglich Progression und Überleben einhergeht und beim fortgeschrittenen oder metastasierten MTC am häufigsten auftritt. Weiterhin kommt der erhöhten Aktivierung der MET- und VEGFR-2-Tyrosinkinasen eine besondere Bedeutung zu, da diese bei der Onkogenese des MTC die entscheidende Rolle bei der Gefäßeinsprossung in Tumoren spielen. Darüber hinaus führt eine MET-Aktivierung zur verstärkten Zellbeweglichkeit und zur Bildung von Metastasen.

Der Wirkmechanismus von Cabozantinib beruht darauf, dass es kompetitiv den Adenosintriphosphat-(ATP)-Rezeptor dieser Tyrosinkinasen blockiert, damit zu einer verringerten Aktivität der intrazellulären Signalkaskaden führt und so das Tumorstoppt sowie die Tumormasse verringert.

Vandetanib ist ebenfalls ein TKI und zur Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung zugelassen. Im Gegensatz zu Cabozantinib weist Vandetanib jedoch ein anderes Kinaseprofil auf und inhibiert vor allem RET und VEGFR.

Insbesondere die duale Hemmung der MET- und VEGFR-2-Tyrosinkinase durch Cabozantinib lässt eine stärkere und längere Wirksamkeit erwarten, da ein Ausweichen der Tumorgenese auf andere nicht inhibierte Tyrosinkinasen verhindert wird.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden [Tabelle 1-5](#) die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: [Modul 2, Abschnitt 2.2.1](#))

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.	21.03.2014	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden [Tabelle 1-6](#) die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: [Modul 2, Abschnitt 2.2.2](#))

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine weiteren Anwendungsgebiete	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden *Tabelle 1-7* die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Progredientes, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes MTC bei erwachsenen Patienten	Cabozantinib ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen. Die Benennung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher gemäß § 35a Abs. 1 S. 10 2. HS SGB V nicht erforderlich.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Abkürzungen: MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer).

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

Cabozantinib ist seit dem 21.03.2014 zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug Status) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU für seltene Leiden zugelassen. Gemäß § 35a Abs. 1 S. 10 1. HS SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Zusatznutzen im Zusammenhang mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) sind gemäß § 35a Abs 1 S. 10 2. HS SGB V nicht erforderlich.

Es ist daher nicht erforderlich, eine ZVT für Cabozantinib im Anwendungsgebiet „progredientes, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC)“ zu benennen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Cabozantinib ist seit dem 21.03.2014 zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug Status) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen. Gemäß § 35a Abs. 1 S. 10 1. HS SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Im Rahmen einer zwei-armigen, randomisierten, doppelt-verblindeten, placebo-kontrollierten Studie (XL184-301) wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte untersucht:

- Mortalität (Gesamtüberleben (overall survival, OS)) (Zwischenanalysen vom 15. Juni 2011 und 15. Juni 2012),
- Morbidität (Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS) und die durch die M. D. Anderson Symptom Inventory (MDASI)- Befragung für Schilddrüsenerkrankungen (MDASI-THY) erhobenen Morbiditätsendpunkte - Frage 1 bis 19 des MDASI-THY-Fragebogens)
- Lebensqualität (die durch die MDASI-THY - Befragung erhobene Lebensqualität - Frage 20 bis 25 des MDASI-THY-Fragebogens)
- Verträglichkeit

In der nachfolgenden Tabelle werden die Ergebnisse der Analysen aller Endpunkte für die Gesamtpopulation dargestellt. Bei der Analyse zum OS ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation in den Subgruppen Patienten mit ECOG-PS = 0 und ≥ 1 sowie den drei Subgruppen Patienten mit positivem, negativem und unbekanntem RET M918T-Mutationsstatus. Für den Endpunkt OS zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit in der Patientengruppe mit ECOG-PS ≥ 1 und der Patientengruppe mit einem positiven RET-M918T-Mutationsstatus. Die Ergebnisse der weiteren Endpunkte für die genannten Subgruppen sind mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation vergleichbar. Aus Platzgründen werden für die Subgruppen deshalb in der folgenden Tabelle lediglich die Ergebnisse für den Endpunkt OS berichtet. Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse erfolgt in [Modul 4](#).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht zu den Ergebnissen der Analysen für die Gesamtpopulation und für den Endpunkt OS in den Subgruppen

