

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabozantinib (Cometriq[®])

Swedish Orphan Biovitrum 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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	58
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	60
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	61
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	63
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	64
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	65
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	65
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	72
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	73
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	73
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	80
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	80
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	81

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome	13
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung der Schilddrüsenkarzinome	14
Tabelle 3-3: RECIST-Kriterien zur Evaluierung des Tumoransprechens unter einer Krebstherapie	19
Tabelle 3-4: Überblick über wichtige epidemiologische Kennzahlen des Schilddrüsenkarzinoms (ICD-10 C73) nach Geschlecht	24
Tabelle 3-5: Alters- und geschlechtsspezifische Erkrankungsrate des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland 2007-2008 (je 100.000 Personen).....	26
Tabelle 3-6: Berechnung der Inzidenz des MTC	28
Tabelle 3-7: Verteilung der Tumorstadien bei Diagnosestellung	28
Tabelle 3-8: Berechnung des Anteils der inzidenten Fälle mit MTC im fortgeschrittenen Stadium.....	30
Tabelle 3-9: Anteil der Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC, die im Stadium III oder IV diagnostiziert wurden.....	32
Tabelle 3-10: Anteil der Patienten mit einem nicht-fortgeschrittenen bzw. fortgeschrittenen MTC, die eine Progression und/oder Rückfall nach einer Operation und/oder Strahlentherapie bzw. eine Progression erleiden	33
Tabelle 3-11: Berechnung der inzidenten Fälle mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC	34
Tabelle 3-12: Berechnung der Unter- und Obergrenze der Prävalenz des progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC.....	36
Tabelle 3-13: Berechnung der Anzahl der zusätzlichen Neuerkrankungen pro Jahr mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC	38
Tabelle 3-14: Vorausberechnung der absoluten Anzahl der Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC von 2012 bis 2018	40
Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	42
Tabelle 3-17: Suchstrategie zur Ermittlung von epidemiologischen Angaben.....	46
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
Tabelle 3-22: Preise, gesetzliche Ab- und Zuschläge von Cabozantinib.....	57
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	59
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	60
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	61
Tabelle 3-27: Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Cabozantinib.....	69
Tabelle 3-28: Wichtige identifizierte Risiken bei der Behandlung mit Cabozantinib	74
Tabelle 3-29: Wichtige potenzielle Risiken bei der Behandlung mit Cabozantinib	78

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schilddrüsenkarzinome und ihre Unterformen.....	16
Abbildung 3-2: Rechenweg zur Quantifizierung der Neuerkrankungen vom progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC.....	29
Abbildung 3-3: Berechnung der aktuellen Anzahl der Patienten mit progredientem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC in Deutschland	37
Abbildung 3-4: Vorausberechnung der Anzahl der Patienten mit progredientem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC in Deutschland für den Zeitraum 2013 - 2018.....	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ATC	Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (Anaplastic Thyroid Cancer)
ATA	American Thyroid Association
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem (Anatomical Therapeutic Chemical Classification)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AXL	Tyrosine Kinase Rezeptor (Synonym für GAS-6-Rezeptor) (Tyrosine-Protein Kinase Receptor)
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
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
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
DGAV	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGO	Deutsche Gesellschaft für Onkologie
DGOP	Deutsche Gesellschaft für onkologische Pharmazie
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EACR	European Association for Cancer Research
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBRT	Externe Strahlentherapie (External Beam Radiation Therapy)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database

EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society of Medical Oncology)
ETA	European Thyroid Association
EU	Europäische Union (European Union)
EU RMP	Risikomanagementplan der EU
EXAM (Studie)	Efficacy of XL (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer (Studie)
FDA	Food and Drug Administration
FLT3	FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3 (Fms-like Tyrosine Kinase-3)
FMS	Name eines Onkogens das vom SM-FeSV transportiert wird
FMTC	Familiäres Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Familial Medullary Thyroid Carcinoma)
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (Follicular Medullary Thyroid Carcinoma)
GAS6-Rezeptor	Growth-arrest-specific gene-6 (Rezeptor) (Synonym für AXL)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GIN	Guidelines International Network
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HGF	Hepatozyten-Wachstumsfaktor
HGFR	Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptorprotein (Synonym für MET) (Hepatocyte Growth Factor-Receptorprotein)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Radiology Review Committee
IU	International Unit (Internationale Einheit)
K. A.	Keine Angabe
KIT	Stammzell-Faktor Rezeptor
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)
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NVL	Nationale Versorgungsleitlinien
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PKV	Private Krankenversicherung
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom (Papillary Thyroid Carcinoma)
RAS	Rat sarcoma
RECIST	Response Evaluierungskriterien in soliden Tumoren (Response evaluation criteria in solid tumors)
RET	Rearranged during Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SOBI GmbH	Swedish Orphan Biovitrum GmbH
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor, Knoten, Metastasen (Tumor, Nodes, Metastases)
UICC	International Union Against Cancer
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VEGFR 2	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Vascular Endothelial Growth Rezeptor 2)
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. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. 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.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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.

Gemäß der Implementing Decision der EU-Kommission vom 21.03.2014 ist Cabozantinib (Cometriq[®]) für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung zugelassen (1, 2). 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, 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. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses 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) (3). Durch die Tatsache, dass die Zulassung von Cabozantinib am 21. März 2014 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens erfolgte, sind die Bestandteile des Beratungsgesprächs zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 5. 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.

Zur Identifikation der für Abschnitt 3.1 relevanten Dokumente wurden die Internetpräsenzen des G-BA, der European Medicines Agency (EMA) sowie die Internetpräsenz des EU-Parlaments für Beschlüsse (EUR-Lex) durchsucht.

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. Sobi GmbH. Fachinformation Cometriq® 20mg Hartkapseln. Stand Mai 2014. 2014.
2. Sobi GmbH. Fachinformation Cometriq® 20mg/80mg Hartkapseln. Stand Mai 2014. 2014.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-085 Cabozantinib zur Behandlung eines progressiven, unresezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden medullären Schilddrüsenkarzinoms. 2013.

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 (Tetraiodthyronin) in den Thyreozyten produziert und gespeichert. Die Schilddrüse gibt fortlaufend diese Hormone ins Blut ab und unterstützt somit die Regulation zahlreicher Körperfunktionen wie den Energiestoffwechsel, das Wachstum und die Regulation der Körpertemperatur. Eine Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) kann zu Hitzewallungen, Schwitzen, Nervosität und Herzrasen führen, eine Unterfunktion (Hypothyreose) zu einem verlangsamten Stoffwechsel, was mit einem allgemeinen Energie- und Kräfteverlust, Müdigkeit oder Übergewicht einhergeht (1). Daneben wird in den parafollikulären Zellen, oder C-Zellen, Calcitonin produziert, welches eine untergeordnete Rolle in dem Kalzium-Stoffwechsel spielt (2).

Epidemiologie der Schilddrüsenkarzinome

Als Schilddrüsenkarzinom bezeichnet man einen bösartigen Tumor der Schilddrüse. Das Schilddrüsenkarzinom gehört mit einem Anteil von <1 % an allen Tumorerkrankungen zu den selteneren Tumoren, stellt jedoch die häufigste maligne Erkrankung des endokrinen Systems (zu dem beispielsweise auch die Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) und die Nebennieren gehören) dar (3, 4). Laut Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) erkrankten im Jahr 2008 in Deutschland über 5.800 Menschen an einem Schilddrüsenkarzinom. Dabei zeigte sich eine deutliche Geschlechtsabhängigkeit: Die Inzidenz war im Bezugsjahr 2008 bei Frauen mit 4.160 Neuerkrankungen (8,6/100.000 Personen) mehr als doppelt so hoch wie bei Männern mit 1.710 Neuerkrankungen (3,5/100.000 Personen). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Frauen bei 52 Jahren und bei Männern bei 56 Jahren (4).

Klassifikation und Stadieneinteilung der Schilddrüsenkarzinome

Zur Klassifikation und Stadieneinteilung der Schilddrüsenkarzinome wird die TNM-Klassifikation (Tumor, Nodes, Metastases) des American Joint Committee on Cancer (AJCC)/International Union Against Cancer (UICC) herangezogen (3, 5, 6).

Die TNM-Klassifikation bietet Kriterien, mit denen die Ausbreitung der Tumorerkrankung und das Streuen der Erkrankung in weitere Körperteile beschrieben werden kann (7):

- T (Tumor): Ausdehnung und Lokation 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 (6) (siehe [Tabelle 3-1](#)):

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation der Schilddrüsenkarzinome

Primärtumor
T0: Kein Hinweis auf einen Primärtumor T1: ≤2 cm, begrenzt auf die Schilddrüse T2: >2 cm bis ≤4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse T3: >4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse oder jeder Tumor mit minimaler Ausbreitung außerhalb der Schilddrüse T4a: invasiver Tumor jeder Größe in subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus oder Nervus laryngeus recurrens T4b: invasiver Tumor in prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder Tumor, der Aorta carotis oder mediastinale Gefäße umschließt
Regionäre Lymphknoten
NX: regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden N0: keine regionären Lymphknotenmetastasen N1: regionäre Lymphknotenmetastasen N1a: Lymphknotenmetastasen zentral, bis (Level VI (prätracheale, paratracheale, und prälaryngeale Lymphknoten) N1b: Lymphknotenmetastasen unilateral, bilateral, contralateral-cervical oder superior mediastinal
Fernmetastasen
MX: Fernmetastasen können nicht beurteilt werden M0: keine Fernmetastasen M1: Fernmetastasen

Quelle: Kloos, 2009 (6).

Mittels dieser Kategorien werden die Stadien des Schilddrüsenkarzinoms wie folgt definiert ([Tabelle 3-2](#)).