Endpunkte	Effektschätzer
Mortalität der Gesamtpopulation und Subgruppen	
OS (15. Juni 2012)	<p>Gesamtpopulation HR¹: 0,83 (0,60; 1,14), p=0,2432; Ereignisse: 47 % vs. 53,2 % Median in Wochen²: 113,1 (99,6; 133,6) vs. 88,4 (71,3; 116,0)</p> <p>Subgruppen</p> <p><u>ECOG-PS=0</u> HR¹: 1,27 (0,74; 2,17), p=0,3836; Ereignisse: 37,4 % vs. 33,9 % Median in Wochen²: 124,0 (106,1; n. b.) vs. 171,6 (106,4; n. b.)</p> <p><u>ECOG-PS≥1</u> HR¹: 0,63 (0,42; 0,95), p=0,0245; Ereignisse: 58,9 % vs. 72,7 % Median in Wochen²: 77,7 (58,4; 129,7) vs. 56,7 (33,4; 77,1)</p> <p><u>Positiver RET-M918T-Mutationsstatus</u> HR¹: 0,57 (0,34; 0,96), p=0,0306; Ereignisse: 38,3 % vs. 60,0 % Median in Wochen²: 146,7 (112,1; n. b.) vs. 81,6 (62,3; n. b.)</p> <p><u>Negativer RET-M918T-Mutationsstatus</u> HR¹: 1,23 (0,70; 2,16), p=0,4641; Ereignisse: 58,7 % vs. 56,3 % Median in Wochen²: 99,6 (64,6; 122,4) vs. 107,6 (48,6; n. b.)</p> <p><u>Unbekannter RET-M918T-Mutationsstatus</u> HR¹: 0,96 (0,50; 1,82), p=0,8905; Ereignisse: 44,4 % vs. 41,2 % Median in Wochen²: 108,6 (74,3; n. b.) vs. 106,4 (50,0; n. b.)</p>
Morbidität nur der Gesamtpopulation	
PFS (15. April 2011)	HR ¹ : 0,28 (0,19; 0,40), p<0,0001; Ereignisse: 36,1 % vs. 54,1 % Median in Wochen ² : 48,6 (36,6; 59,7) vs. 17,4 (0,21; 0,43)
MDASI-THY	
Übelkeit	Diff. ³ : W12: 0,78 (0,38; 1,17) p=0,0001; W24: 0,64 (0,10; 1,18) p=0,0206
Kurzatmigkeit	Diff. ³ : W12: -0,32 (-0,58; -0,06) p=0,0166; W24: -0,63 (-0,98; -0,28) p=0,0005
Vergesslichkeit	Diff. ³ : W12: 0,36 (0,09; 0,63) p=0,0086
Appetitlosigkeit	Diff. ³ : W12: 0,79 (0,46; 1,12) p<0,0001
Mundtrockenheit	Diff. ³ : W12: 0,61 (0,32; 0,91) p<0,0001; W24: 0,43 (0,05; 0,80) p=0,0255
Probleme durch Hitzegefühle	Diff. ³ : W12: -0,33 (-0,62; -0,04) p=0,0272
Herzrasen	Diff. ³ : W12: -0,48 (-0,78; -0,17) p=0,0023
Frösteln	Diff. ³ : W12: 0,56 (0,21; 0,91) p=0,0019; W24: 0,82 (0,33; 1,31) p=0,0012
Lebensqualität nur der Gesamtpopulation	
MDASI-THY	
Beziehungen zu anderen Menschen	Diff. ³ : W12: 0,37 (0,05; 0,69) p<0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verträglichkeit nur der Gesamtpopulation⁴	
Zeit bis zum ersten UE	<u>Cabozantinib vs. Placebo:</u> HR ¹ : 2,26 (1,73; 2,94) <u>Placebo vs. Cabozantinib:</u> HR ¹ : 0,44 (0,34; 0,58) p<0,0001; Median in Tagen ² : 9,0 (5,0; 15,0) vs. 3,0 (2,0; 4,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4	<u>Cabozantinib vs. Placebo:</u> HR ¹ : 2,68 (1,90; 3,79) <u>Placebo vs. Cabozantinib:</u> HR ¹ : 0,37 (0,26; 0,53) p<0,0001; Median in Tagen ² : 188,0 (120,0; n. b.) vs. 43,0 (32,0; 53,0)