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung der Schilddrüsenkarzinome

Schilddrüsenkarzinome			
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1a	M0
Stadium IVA	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	N0, N1	M0
Stadium IVB	T4b	jedes N	M0
Stadium IVB	jedes T	jedes N	M1

Quelle: Kloos, 2009 (6).

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 (8).

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom ist mit etwa 66 % bis 72 % die häufigste Form der Schilddrüsenkarzinome, gefolgt vom follikulären Schilddrüsenkarzinom, mit einer Häufigkeit von etwa 14 % bis 27 % und den anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen mit etwa 4 % und medullären Schilddrüsenkarzinomen mit ca. 3 % bis 5 % (4, 9).

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 (10). 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 (2). Hat sich ein Tumor ausgehend von diesen Zellen entwickelt, wird eine erhöhte Menge an Calcitonin gebildet (4). Steigt bei einem Patienten der Calcitoninspiegel an, ist daraus auf ein Fortschreiten der Erkrankung oder auf das Auftreten von Rezidiven zu schließen. Im Umkehrschluss gelten Patienten, bei denen nach einer Therapie der Calcitoninspiegel unter die Grenze der Nachweisbarkeit sinkt, als geheilt (11). Aus diesem Grund sind ein erhöhter Calcitonin-Wert, wie auch eine Erhöhung der

Karzinoembryonale Antigene (CEA), relevante Tumorindikatoren (12). In den Leitlinien wird daher ein Calcitonin- und CEA-Screening zur Beobachtung des Krankheitsverlaufs empfohlen (3, 6, 13-15). Diese erhöhten Calcitonin-Werte im Serum verursachen bei den Betroffenen körperliche Symptome wie Durchfall, Hitzewallungen und Gewichtsverlust (2).

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

1. Es wird zwischen der sporadisch und der hereditär auftretenden Form des MTC unterschieden.
2. Diesen Formen liegen unterschiedliche Mutationen zugrunde. 65 % der Patienten mit der sporadischen Variante weisen eine somatische Mutation des RET-Rezeptors auf. Bei der hereditären Variante sind Keimbahnmutationen des RET-Rezeptors bei nahezu allen Patienten zu finden (12).
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 (12, 16).
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 (2, 8).

Das hereditäre MTC kann im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) auftreten. Diese tritt als Tumorbildung der hormonproduzierenden Drüsen auf und wird in das (MEN)-Syndrom vom Typ 2 (MEN-2A und MEN-2B) und als familiäres MTC (FMTC) unterteilt (5, 6, 10) (siehe [Abbildung 3-1](#)). 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 (2).

Bei einem sporadischen MTC kommt es zu einer spontanen Ausbildung des Tumors. Ein gesicherter Risikofaktor für die Entstehung eines Schilddrüsenkarzinoms ist eine Bestrahlung, besonders wenn diese in der Kindheit stattgefunden hat (9). MTC vom sporadischen Typ treten meist zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr und einseitig an der Schilddrüse auf (10).

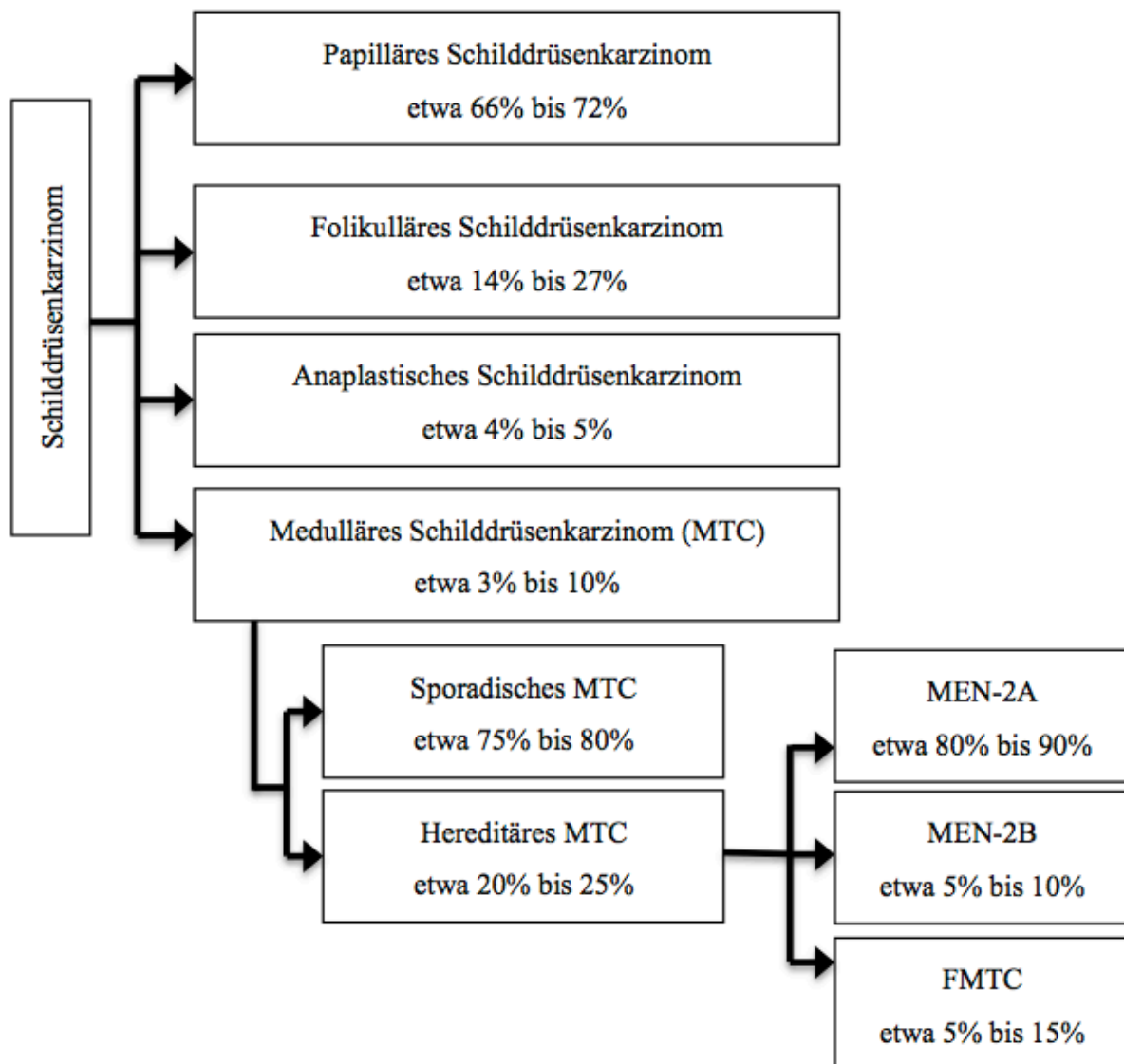


Abbildung 3-1: Schilddrüsenkarzinome und ihre Unterformen

Quelle: nach Reiners 1998, Pacini 2012, Sippel 2008, Cakir 2009, Schmid 2010 und Charité Centrum für chirurgische Medizin 2014 (2, 3, 5, 9, 10, 17)

Abkürzungen: MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, MEN: multiple endokrine Neoplasie, FMTC: familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom.

Entstehung des MTC

Genetische Mutationen, die sporadisch oder hereditär auftreten, können der Entstehung des MTC zugrunde liegen (18). 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 (16). Aktivierende Mutationen in diesem Gen stellen eine Schlüsselrolle bei der Entstehung eines MTC dar (19, 20) und sind mit der Aggressivität des Tumors assoziiert (21). 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 somatische Form gilt (19).

Von den Patienten mit bekanntem Mutationsstatus innerhalb der Zulassungsstudie von Cabozantinib wiesen ca. 79 % eine Mutation des RET-Tyrosinkinase-Rezeptors auf. Die Mutation lag bei ca. 75 % der Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus am Codon 918 (22). Angaben in der Literatur für die Wahrscheinlichkeit einer M918T-Mutation an den Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus liegen zwischen 74 % bis 80 % (12, 23, 24). Die RET-M918T-Mutation ist eine besonders aggressive Form des MTC, die mit einer schlechten Prognose bezüglich Progression und Überleben einhergeht (25).

Die Überexprimierung des VEGF im Zusammenspiel mit den VEGF-Rezeptoren spielt ebenfalls eine Schlüsselrolle bei dem Wachstum von vielen Tumorarten (16). 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 Tumorstadium 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 Überexprimierung die Vaskularisierung (Neubildung/Ausweitung von Blutgefäßen) und das Tumorstadium steigert (26, 27).

MET ist ein Protoonkogen, das für den Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (HGFR/MET) kodiert (16). Der als Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF) bezeichnete Botenstoff wird von Fibroblasten gebildet und kann sich an einem MET-Rezeptor binden. 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) (28). Wird durch eine Mutation am Protoonkogen MET aktiviert, werden Zellwachstum, -neubildung und -migration verstärkt, wodurch das Tumorstadium und die Metastasierung stimuliert werden.

Natürlicher Verlauf und Prognose des MTC

Die Geschwindigkeit und der Grad der Progredienz des medullären Schilddrüsenkarzinoms variiert zwischen den betroffenen Patienten deutlich und ist ein bedeutender Faktor für Prognose und Verlauf der Erkrankung (2).

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 (2, 29). Die meisten Patienten entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine Verdickung im Halsbereich. Mit zunehmender Tumorstadiumgröße 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 (2). 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 (2). 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 (30). Gemäß Angaben des Robert Koch-Instituts weisen Frauen in Deutschland eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 92 %, Männer eine von etwa 86 % (4). Nach Schweregraden unterschieden (TNM-Klassifikation), beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate in den Stadien I, II, III und IV jeweils etwa 100 %, 92,6 %, 70,9 % und 20,7 % (31). 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 (3). 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 35,9 % nach fünf Jahren (32). Hauptgrund für das Auftreten von Rezidiven ist eine unvollständige Entfernung des Primärtumors (3).

RECIST-Kriterien zur Einschätzung des Tumoransprechens

Ob ein MTC als progredient einzustufen ist, kann anhand der response evaluation criteria in solid tumors (RECIST)-Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung solider Tumore bestimmt werden (33, 34).

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 („Ansprechen“), stabil verbleibt („stabil“) oder sich verschlechtert („Progredienz“). Diese Kriterien wurden von einer internationalen Arbeitsgruppe (u. a. Beteiligung durch die Europäische Organisation für Forschung und Behandlung von Krebserkrankungen) im Jahr 2000 publiziert. Gemäß dieser Kriterien wird die Veränderung

der Erkrankung in eine der vier Kategorien komplette oder partielle Remission, stabile Erkrankung oder Progredienz 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 3-3](#) dargestellt (33, 34).

Tabelle 3-3: 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 pathologische Lymphknoten
Partielle Remission	≥ 30 % Reduktion der Summe der Durchmessers 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 Läsion(en)

Quelle: Eisenhauer et al., 2009 und Therasse et al., 2010 (33, 34).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, 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 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) oder
- 3) bereits Fernmetastasen vorliegen (30). (Metastasiertes MTC im Stadium IVb)

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 (3, 6, 13-15). 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:

Therapieziel:

In diesem Stadium liegt das primäre Ziel in der Kuration der Erkrankung. Dies impliziert, dass eine Progression zu verhindern ist (13).

Behandlungsoptionen:

Standardmäßig wird eine Resektion der Schilddrüse (Thyreoidektomie) durchgeführt (13).

2. Lokal fortgeschrittenes MTC im Stadium III/IVa: 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.

Therapieziel:

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 (6).

Behandlungsoptionen:

In diesem Krankheitsstadium werden eine externe Strahlentherapie (external beam radiation therapy, EBRT) sowie die medikamentöse Therapie mit Vandetanib oder Cabozantinib für symptomatische und progressive Erkrankungen empfohlen (3, 6, 13-15). Der Einsatz von

EBRT zur Behandlung eines MTC in diesem Stadium wird in der Leitlinie der American Thyroid Association (ATA) kontrovers ("controversial" (6)) diskutiert.

3. Metastasiertes MTC im Stadium IVb: Bei diesen Patienten liegen Fernmetastasen vor.

Therapieziel:

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 (6).

Behandlungsoptionen:

Liegen Fernmetastasen vor, so ist zunächst die Entscheidung zu treffen, welche Fernmetastasen therapiert werden müssen und welche vorerst beobachtet werden können (6). Grundsätzlich stehen zur Behandlung von Fernmetastasen als Therapieoptionen deren chirurgische Entfernung, die EBRT, zytotoxische Chemotherapien sowie medikamentöse Therapien mit Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Verfügung.

Ogleich die chirurgische Entfernung der Fernmetastasen als Behandlungsoption angeführt wird (3, 6, 13-15), wird die Wirksamkeit als nicht gegeben oder nicht nachweisbar eingestuft (35, 36). Aus den Leitlinien der ATA geht hervor, dass eine Heilung durch chirurgische Resektion von Metastasen extrem ungewöhnlich ist (6). Die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) empfiehlt ein operatives Vorgehen ebenfalls nur nach Abwägung alternativ fokussierter bzw. regionaler oder systemischer Behandlungsmöglichkeiten (13).

Eine EBRT, zu welcher auch die stereotaktische Radiochirurgie zählt, kann ebenfalls zur Behandlung der Metastasen eingesetzt werden. Von der ATA wird die EBRT nur zur Behandlung von Hirn- sowie schmerzhaften Knochenmetastasen, wenn diese nicht resektabel sind, empfohlen (6). Sofern auch eine Strahlentherapie nicht angewendet werden kann oder nicht erfolgreich war, ist auf minimalinvasive perkutane Methoden zurückzugreifen (6). Metastasen an der Lunge und nicht-disseminierte Lebermetastasen sind nur dann zu behandeln, wenn diese mit Atemnot oder Blutungen bzw. Diarrhö oder Schmerzen einhergehen. Bei Symptombefreiheit wird weiterhin ein beobachtendes Vorgehen empfohlen. EBRT ist bei disseminierten Lebermetastasen ausgeschlossen (6).

Zur Therapie lokal fortgeschrittener Metastasen oder Fernmetastasen sind zytotoxische Chemotherapien nicht effektiv, da die Widerstandsfähigkeit von Tumoren des endokrinen Systems gegenüber DNS-verändernder Chemotherapie erhöht ist (37, 38). Durch Chemotherapien konnten unter Verwendung unterschiedlicher Zytostatika und deren Kombinationen Ansprechraten von 0 % bis 22 % erzielt werden, wobei einschränkend anzugeben ist, dass das Ansprechen des Tumors nur teilweise und über einen Zeitraum von wenigen Monaten beobachtet werden konnte (35). Eine zytotoxische Chemotherapie wird daher von der ATA und der European Thyroid Association (ETA) ausschließlich als

Zweitlinientherapie genannt beziehungsweise explizit als Erstlinientherapie ausgeschlossen (6, 14). Die Empfehlung der ATA ist noch weiter eingeschränkt und umfasst ausschließlich Patienten mit rapide fortschreitender Erkrankung, die nicht im Rahmen klinischer Studien behandelt werden können und bei denen andere palliative Therapien ausgeschlossen sind (6, 14). Die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) empfiehlt eine Mono- oder Kombinationschemotherapie bei diffuser Metastasierung (39).

Als medikamentöse Therapien werden die Verabreichung von Vandetanib oder Cabozantinib bei Vorhandensein von Fernmetastasen durch die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfohlen (15). Die ETA empfiehlt allgemeiner die Gabe von RET- und VEGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (14). Gemäß der Leitlinie der European Society of Medical Oncology (ESMO) soll, ebenfalls bei Vorliegen von Metastasen, Vandetanib zur Palliativversorgung eingesetzt werden (3). Wie am Anfang des Abschnitts beschrieben, wird die vollständige Thyreoidektomie als Primärtherapie angewandt. Die weiteren aufgeführten Therapieoptionen werden nur bei Inoperabilität oder bei Vorliegen von Rezidiven in Betracht gezogen (39).

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 (40). Die Formulierung "aggressiv" ist für die Beschreibung der vorhandenen Therapieoptionen von besonderer Bedeutung. Durch diese ist Vandetanib (Caprelsa®) ausschließlich für Patienten mit rapide fortschreitender Verschlechterung des Gesundheitszustandes zugelassen. Diese ist definiert durch eine Verdoppelung des Calcitonin-Spiegels und des karzinoembryonalen Antigens (CEA) innerhalb eines Zeitraums von maximal 24 Monaten. Weiterhin ist Vandetanib bei Patienten mit einem QT-Syndrom kontraindiziert und steht folglich nicht als medikamentöse Therapie zur Verfügung (41).

Auch wenn mit Vandetanib für Patienten mit lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung die Option für eine Chemotherapie besteht, bleibt eine therapeutische Lücke bestehen, die von Cabozantinib geschlossen werden kann.

Cabozantinib deckt den therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet

Cabozantinib ist seit dem 21.03.2014 für Patienten, die an einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC leiden, zugelassen. In der Zulassungsstudie von Cabozantinib wurde genau diese Zielpopulation untersucht, da ein radiologisch dokumentierter Progress Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war. Die Zulassung umfasst auch Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verlängerung der QT-Zeit (42, 43).

Anhand der Leitlinien wird deutlich, dass für Patienten mit einem nicht resektablen MTC in den Tumorstadien III und IV nur eingeschränkte Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Dies ist besonders vor dem Hintergrund problematisch, dass Therapien mit einem TKI nicht bei allen Patienten wirksam sind und aktuell kein TKI außer 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 Fach- und Gebrauchsinformation 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.

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 Progredienz 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 Progredienz 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 der Literaturrecherche für Modul 4 ermittelt worden sind, sowie aus der erneuten Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 5b SGB V für den Wirkstoff Vandetanib (Stand: 13.06.2013) (44) abgeleitet. Für diese Berechnung sind folgende Daten notwendig und werden entsprechend herangezogen bzw. hergeleitet:

- Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms (4)
- Anteil der Patienten mit einem MTC an allen Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom (44)

- Anteil der Patienten mit einem MTC in fortgeschrittenem Tumorstadium an allen Patienten mit einem MTC (45, 46)
- Anteil der Patienten mit einem MTC in fortgeschrittenem Tumorstadium, die innerhalb von 5 bzw. 10 Jahren aufgrund von der Progression der Erkrankung versterben an allen Patienten mit MTC (45, 46)
- 1-Jahres-Sterberate der Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC in fortgeschrittenem Tumorstadium (44)

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 2007-2008" herangezogen (4). Das RKI gibt in diesem Bericht eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Kennzahlen (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Überblick über wichtige epidemiologische Kennzahlen des Schilddrüsenkarzinoms (ICD-10 C73) nach Geschlecht

	2007		2008		Prognose für 2012	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Parameter						
Neuerkrankungen	1.560	3.690	1.710	4.160	1.800	4.300
Rohe Erkrankungsrate ¹	3,9	8,8	4,3	9,9	4,5	10,3
Standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	3,2	7,5	3,5	8,6	3,6	9,0
Medianes Erkrankungsalter	57	53	56	52	K. A.	K. A.
Sterbefälle	274	420	279	429	K. A.	K. A.