Zeit bis zum ersten SUE	<u>Cabozantinib vs. Placebo:</u> HR ¹ : 1,68 (1,07; 2,63) <u>Placebo vs. Cabozantinib:</u> HR ¹ : 0,60 (0,38; 0,93) p=0,0231; Median in Tagen ² : n. b. (356,0; n. b.) vs. 474,0 (286,0; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte	<u>Cabozantinib vs. Placebo:</u> HR ¹ : 7,84 (5,09; 12,10) <u>Placebo vs. Cabozantinib:</u> HR ¹ : 0,13 (0,08; 0,20) p<0,0001; Median in Tagen ² : n. b. (258,0; n. b.) vs. 28,0 (23,0; 32,0)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Diarrhö	<u>Cabozantinib vs. Placebo:</u> HR ¹ : 6,63 (1,58; 27,79) <u>Placebo vs. Cabozantinib:</u> HR ¹ : 0,15 (0,04; 0,63) p=0,0029; Median in Tagen ² : n. b. (n. b.; n. b.) vs. n. b. (673,0; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert	HR ¹ : 0,33 (0,11; 0,97), p=0,0343 Median ² : n. b. (n. b.; n. b.) vs. n. b. (n. b.; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe	HR ¹ : 0,12 (0,04; 0,40), p=0,0001 Median ² : n. b. (n. b.; n. b.) vs. n. b. (n. b.; n. b.)
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Hypokalzämie	HR ¹ : n. b., Ereignisse: 20 (9,3%) vs. 0
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 PPE-Syndrom	HR ¹ : n. b., Ereignisse: 27 (12,6%) vs. 0
Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Hypertonie	HR ¹ : n. b., Ereignisse: 17 (7,9%) vs. 0
<p>¹HR (95 % KI); ²Median (95 % KI); ³Diff. (95 %KI), wenn Diff. <0, dann Vorteil für Cabozantinib. ⁴Zusätzlich zu den Hauptanalysen für die Verträglichkeit werden das Relative Risiko (RR), die Odds Ratio (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) der UE zwischen den Behandlungsgruppen der Vollständigkeit halber dargestellt. Die Ergebnisse der Effektschätzer OR, RR und RD sind im Abschnitt 4.3.1.3.5 zu finden. Diese drei Effektmaße sind jedoch nur sehr eingeschränkt interpretierbar, da die medianen Beobachtungszeiten in den jeweiligen Behandlungsgruppen unterschiedlich sind. Der Schaden von Cabozantinib wird daher ausschließlich anhand der Zeit bis zum ersten UE/SUE bewertet.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MDASI-THY: MD Anderson Symptom Inventar für Schilddrüsenerkrankungen; n. b.: nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; W: Woche.</p>	

Patienten mit einem ECOG-PS ≥1

Für Patienten mit einem ECOG-PS ≥1 zeigt sich zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib für das mediane Gesamtüberleben von 77,7 Wochen im Vergleich zu Placebo mit 56,7 Wochen. Dies entspricht einer Verlängerung des Gesamtüberlebens von 21 Wochen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich mit einer medianen Zeit bis zur Progression von 47,1 Wochen (95 % KI: 24,7; 58,4) bei Cabozantinib vs. 12,9 Wochen (95 % KI: 12,1; 20,0) bei Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Cabozantinib (HR: 0,36 [95 % KI: 0,22; 0,59]).

Für die Endpunkte MDASI-THY Morbidität (Frage 1-19) und MDASI-THY Lebensqualität (Frage 20-25) sind die Ergebnisse heterogen mit statistisch signifikanten Unterschieden für einzelne Parameter des MDASI-THY.

Bei der Verträglichkeit liegt ein statistisch signifikant geringerer Schaden für Cabozantinib für die Endpunkte Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe (HR: 0,19 [95 % KI: 0,05; 0,73]) und Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 erhöhter Blutamylase-Wert (HR: 0,09 [95 % KI: 0,01; 0,90]) vor. Für die Endpunkte Zeit bis zum ersten UE (HR: 2,66 [95 % KI: 1,63; 4,34]), Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 (HR: 2,66 [95 % KI: 1,63; 4,34]) und Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte (HR: 4,81 [95 % KI: 2,75; 8,40]) zeigt sich ein statistisch signifikant größerer Schaden für Cabozantinib.

Patienten mit einem positiven RET-M918T-Mutationsstatus

Für Patienten mit einem positiven RET-M918T-Mutationsstatus ergab sich zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib für das mediane Gesamtüberleben von 146,7 Wochen im Vergleich zu Placebo mit 81,6 Wochen. Dies entspricht einer Verlängerung des Gesamtüberlebens von 65,1 Wochen.

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich mit einer medianen Zeit bis zur Progression von 60,6 Wochen (95 % KI: 48,0; 96,0) bei Cabozantinib vs. 17,4 Wochen (95 % KI: 12,6; 24,0) bei Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten Cabozantinib (HR: 0,15 [95 % KI: 0,08; 0,28]).

Für die Endpunkte MDASI-THY Morbidität (Frage 1-19) und MDASI-THY Lebensqualität (Frage 20-25) sind die Ergebnisse heterogen mit statistisch signifikanten Unterschieden für einzelne Parameter des MDASI-THY.

Bei der Verträglichkeit zeigt sich ein statistisch signifikanter geringerer Schaden für Cabozantinib für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 Dyspnoe (HR: 0,04 [95 % KI: 0,00; 0,37]). Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE (HR: 2,46 [95 % KI: 1,62; 3,74]), Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 (HR: 2,28 [95 % KI: 1,38; 3,79]) und Zeit bis zum ersten UE Grad das zu einer Dosisanpassung führte (HR: 4,83 [95 % KI: 2,74; 8,52]), zeigt sich ein statistisch signifikanter größerer Schaden für Cabozantinib.

Patienten mit einem ECOG-PS=0 und Patienten mit einem negativen, bzw. unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus

Das Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten mit ECOG-PS=0 wird aufgrund heterogener Ergebnisse bei Betrachtung der verschiedenen Endpunkte als gering eingestuft. Für Patienten mit negativem, bzw. unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus ist das Ausmaß des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzens nicht quantifizierbar. Aus Platzgründen sind die genauen Effektschätzer lediglich in Modul 4 dargestellt.

Geben Sie in [Tabelle 1-9](#) für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Progredientes, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes MTC bei erwachsenen Patienten	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzungen: MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer).		

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

Cabozantinib ist seit dem 21.03.2014 zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug Status) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen. Gemäß § 35a Abs 1 S. 10 1. HS SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Aus diesem Grund ist die Darstellung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens nicht erforderlich.

Cabozantinib ist zugelassen für Patienten, die sich in einem fortgeschrittenen Tumorstadium, d. h. Stadium III oder IV gemäß TNM-Klassifikation (Tumor, Nodes, Metastasen) des American Joint Committee on Cancer (AJCC)/International Union Against Cancer (UICC) befinden und bei denen die Erkrankung progredient ist.

In der Zusammenschau ergibt sich aufgrund des Trends zum Vorteil von Cabozantinib bei Betrachtung des patientenrelevanten Endpunktes OS in der Gesamtpopulation, dem statistisch signifikanten Vorteil für OS in den beiden Subgruppen *Patienten mit einem ECOG-PS \geq 1* und *Patienten mit einem positiven RET-M918T-Mutationsstatus* und den durch Dosisanpassungen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gut kontrollierbaren UE für Cabozantinib in der Gesamtpopulation ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen (Tabelle 1-10).