	2007		2008		Prognose für 2012	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Rohe Sterberate ¹	0,7	1,0	0,7	1,0	K. A.	K. A.
Standardisierte Sterberate ^{1,2}	0,5	0,5	0,5	0,5	K. A.	K. A.
5-Jahres-Prävalenz	5.500	14.400	5.900	15.600	6.800	18.300
Absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2007-2008) ³			80 (70-90)	88 (80-91)	K. A.	K. A.
Relative 5-Jahres-Überlebensrate (2007-2008) ³			86 (76-96)	92 (84-95)	K. A.	K. A.

Quelle: RKI, 2012 (4). K. A.: Keine Angabe

Anmerkungen: ¹ je 100.000 Personen, ² altersstandardisiert nach Alter Europabevölkerung, ³ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland

Die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms hat, unabhängig von seinen Unterformen, in Deutschland in den letzten 20 Jahren zugenommen (4). Dieser Trend zeigt sich nicht nur für Deutschland, sondern trifft auch auf die weltweite Entwicklung zu (47). 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 (8, 48).

Trotz der weltweit beobachteten Zunahme ist das Schilddrüsenkarzinom insgesamt ein seltenes Leiden mit Anteilen von 0,7 % bei Männern bzw. 1,9 % bei Frauen an allen Krebsneuerkrankungen (4). Gemäß den Daten des Robert Koch Instituts (RKI) erkrankten im Jahr 2008 in Deutschland in absoluten Zahlen insgesamt ca. 5.870 Frauen und Männer neu an einem Schilddrüsenkarzinom.

Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland

Mit einer Inzidenz von 4.160 Neuerkrankungen bei Frauen (standardisierte Erkrankungsrate: 8,6/100.000 Personen) und 1.710 Neuerkrankungen bei Männern (standardisierte Erkrankungsrate: 3,5/100.00 Personen) (siehe Tabelle 3-4) pro Jahr zeigt sich eine deutliche Geschlechtsabhängigkeit (4). Die Angaben zur alters- und geschlechtsspezifischen Erkrankungsrate des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland für den Zeitraum 2007-2008 wurden dem RKI-Bericht entnommen (4) (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Alters- und geschlechtsspezifische Erkrankungsrate des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland 2007-2008 (je 100.000 Personen)

Alter (in Jahren)	Männer	Frauen	Alter (in Jahren)	Männer	Frauen
0–4	0	0	45–49	4,6	12,8
5–9	0	0,1	50–54	6,5	14,3
10–14	0,2	0,2	55–59	7,4	15,2
15–19	0,6	2,4	60–64	8,5	13,8
20–24	0,9	3,4	65–69	7,8	13,9
25–29	1,4	6	70–74	8	13,1
30–34	2,6	9	75–79	7,4	11,2
35–39	3,4	11,9	80–84	8	8,1
40–44	3,9	12,9	85+	5,5	7

Quelle: RKI, 2012 (4).

Die Daten zeigen einen Anstieg bei den Neuerkrankungsraten mit einem Gipfel in den Altersgruppen 55-74 Jahre.

5-Jahres-Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland

Das RKI berichtet eine 5-Jahres-Prävalenz für die Diagnose Schilddrüsenkarzinom für die Jahre 2007 und 2008 mit ca. 19.900 bzw. 21.500 Patienten und prognostiziert für das Jahr 2012 eine 5-Jahres Prävalenz von 25.100 Patienten (siehe [Tabelle 3-4](#)) (4).

Erkrankungs- und Sterberisiko des Schilddrüsenkarzinoms

Das 10-Jahres-Erkrankungsrisiko für Männer und Frauen im Alter von 40 bis 70 Jahren beträgt laut Angaben des RKI <0,1 % bis 0,1 %. Das Risiko, im Laufe des Lebens an einem Schilddrüsenkarzinom zu erkranken, ist bei Frauen mit 0,7 % mehr als doppelt so hoch im Vergleich zu Männern mit 0,3 % (4).

Das Schilddrüsenkarzinom verursachte 0,4 % bzw. 0,2 % der Sterbefälle aller Krebserkrankungen bei Frauen bzw. bei Männern in Deutschland (4). Bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen lag die Sterberate im Jahr 2008 laut RKI bei Frauen und Männern gleichermaßen bei 0,5/100.000 Patienten (siehe [Tabelle 3-4](#)) (4). Insgesamt ist die Sterberate in den letzten 20 Jahren nur leicht, und vor allem bei Frauen, zurückgegangen (4).

Geschätzte aktuelle Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland

Zur Bestimmung der epidemiologischen Daten wird einer Schätzung des RKI zur Inzidenz für 2012 gefolgt, gemäß welcher die Anzahl von Neuerkrankungen bei 6.100 Personen liegt (4).

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 zwischen 1 % und 12 % (2, 3, 8, 10, 17, 46, 49, 50). In der Leitlinie der European Thyroid Association (ETA) wird der Anteil von MTC an allen Schilddrüsenkarzinomen mit 5 % angegeben (14). In einer deutschen Publikation wird eine Spannweite von 1 % bis 3 % angegeben (8). Für die weitere Berechnung wird die Spannweite von 3 % bis 5 % 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. Laut Leitlinie der ATA beträgt der Anteil etwa 4 % und liegt damit genau in der, für dieses Dossier verwendeten, Spannweite (6).

In 2012 wurden 6.100 Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom neu diagnostiziert. 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 3-6: Berechnung der Inzidenz des MTC

	Patientenzahl
Neuerkrankungen Schilddrüsenkarzinom [1]	6.100
Geschätzte Neuerkrankungen MTC (3 % - 5 % am Schilddrüsenkarzinom) [2]	183 - 305

Quelle: [1]: RKI, 2012 (4), [2] = [1] x 3 % bzw. 5 % Schlumberger, 2012 (14) und Schmid, 2010 (8)

Wie in [Tabelle 3-6](#) dargestellt, erkranken jährlich 183 - 305 Patienten neu an einem MTC in Deutschland.

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 (2, 8). 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 3-7](#) werden die Tumorstadien bei Diagnosestellung eines MTC entsprechend der Publikation von Raue et al., 1998 dargestellt (46).

Tabelle 3-7: Verteilung der Tumorstadien bei Diagnosestellung

Tumorstadien	N (%)
Stadium I (Tumor <2 cm, begrenzt auf die Schilddrüse, keine Lymphknoteninvolvierung oder Metastasen)	129 ¹ (12)
Stadium II (Tumor >2-4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse, keine Lymphknoteninvolvierung oder Metastasen)	229 ¹ (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 ¹ (45)
Stadium IV (Mit Lymphknoteninvolvierung und ggf. Metastasen)	62 ¹ (8)

Quelle: Raue, 1998 (46).

¹Für fehlende Prozentpunkte bis jeweils 100 % geht aus der Publikation keine Begründung hervor

Abkürzungen: MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom, MEN: multiple endokrine Neoplasie, FMTC: familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom

Daten aus der Publikation von Raue et al., 1998, dargestellt in [Tabelle 3-7](#), 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 ([46](#)).

Das Tumorregister München berichtete Daten aus den Diagnosejahren 1988 bis 2006 bezogen auf 3,84 Millionen Einwohner (2002) bzw. 4,52 Millionen Einwohner (2007) im epidemiologischen Einzugsgebiet. Diese Daten stammen aus 73 Krankenhäusern, einigen hundert niedergelassenen Ärzten, 23 Gesundheitsämtern und 536 Einwohnermeldeämtern im Stadtgebiet München und den umliegenden Landkreisen. Sowohl die Daten von Raue et al. als auch die Daten des Tumorregister München ([32](#), [45](#), [46](#)) sind hinsichtlich der jeweils verwendeten Erhebungsmethoden dafür geeignet, Aussagen für Deutschland abzuleiten und werden daher für die weitere Berechnung herangezogen. Laut den Daten des Tumorregisters beträgt der Anteil der Patienten in den Stadien III und IV an allen Patienten mit MTC 19 % ([45](#)) und gemäß der Publikation von Raue, 1998 53 % ([45](#), [46](#)). Diese Angaben stellen die Spannweite zur weiteren Berechnung von Prävalenz und Inzidenz dar.

In [Abbildung 3-2](#) wird der Rechenweg zur Quantifizierung der Neuerkrankungen vom progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC dargestellt.

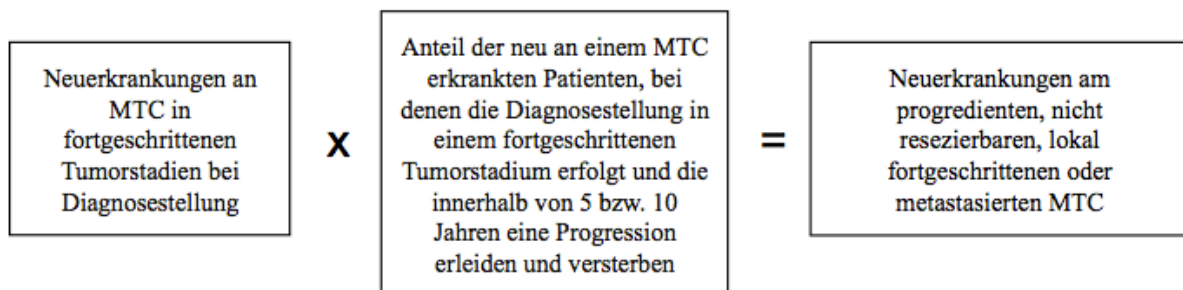


Abbildung 3-2: Rechenweg zur Quantifizierung der Neuerkrankungen vom progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC

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 3-8](#)).

Tabelle 3-8: Berechnung des Anteils der inzidenten Fälle mit MTC im fortgeschrittenen Stadium

	Patientenzahl
Neuerkrankungen Schilddrüsenkarzinoms [1]	6.100
Geschätzte Neuerkrankungen MTC (3 % -5 % am Schilddrüsenkarzinom) [2]	183 - 305
Geschätzte Neuerkrankungen MTC in fortgeschrittenen Tumorstadien (19 % - 53 % am MTC) [3]	35 - 162
Quelle: [1]: RKI-Bericht (4), [2]: siehe Tabelle 3-6, [3] = [2] x 19 % (45) bis [2] x 53 % (46)	

Im Folgenden werden der Anteil der Neuerkrankungen anhand der Daten des Tumorregisters München (aus den Jahren 2008 und 2014) sowie anhand der Daten aus der Publikation von Raue et al. (aus dem Jahr 1998) berechnet.