Tabelle 1-10: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtpopulation	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Patienten mit einem ECOG-PS=0	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
Patienten mit einem ECOG-PS \geq 1	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Patienten mit positivem RET-M918T-Mutationsstatus	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Patienten mit negativem RET-M918T-Mutationsstatus	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Patienten mit unbekanntem RET-M918T-Mutationsstatus	Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Die Zusammenschau begründet sich wie folgt:

Für den patientenrelevanten Endpunkt OS ist in der Gesamtpopulation ein Trend zu einem Vorteil von Cabozantinib mit 24,7 Wochen Verlängerung des Gesamtüberlebens zu beobachten, ohne dass in der zweiten Zwischenanalyse eine statistische Signifikanz erreicht werden konnte. Für die beiden Subgruppen *Patienten mit einem ECOG-PS \geq 1* und *Patienten mit einem positiven RET-M918T-Mutationsstatus* zeigt sich ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil von Cabozantinib. Gerade die Patientengruppe mit positivem RET-M918T-Mutationstatus spielt klinisch eine bedeutende Rolle, da sie einen besonders aggressiven Krankheitsverlauf aufweist.

Konsistente Ergebnisse zeigen sich für den patientenrelevanten Endpunkt PFS mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Cabozantinib in der Gesamtpopulation und unter anderem in den beiden Subgruppen *Patienten mit einem ECOG-PS \geq 1* und *Patienten mit einem positiven RET-M918T-Mutationsstatus*. An dieser Stelle wird darauf hingewiesen, dass PFS für sich alleine genommen als patientenrelevanter Endpunkt gesehen und nicht zur Validierung des Gesamtüberlebens herangezogen wird.

Für die Endpunkte MDASI-THY Morbidität (Frage 1-19) und MDASI-THY Lebensqualität (Frage 20-25) kann aufgrund der heterogenen Ergebnisse kein Zusatznutzen für die Gesamtpopulation und die Subgruppen abgeleitet werden.

Aufgrund der bewusst hoch gewählten Anfangsdosierung in der Zulassungsstudie ist die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE bei Cabozantinib deutlich kürzer als bei Placebo. Aus den Sensitivitätsanalysen lässt sich jedoch erkennen, dass sich mit einer Dosisreduzierung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

insbesondere die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3 oder 4 verlängert. Für die Mehrheit der UEs mit besonderer klinischer Bedeutung für den Patienten (z. B. palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom) wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt. Auch ließen sich die meisten auftretenden UE gut mittels gängiger Therapien behandeln. Die Aussagekraft der Ergebnisse zur Verträglichkeit wird dadurch eingeschränkt, dass bei den Endpunkten Zeit bis zum ersten UE, Zeit bis zum ersten UE Grad 3/4 und Zeit bis zum ersten UE, das zu einer Dosisanpassung führte, auch Surrogatparameter erhoben wurden. Somit ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für Verträglichkeit als hoch einzustufen.

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

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

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

Cabozantinib ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC indiziert und nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU zur Behandlung eines seltenen Leiden zugelassen.

Die Patientenpopulation umfasst Patienten, die sich in einem fortgeschrittenen Tumorstadium, d. h. Stadium III oder IV gemäß TNM-Klassifikation (Tumor, Nodes, Metastasen) des American Joint Committee on Cancer (AJCC)/International Union Against Cancer (UICC) befinden und bei denen die Erkrankung progredient ist und nicht resektabel ist.

Die Prävalenz von Patienten mit einem MTC in solch einem Erkrankungsstadium wird in Deutschland auf 18 - 581 Patienten geschätzt.