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 und entsprechend nahezu alle Patienten, die nach 5 bzw. 10 Jahren nicht verstorben sind, auch nach 10 Jahren noch leben (51). Zur Quantifizierung der Patientenzahl werden Daten zur Überlebenswahrscheinlichkeit des Tumorregisters München (aus den Jahren 1998 und 2014) (32, 45) sowie von Raue et al. (aus dem Jahr 1998) (46) 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, 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.

Im Folgenden wird beispielhaft der Rechenweg für den Anteil der Neuerkrankungen des MTC in fortgeschrittenen Tumorstadien bei Diagnosestellung, die durch eine Progression innerhalb von 5 bzw. 10 Jahren versterben, anhand der Daten vom Tumorregister München 2008 detailliert aufgeführt.

[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 19 % an allen Patienten mit MTC. Von diesen entfallen 4 Prozentpunkte auf Patienten in Stadium III sowie 15 Prozentpunkte auf Patienten in Stadium IV. Somit ergibt sich ein Anteil von Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC, die im Stadium III diagnostiziert wurden, von $(4\%/19\%) = 21,1\%$. Nach dem gleichen Schema beträgt der Anteil an Patienten in Stadium IV 78,9 % (siehe [Tabelle 3-9](#)).

Tabelle 3-9: Anteil der Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC, die im Stadium III oder IV diagnostiziert wurden

Stadium	Tumorregister München 1998		Raue et al. 1998	
	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	19 %	100 %	53 %	100 %
davon Stadium III	4 %	21,1 %	45 %	84,9 %
davon Stadium IV	15 %	78,9 %	8 %	15,1 %

[Schritt 2] Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit MTC in Stadium III beträgt 77 %. Somit beträgt die Sterbewahrscheinlichkeit 23 %.

[Schritt 3] Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit MTC in Stadium III beträgt 60 %. Somit beträgt die Sterbewahrscheinlichkeit 40 %.

[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 23 % bis 40 %.

Zwischenergebnis 1: Wird die Spannweite aus Schritt 4 (23 % bis 40 %) mit dem Ergebnis aus Schritt 1 (21,1 %) 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 5 % bis 8 %.

[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 18 % bis 32 %.

[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 kombiniert bei 23 % bzw. 40 %.

Die detaillierten Rechenwege und Ergebnisse für Daten aus dem Tumorregister München 2008, 2014 und Raue et al. 1998 sind [Tabelle 3-10](#) zu entnehmen.

Tabelle 3-10: Anteil der Patienten mit einem nicht-fortgeschrittenen bzw. fortgeschrittenen MTC, die eine Progression und/oder Rückfall nach einer Operation und/oder Strahlentherapie bzw. eine Progression erleiden

Stadium		Tumorregister München 2008, 2014	Raue et al. 1998
<i>Stadium III</i>			
[a]	Anteil der Patienten im Stadium III an allen Patienten mit fortgeschrittenen MTC in %	21,1 %	84,9 %
[b]	5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	77 %	84 %
[c]	10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	60 %	79 %
[d]	Anteil der Patienten mit Progression, die innerhalb von 5 bzw. 10 Jahren nach der Diagnosestellung versterben (Min. - Max. in %)	5 % - 8 %	14 % - 18 %
<i>Stadium IV</i>			
[a]	Anteil der Patienten im Stadium IV an allen Patienten mit fortgeschrittenen MTC in %	78,9 %	15,1 %
[b]	5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	77 %	46 %
[c]	10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit	60 %	46 %
[d]	Anteil der Patienten mit Progression, die innerhalb von 5 bzw. 10 Jahren nach der Diagnosestellung versterben (Min. - Max. in %)	18 % - 32 %	8 % - 8 %
Fortgeschrittenes MTC (Stadium III oder IV)			
[e]	Anteil der Patienten mit Progression, die innerhalb von 5 bzw. 10 Jahren nach der Diagnosestellung versterben (Min. - Max. in %)	23 % - 40 %	22 % - 26 %
[f]		22 % - 40 %	
<p>[a]: siehe Tabelle Tabelle 3-9 [b], [c]: Quelle Tumorregister München, Raue et al. 1998 $[d]_{\min} = [a] \times (1-[b])$, $[d]_{\max} = [a] \times (1-[c])$ $[e]_{\min} = ([d]_{\min, \text{Stadium III, Raue}} + [d]_{\min, \text{Stadium IV, Raue}}; [d]_{\min, \text{Stadium III, Tumorregister}} + [d]_{\min, \text{Stadium IV, Tumorregister}})$ $[e]_{\max} = ([d]_{\max, \text{Stadium III, Raue}} + [d]_{\max, \text{Stadium IV, Raue}}; [d]_{\max, \text{Stadium III, Tumorregister}} + [d]_{\max, \text{Stadium IV, Tumorregister}})$ $[f] = [e]_{\min}; [e]_{\max}$</p>			

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 Tumorregister München 2008, 2014 und Raue et al. 1998 kombiniert, ergibt sich die Spannweite 22 % bis 40 %.

Wird diese Spannweite mit der geschätzten Anzahl von Patienten, die mit einem MTC in fortgeschrittenen Tumorstadien neu diagnostiziert werden (siehe [Tabelle 3-9](#)) multipliziert, lässt sich die geschätzte Anzahl von Neuerkrankungen an einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC in Deutschland ermitteln. Wie [Tabelle 3-11](#) zu entnehmen ist, beträgt diese 8 bis 65 pro Jahr.

Tabelle 3-11: Berechnung der inzidenten Fälle mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC

	Gesamt
Geschätzte Zahl von Patienten mit MTC, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose in fortgeschrittenen Tumorstadien befinden (19% - 53 % am MTC) [1]	35 - 162
Geschätzte Zahl von Patienten mit MTC, die zum Zeitpunkt der Diagnose an einer progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung leiden [2]	8 - 65
[1]: siehe Tabelle 3-9 , [2] = [1] x 22 % bis [1] x 40 %	

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 (44). 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 3-11](#)): 8 - 65 Personen
- Eine 1-Jahres-Sterberate von 10 bis 30 % (44)

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

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

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 18 Patienten ergibt sich, ausgehend

- von der unteren Grenze des Anteils der Patienten mit MTC an den Patienten mit Schilddrüsenkarzinom (3 %),
- von dem minimalen Anteil der Patienten mit MTC in den fortgeschrittenen Stadien an den Patienten mit MTC (19 %) und
- von der maximalen 1-Jahres-Sterberate bei diesen Patienten (30 %)

Die Obergrenze der Anzahl der Patienten in der Indikation von Cabozantinib von 581 Patienten ergibt sich, ausgehend

- von der oberen Grenze des Anteils der Patienten mit MTC bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom (5 %),
- von dem maximalen Anteil der Patienten mit MTC in den fortgeschrittenen Stadien bei Patienten mit MTC (53 %)
- von der minimalen 1-Jahres-Sterberate (10 %)

In [Tabelle 3-12](#) sind die Berechnungen und Ergebnisse für ausgewählte Jahre dargestellt.

Tabelle 3-12: 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	8	8	0,3	11	65	65	0,1	117
2	8	11	0,3	13	65	117	0,1	164
3	8	13	0,3	15	65	164	0,1	206
4	8	15	0,3	16	65	206	0,1	244
5	8	16	0,3	17	65	244	0,1	278
6	8	17	0,3	18	65	278	0,1	309
...
10	8	18	0,3	18	65	384	0,1	404
...
20	8	18	0,3	18	65	516	0,1	523
...
30	8	18	0,3	18	65	562	0,1	564
...
40	8	18	0,3	18	65	577	0,1	578
...
44	8	18	0,3	18	65	581	0,1	581
45	8	18	0,3	18	65	581	0,1	581

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 sechsten Jahr für die Untergrenze und dem 44. Jahr und für die Obergrenze. Eine Spannweite von 18 bis 581 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 18 - 581 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.

Der Rechenweg zur Berechnung der aktuellen Anzahl von Patienten mit progredientem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC in Deutschland und die Ergebnisse dazu sind in [Abbildung 3-3](#) veranschaulicht.

Berechnung der aktuellen Anzahl der Patienten mit progredientem, nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC in Deutschland

Berechnung erfolgt unter Anwendung von:

- i) Anteil MTC am Schilddrüsenkarzinom = 3 % bis 5 %
- ii) Anteil MTC im Stadium III oder IV am MTC = 19 % bis 53 %
- iii) Anteil Patienten mit Progression = 22% bis 40%
- v) Annahme: konstante Überlebenswahrscheinlichkeit und Neuerkrankungsrate über die Zeit; für das erste Jahr: Inzidenz = Prävalenz.