Die Überlebensprognose ist abhängig vom Stadium des MTC. Während die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit Tumorstadium I bzw. II noch bei 100 % bzw. 92,6 % liegt, sinkt sie bei Stadium III und IV auf 70,9 % bzw. 20,7 %.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: [Modul 3 \[alle Anwendungsgebiete\]](#), Abschnitt [3.2.2](#))

Die Therapie für Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC ist palliativ mit dem Ziel, das Überleben zu verlängern und Symptome zu lindern. Entsprechend den deutschen und internationalen Leitlinien stehen vor allem die externe Strahlentherapie (EBRT) oder lokoregionäre Therapien wie eine operative Entfernung von Metastasen als Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Erst bei einem nicht resektablen MTC gewinnt die systemische TKI-Therapie mit Cabozantinib oder Vandetanib an Wichtigkeit. Für die beiden Subgruppen *Patienten mit einem ECOG-PS \geq 1* und *Patienten mit einem positiven RET-M918T-Mutationsstatus* zeigte sich in der klinischen Studie beim Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil für Cabozantinib.

Vandetanib ist zur Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung zugelassen und bei Patienten mit einer klinisch relevanten Verlängerung der QT-Zeit kontraindiziert.

Cabozantinib dagegen ist auch für Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verlängerung der QT-Zeit zugelassen, da in der Zulassungsstudie von Cabozantinib keine klinisch bedeutsame Verlängerung der QT-Zeit festgestellt werden konnte. Somit steht diesen Patienten durch Cabozantinib erstmals eine wirksame medikamentöse Therapie zur Verfügung.

Ein weiterer wichtiger therapeutischer Bedarf besteht bei den Patienten, die mit Vandetanib vorbehandelt wurden. Andere Behandlungsoptionen wie eine systemische Chemotherapie zeigen eine deutlich geringere Wirksamkeit bei diesen Patienten. Auch für diese Patientengruppe besteht eine Versorgungslücke, die nun erstmals mit einer wirksamen zugelassenen Therapie geschlossen werden kann.

Darüber hinaus ist eine größere Therapievelfalt in Form mehrerer medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten vor dem Hintergrund von Kontraindikationen oder Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten grundsätzlich zu begrüßen.

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 1-11](#) die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: [Modul 3 \[alle Anwendungsgebiete\]](#), Abschnitt [3.2.4](#))

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Progredientes, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes MTC bei erwachsenen Patienten	16 - 503
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer).		

Beschreiben Sie in [Tabelle 1-12](#) für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: [Modul 3](#) [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt [3.2.5](#) und [Modul 4](#) [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt [4.4.3](#))

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Progredientes, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes MTC bei erwachsenen Patienten	Patienten mit progredientem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC	gering	16- 503
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer).				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in [Tabelle 1-13](#) an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Progredientes, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes MTC bei erwachsenen Patienten	Behandlungskosten: 93.871 € Zusatzkosten: 7,60 € Gesamt: 93.879 €	<i>Für die GKV-Population:</i> Behandlungskosten: 1.501.939 € - 47.217.204 € Zusatzkosten: 122 € - 3.823 € Gesamt: 1.502.061 € - 47.221.027 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer).			

Geben Sie in [Tabelle 1-14](#) für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in [Tabelle 1-13](#).

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.502.061 € - 47.221.027 €

Geben Sie in [Tabelle 1-15](#) an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: [Modul 3](#) [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Progredientes, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes MTC bei erwachsenen Patienten	Erwachsene Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC	Behandlungskosten: 93.871 € Zusatzkosten: 7,60 € Gesamt: 93.879 €	<i>Für die GKV-Population:</i> Behandlungskosten: 1.501.939 € - 47.217.204 € Zusatzkosten: 122 € - 3.823 € Gesamt: 1.502.061 € - 47.221.027 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer).				

Geben Sie in [Tabelle 1-16](#) für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in [Tabelle 1-15](#).

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.502.061 € - 47.221.027 €

Geben Sie in [Tabelle 1-17](#) an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: [Modul 3](#) [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
Nicht zutreffend					
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen in Verbindung mit Cabozantinib sind Pneumonie, Schleimhautentzündung, Hypokalzämie, Dysphagie, Dehydratation,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

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