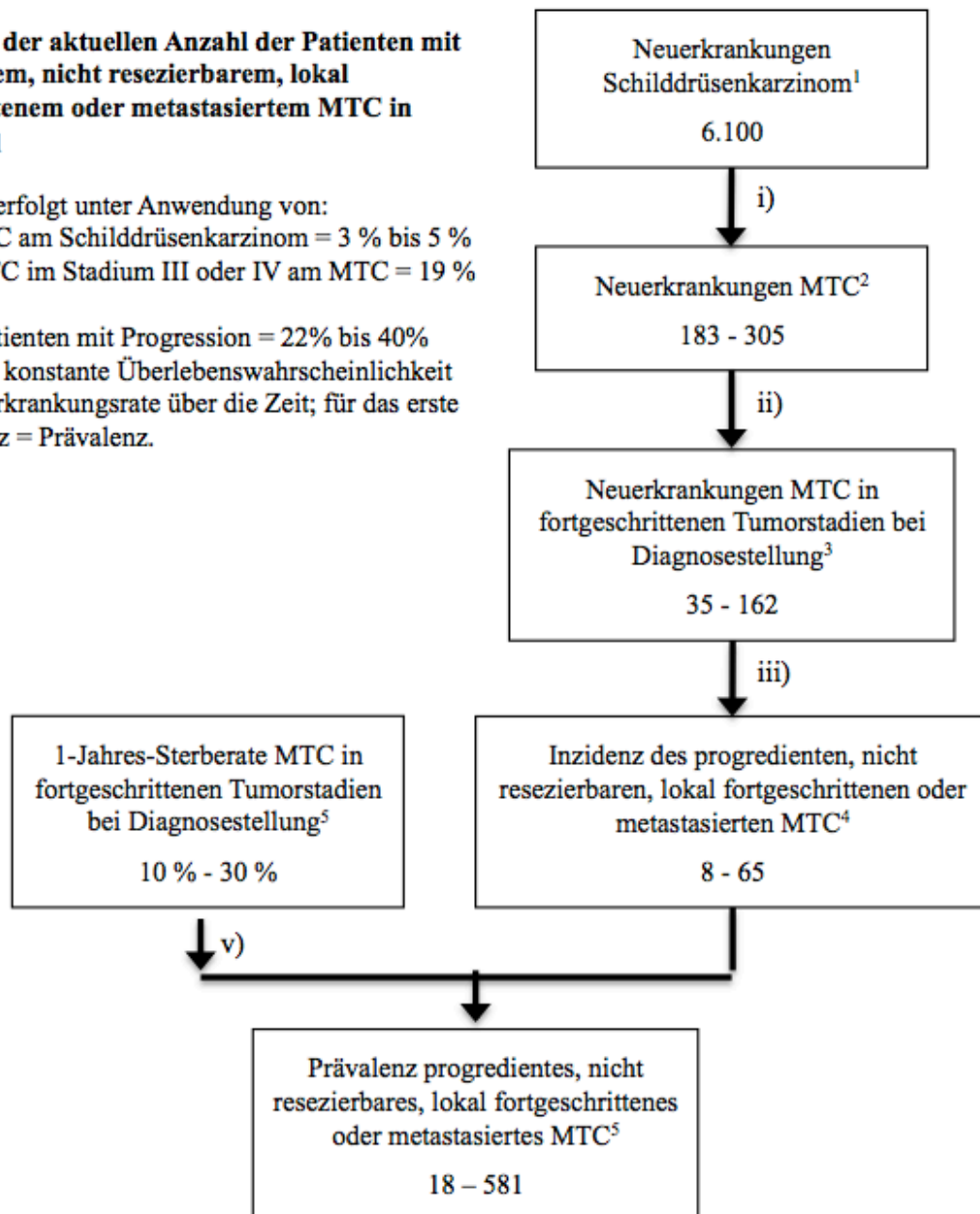


Abbildung 3-3: Berechnung der aktuellen Anzahl der Patienten mit progredientem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC in Deutschland

¹ Quelle: RKI-Bericht 2012. ² Neuerkrankung MTC = Neuerkrankung Schilddrüsenkarzinom x Anteil MTC am Schilddrüsenkarzinom. ³ Neuerkrankungen MTC in fortgeschrittenen Tumorstadien bei Diagnosestellung = Neuerkrankung MTC x Anteil MTC im Stadium III oder IV am MTC. ⁴ Inzidenz des progredienten, nicht

resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC = Neuerkrankungen MTC in progressiven fortgeschrittenen Tumorstadien bei Diagnosestellung. ⁵ Prävalenz progredienten, nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC wird unter Verwendung von Formel $P_{n+1} = P_n + I - (P_n + I) \cdot 1\text{-Jahres-Sterberate}$ berechnet. P_n : Prävalenz im Jahr n , P_{n+1} : Prävalenz im Jahr $n+1$, I : Neuerkrankungsrate, 1-Jahres-Sterberate: siehe Anmerkung Nummer 6 (angenommen konstant über Zeit).

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 Angabe von Quellen.

Gemäß der Vorausberechnung des RKI aus dem Jahr 2007 für das Schilddrüsenkarzinom wird die Inzidenz bis zum Jahr 2012 nur leicht ansteigen (4). So steigt die Zahl der inzidenten Fälle in fünf Jahren (von 2007 bis 2012) von 5.250 auf 6.100 Fälle. Dies entspricht einem jährlichen Anstieg von insgesamt 170 Patienten, bei denen ein Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert wird.

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.

Tabelle 3-13 stellt die geschätzten Unter- und Obergrenzen der Anzahl der jährlich zugenommen Neuerkrankungen mit MTC in fortgeschrittenen Tumorstadien dar.

Tabelle 3-13: Berechnung der Anzahl der zusätzlichen Neuerkrankungen pro Jahr mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC

	Gesamt	Rechenweg/Quelle
Untergrenze der jährlichen Zunahme von Neuerkrankungen an einem Schilddrüsenkarzinom [1]	0	eigene Annahme
Obergrenze der jährlichen Zunahme von Neuerkrankungen an einem Schilddrüsenkarzinom [2]	170	abgeleitet aus RKI-Bericht (4)
Geschätzte Untergrenze der jährlichen Zunahme von Neuerkrankungen an MTC (3 % am Schilddrüsenkarzinom) [3]	0	[1] x 3 % (2, 3, 8, 10, 17, 46, 49)
Geschätzte Obergrenze der jährlichen Zunahme von Neuerkrankungen an MTC (5 % am Schilddrüsenkarzinom) [4]	9	[2] x 5 % (44)
Geschätzte Untergrenze der jährlichen Zunahme von Neuerkrankungen an MTC in fortgeschrittenen Tumorstadien (19 % - 53 % am MTC) [5]	0	[3] x 19 % bis [3] x 53 % (45, 46)

	Gesamt	Rechenweg/Quelle
Geschätzte Obergrenze der jährlichen Zunahme von Neuerkrankungen an MTC in fortgeschrittenen Tumorstadien (19 % - 53 % am MTC) [6]	2-5	[4] x 19 % bis [3] x 53 % (45, 46)
Geschätzte Untergrenze der jährlichen Zunahme von Neuerkrankungen an MTC in progredienten fortgeschrittenen Tumorstadien (22 % - 40 % am MTC in fortgeschrittenen Tumorstadien) [7]	0	[5] x 22 % bis 40 %
Geschätzte Obergrenze der jährlichen Zunahme von Neuerkrankungen an MTC in progredienten fortgeschrittenen Tumorstadien (22 % - 40 % am MTC in fortgeschrittenen Tumorstadien) [8]	0-2	[6] x 22 % bis 40 %
Geschätzte Spannweite der jährlichen Zunahme von Neuerkrankungen an MTC in fortgeschrittenen Tumorstadien	0-2	aus [7] und [8]

Wie [Tabelle 3-13](#) zu entnehmen ist, nimmt die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr um 0 bis 1 zu. Diese Rechnung stimmt mit den Angaben überein, welche in der Literatur zu finden sind, nach denen ebenfalls keine Zunahme der Neuerkrankungen festgestellt werden kann (48). Eine Entwicklung der Inzidenz des MTC lässt sich daher nicht genau abbilden. Es wird daher angenommen, dass jährlich maximal 170 Patienten zusätzlich am Schilddrüsenkarzinom erkranken und dieser maximale Anstieg über die Jahre konstant bleibt.

Zur Berechnung der Untergrenze der Patientenanzahl mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem MTC in den nächsten Jahren wird die Annahme getroffen, dass die Inzidenz über die Jahre konstant bleibt. Dies entspricht einem Anstieg von null zusätzlichen Neuerkrankungen pro Jahr.

Den Vorausberechnungen liegen folgende Daten und Annahmen zugrunde:

- Absolute Anzahl an Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom 2012: 18 bis 581 ([Tabelle 3-12](#))
- Neuerkrankungen für 2012: 8 bis 65 ([Tabelle 3-11](#))
- Konstante jährliche Zunahme an Neuerkrankungen: 0-2 ([Tabelle 3-13](#))
- Konstante 1-Jahres-Sterberate: 10 % bis 30 % (44)

Der Rechenweg wird in [Abbildung 3-4](#) veranschaulicht.

Vorausberechnung der Anzahl der Patienten mit progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC in Deutschland bis 2018

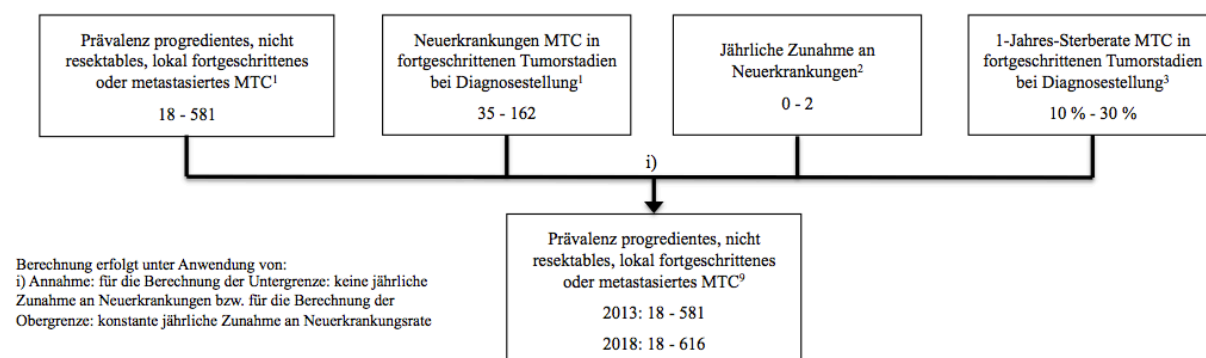


Abbildung 3-4: Vorausberechnung der Anzahl der Patienten mit progredientem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC in Deutschland für den Zeitraum 2013 - 2018

¹ Siehe [Abbildung 3-3](#). ² Abgeleitet aus RKI-Bericht 2012 (4). ³ Quelle: IQWiG-Dossierbewertung für Vandetanib 2013 (44). ⁴ Prävalenz progredientes, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes MTC wird unter Verwendung vom Formel $P_{n+1} = P_n + I - (P_n + I) * 1\text{-Jahres-Sterberate}$ berechnet. P_n : Prävalenz im Jahr n , P_{n+1} : Prävalenz im Jahr $n+1$, I : Neuerkrankungsrate, 1-Jahres-Sterberate: siehe Anmerkung Nummer 3.

In der [Tabelle 3-14](#) wird das Ergebnis der Vorausberechnung dargestellt. Im Jahr 2018 gibt es in Deutschland nach der eigenen Berechnung schätzungsweise 18 bis 616 Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC.

Tabelle 3-14: Vorausberechnung der absoluten Anzahl der Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC von 2012 bis 2018

Jahr (n)	Untere Grenze Inzidenz	Untere Grenze Prävalenz	Obere Grenze 1-Jahres-Sterberate	Untere Grenze Absolute Anzahl der Patienten (P)	Obere Grenze Inzidenz	Obere Grenze Prävalenz	Untere Grenze 1-Jahres-Sterberate	Obere Grenze Absolute Anzahl der Patienten (P)
2012	8	18	0,3	18	65	581	0,1	581
2013	8	18	0,3	18	67	581	0,1	583
2014	8	18	0,3	18	69	583	0,1	587
2015	8	18	0,3	18	71	587	0,1	592
2016	8	18	0,3	18	73	592	0,1	599
2017	8	18	0,3	18	75	599	0,1	607
2018	8	18	0,3	18	77	607	0,1	616

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden *Tabelle 3-15* 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.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Cabozantinib	18 - 581	16 - 503

Begründen Sie die Angaben in *Tabelle 3-15* unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. 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 3-14* 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 2012 69,7 Millionen (52). Laut Angaben des Statistischen Bundesamts war der Bevölkerungsstand für 2012 in Deutschland 80,5 Millionen (53). Der Anteil an GKV-Versicherten an der Bevölkerung Deutschlands betrug hiernach 86,6 %.

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 16 bis 503 Personen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden *Tabelle 3-16* 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 3-16: 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	gering	16 - 503
Keine ZVT	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Begründen Sie die Angaben *Tabelle 3-16* 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 ECOG-PS und nach RET-M918T-Mutationsstatus ein Beleg für einen geringen 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 (16). Die RET-M918T-Mutation ist eine besonders aggressive Form, die mit einer schlechten Prognose einhergeht (25). 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 (22). Hierbei haben 215 von 330 einen bekannten RET-Mutationsstatus und von diesen hatten 126 (ca. 60 %) einen positiven RET-M918T-Mutationsstatus. 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. Gründe für den nicht ermittelbarem RET-Mutationsstatus sind unter Anderem die nicht adäquate Qualität der Proben sowie abweichende Ergebnisse zwischen Blut- und Tumorproben (22). In Verbindung mit den, in Abschnitt 3.2.3 genannten, Daten zu Prävalenz ergeben sich zwischen 10 und 328 Personen mit einem bekannten RET-Mutationsstatus.

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 10 bis 302 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 (24). Bei den restlichen 194 Patienten mit einem bekannten RET-Mutationsstatus wiesen 142 Patienten mit einem sporadischen MTC einen positiven RET-M918T-Mutationsstatus auf (24). 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 (54). 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 (12). Dies entspricht ca. 50 % der Studienpopulation. Somit ergibt sich eine Zielpopulation von 8 bis 252 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. 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.

Zu 3.2.1

Zur Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation wurde eine fokussierte Literaturrecherche im August 2013 durchgeführt. Diese fand in der Literaturdatenbank MEDLINE über Pubmed und im Internet auf relevanten Homepages (zum Beispiel bei dem 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 April 2014 eine systematische 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 systematische Recherche in den internetbasierten Leitliniendatenbanken richtete sich nach den Eingabemöglichkeiten der unterschiedlichen Leitlinienanbieter und Internetseiten.

Folgende Datenbanken wurden berücksichtigt:

Deutsche Leitlinien-Datenbanken

- AWMF (<http://www.awmf.org>)
- Leitlinien.de (<http://www.leitlinien.de>)
- ÄZQ (<http://www.aezq.de>)
- Arztbibliothek (<http://www.arztbibliothek.de>)
- Wissensnetzwerk (<http://www.evidence.de>)
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (<http://www.akdae.de>)
- Bundesärztekammer (<http://www.bundesaerztekammer.de>)
- Nationale Versorgungsleitlinien (NVL) (<http://www.versorgungsleitlinien.de>)

Internationale Leitlinien-Datenbanken

- Guidelines International Network (GIN) (<http://www.g-i-n.net>)
- National Guideline Clearinghouse (<http://www.guideline.gov>)

Fachspezifische Leitlinienanbieter und medizinische Fachgesellschaften

- American Thyroid Association (<http://www.thyroid.org/>)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<http://www.nccn.org/index.asp>)
- European Society for Medical Oncology (ESMO) (<http://www.esmo.org/>)
- Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) (<http://www.krebsgesellschaft.de/>)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (<http://www.dgho.de/gesellschaft>)
- Deutsche Gesellschaft für onkologische Pharmazie (DGOP) (<http://www.dgop.org/>)
- Deutsche Gesellschaft für Onkologie (DGO) (<http://www.dgo-info.de/>)

- Tumorzentrum München (<http://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte.html>)
- The European Association for Cancer Research (EACR) (<http://www.eacr.org/>)
- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (<http://www.eortc.org/>)
- European Thyroid Association (ETA) (<http://www.eurothyroid.com>)

Im Rahmen der Recherche in den Leitliniendatenbanken wurden insgesamt sechs relevante Leitlinien identifiziert (3, 6, 13-15, 39). Details zu der Suchstrategie und den Ergebnissen der Leitlinienrecherche sind in einem separaten Dokument (/Modul5/Dateien_Modul3/AWG_A/Volltexte_3.2/00_Dokumentation_Leitlinienrecherche.pdf) zu finden.

Zu 3.2.2

Zur Beschreibung des therapeutischen Bedarfs wurde eine fokussierte Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE über Pubmed im November 2013 durchgeführt. Ergänzend fand eine Recherche im Internet auf relevanten Homepages, zum Beispiel beim G-BA und IQWiG, statt.

Zu 3.2.3

Zur Identifikation epidemiologischer Daten wurde am 14.04.2014 eine Literaturrecherche durchgeführt. Für die Suche wurden die Datenbanken MEDLINE via Pubmed und die Cochrane Library verwendet. Die verwendete Suchstrategie ist in [Tabelle 3-17](#) dargestellt.

Tabelle 3-17: Suchstrategie zur Ermittlung von epidemiologischen Angaben

Operator	Indikation (AND)	Einschränkung auf genaue Indikation (AND)	Epidemiologie
OR	(medullary thyroid cancer)	progredient	prevalence
OR	mtc	progressive	incidence
OR	schilddrüsenkarzinom	unresectable	epidemiologic
OR	(medulläres schilddrüsenkarzinom)	locally advanced	praevalenz
OR	schilddrüsenerkrankung	metastatic	inzidenz
OR			prävalenz

Zur Selektion dieser Treffer wurden folgende Ausschlusskriterien definiert:

- Publikation nicht in west-europäischer Sprache
- Andere Indikation (anders als progredientes, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Schilddrüsenkarzinom)

- Andere Fragestellung/Untersuchung (nicht Epidemiologie, Prävalenz und/oder Inzidenz)

Es wurde keine relevanten Literaturstellen zur Berechnung der Anzahl der Patienten mit progredientem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC in der Zielpopulation in Deutschland identifiziert.

Des Weiteren wurde eine ergänzende Handrecherche im Internet auf relevanten Homepages, zum Beispiel beim G-BA und IQWiG, durchgeführt. Die detaillierte Suchstrategie der Handrecherche wird in diesem Dossier nicht aufgeführt. Folgende Literaturstellen wurden bei dieser Handrecherche identifiziert und zur Beschreibung der Zielpopulation in Deutschland herangezogen:

- Cakir M, Grossman AB. Medullary thyroid cancer: molecular biology and novel molecular therapies. *Neuroendocrinology*. 2009;90(4):323-48. Epub 2009/05/27.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vandetanib – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. 2013 13.06.2013.
- Raue F. 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 / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*. 1998;383(5):334-6. Epub 1998/12/22.
- Reiners C, Stuschke M. Schilddrüsenkarzinome. *Therapiekonzepte Onkologie*. 1998:476-95.
- Robert Koch Institut. *Krebs in Deutschland 2007-2008*. 2012.
- Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JW. 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2012;1:5-14.
- Schmid KW. Pathogenese, Klassifikation und Histologie von Schilddrüsenkarzinomen. *Onkologie*. 2010;16:644-56.
- Sippel RS, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Current management of medullary thyroid cancer. *The oncologist*. 2008;13(5):539-47. Epub 2008/06/03.

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. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Wie funktioniert die Schilddrüse? <http://www.gesundheitsinformation.de>. 2011.
2. Sippel RS, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Current management of medullary thyroid cancer. *The oncologist*. 2008;13(5):539-47. Epub 2008/06/03.
3. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23 Suppl 7:vii110-9. Epub 2012/11/20.
4. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland 2007-2008. 2012.
5. Schmid KW. Molekularpathologie von Schilddrüsentumoren. *Pathologie*. 2010;31:229-33.
6. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19(6):565-612. Epub 2009/05/28.
7. Krebsinformationsdienst. TNM-System und Staging. 2014; Available from: <http://www.krebsinformationsdienst.de/untersuchung/tnm.php - inhalt5>.
8. Schmid KW. Pathogenese, Klassifikation und Histologie von Schilddrüsenkarzinomen. *Onkologie*. 2010;16:644-56.
9. Charité Centrum für Chirurgische Medizin (CC 8). Schilddrüsenkrebs. 2014; Available from: <http://chi.charite.de/behandlung/krebserkrankungen/schilddruesenkrebs/>.
10. Cakir M, Grossman AB. Medullary thyroid cancer: molecular biology and novel molecular therapies. *Neuroendocrinology*. 2009;90(4):323-48. Epub 2009/05/27.
11. Franc S, Niccoli-Sire P, Cohen R, Bardet S, Maes B, Murat A, et al. Complete surgical lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma. *Clinical endocrinology*. 2001;55(3):403-9. Epub 2001/10/09.
12. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, Schoffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(29):3639-46. Epub 2013/09/05.
13. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV). Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen. AWMF online. 2012:1-75.
14. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JW. 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2012;1:5-14.
15. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, Dilawari RA, Doherty GM, Duh Q-Y, et al. Thyroid Carcinoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2010;8(11):1228-74.
16. Hart h, De Boer. Profile of cabozantinib and ist potential in the treatment of advanced medullary thyreoid cancer. *Onco Targets and Therapy* 2013;6:1-7.

17. Reiners C, Stuschke M. Schilddrüsenkarzinome. *Therapiekonzepte Onkologie*. 1998;476-95.
18. Müller-Tidow C, Krug U, Brunnberg U, Berdel WE, Serve H. Tyrosinkinase als Ziele neuer onkologischer Therapien. 2007; 104(19):[1312-9 pp.]. Available from: <http://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=55619>.
19. Viola D, Cappagli V, Elisei R. Cabozantinib (XL184) for the treatment of locally advanced or metastatic progressive medullary thyroid cancer. *Future Oncol*. 2013;9(8):1083-92. Epub 2013/08/02.
20. Lanzi C, Cassinelli G, Nicolini V, Zunino F. Targeting RET for thyroid cancer therapy. *Biochem Pharmacol*. 2009;77:297-309.
21. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, Cote GJ, Gagel RF, Hoff AO, et al. RET protooncogene: 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*. 2005;15:531-44.
22. European Medicines Agency. Rapporteurs' Day 150 Joint Response Assessment Report - Clinical – Assessment of the responses to the CHMP List of Questions - Cometriq® Cabozantinib - EMEA/H/C/002640. 2013.
23. Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, et al. 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*. 2008;93(3):682-7. Epub 2007/12/13.
24. Wells SA, Jr., Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. 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*. 2012;30(2):134-41. Epub 2011/10/26.
25. Schilling T, Buerck J, Sinn H, Clemens A, Otto H, Hoepfner W, et al. Prognostic value of codon 918 (ATG/ACG) RET protooncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Int J Cancer* 2001;95:62-6.
26. Belletti B, Ferraro P, Arra C, Baldassarre G, Bruni P, Staibano S, et al. Modulation of in vivo growth of thyroid tumor derived cell lines by sense and anti-sense vascular endothelial growth factor gene. *Oncogene*. 1999;18:4860-9.
27. Viglietto G, Maglione D, Rambaldi M, Cerutti J, Romano A, Trapasso F, et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) and downregulation of placenta growth factor (PlGF) associated with malignancy in human thyroid tumors and cell lines. *Endocr Pathol*. 1995;11(1569-1579).
28. Siegmund-Schultze N. MET-Inhibitor mögliche neue Option. *Deutsches Ärzteblatt*. 2013;110(11).
29. Karges W, von Wichert G, Walter S, Innere Medizin I UU. Schilddrüsenkarzinom. 2011 [17.01.2014]; Available from: <http://www.uniklinik-uhl.de/struktur/zentren/cccu/home/fuer-patienten-und-angehoerige/krebsbehandlung/krebs-spezifisch/schilddruesenkarzinom.html> - c23256.
30. Yang L, Shen W, Sakamoto N. 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*. 2013;31(4):468-74. Epub 2012/12/28.
31. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid

- carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'etude des tumeurs a calcitonine. *Clinical endocrinology*. 1998;48(3):265-73. Epub 1998/05/14.
32. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben C73: Schilddrüsenkarzinom - Krankheitsbild. 2014. Available from: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C73_G.pdf.
 33. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47. Epub 2008/12/23.
 34. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. 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*. 2000;92(3):205-16. Epub 2000/02/03.
 35. Santarpia L, Ye L, Gagel RF. Beyond RET: potential therapeutic approaches for advanced and metastatic medullary thyroid carcinoma. *Journal of internal medicine*. 2009;266(1):99-113. Epub 2009/06/16.
 36. Giunti S, Antonelli A, Amorosi A, Santarpia L. Cellular signaling pathway alterations and potential targeted therapies for medullary thyroid carcinoma. *International journal of endocrinology*. 2013;2013:803171. Epub 2013/03/20.
 37. Husain M, Alsever RN, Lock JP, George WF, Katz FH. Failure of medullary carcinoma of the thyroid to respond to doxorubicin therapy. *Hormone research*. 1978;9(1):22-5. Epub 1978/01/01.
 38. Ye L, Santarpia L, Gagel RF. The Evolving Field of Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Endocrine Tumors. *Endocrine Reviews*. 2010;31(4):578-99.
 39. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Maligne Schilddrüsentumoren. 2010.
 40. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Vandetanib. 2014.
 41. European Medicines Agency. Caprelsa: European Public Assessment Report. 2012.
 42. Sobi GmbH. Fachinformation Cometriq® 20mg Hartkapseln. Stand Mai 2014. 2014.
 43. Sobi GmbH. Fachinformation Cometriq® 20mg/80mg Hartkapseln. Stand Mai 2014. 2014.
 44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vandetanib – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. 2013 13.06.2013. Report No.
 45. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C73: Schilddrüsenkarzinom - Krankheitsbild. 2008. Available from: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C73__02_20080319_krank.pdf.
 46. Raue F. 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 / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*. 1998;383(5):334-6. Epub 1998/12/22.
 47. Kapiteijn E, Schneider TC, Morreau H, Gelderblom H, Nortier JW, Smit JW. New treatment modalities in advanced thyroid cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(1):10-8. Epub 2011/04/08.
 48. Fuessel HS. Ist das Schilddrüsenkarzinom wirklich so häufig geworden? *MMW-Fortschritte der Medizin*. 2006;148(25):26.

49. Schlumberger M, Carlomagno F, Baudin E, Bidart JM, Santoro M. New therapeutic approaches to treat medullary thyroid carcinoma. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2008;4(1):22-32. Epub 2007/12/18.
50. Wreesmann VB, Singh B. Clinical impact of molecular analysis on thyroid cancer management. *Surgical oncology clinics of North America*. 2008;17(1):1-35, vii. Epub 2008/01/08.
51. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer*. 2006;107(9):2134-42. Epub 2006/10/05.
52. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2013.
53. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2013.
54. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Vandetanib (Caprelsa®) - Modul 3 A Medulläres Schilddrüsenkarzinom. 2013 07.03.2013. Report No.

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 und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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 3-18* 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 3-18: 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 Tagesdosen	1 Tag
<p><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></p>				

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-18](#) unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in [Tabelle 3-18](#) sind den Fachinformationen von Cabozantinib mit Stand Mai 2014 entnommen (1, 2).

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-19](#) 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 3-18](#)). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: 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 medullären Schilddrüsenkarzinom	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 ergeben sich ein Verbrauch von 365 Tagesdosen und 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 3-20](#) den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch 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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen 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 ist 140 mg. Die Tagesdosis kann bei Unverträglichkeit auf 100 mg bzw. 60 mg reduziert werden.	Jahresdurchschnittsverbrauch: 13 Packungen ¹ mit jeweils 28 Tagesdosen
Keine ZVT	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

¹ Der ungerundete Wert beträgt 365 Tage/28 Tage pro Packung = 13,036 Packungen. Die Abrundung auf 13 Packungen ist nach Einschätzung der Sobi GmbH realistisch, da die Patienten in der Zulassungsstudie (XL184-301) an durchschnittlich 230 Tagen pro Jahr Cabozantinib einnahmen (Zeitraum: September 2008 bis Juni 2011) (3).

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-20](#) 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).

Die Daten zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cabozantinib beruhen auf den Angaben der Fachinformationen. Eine Angabe zur definierten Tagesdosis (Daily Defined Dose, DDD) des Wirkstoffs Cabozantinib des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information lag zum Einreichungsdatum des Dossiers noch nicht vor.

Die Tagesdosis bei der Behandlung mit Cabozantinib beträgt 140 mg gemäß Fachinformation Cometriq[®]. Die Tagesdosis kann auf 100 mg bzw. 60 mg reduziert werden, wenn unerwünschte Ereignisse von Grad ≥ 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 (1, 2), 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 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 (1, 2).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in *Tabelle 3-21* 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.

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Cabozantinib	7.656,66 Euro pro 60 mg-, 100 mg oder 140 mg-Packung mit 28 Tagesdosen (mit jeweils 60 mg, 100 mg oder 140 mg pro Dosis)	7.220,86 Euro pro 60 mg-, 100 mg oder 140 mg-Packung mit 28 Tagesdosen (mit jeweils 60 mg, 100 mg oder 140 mg pro Dosis)
Keine ZVT	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Begründen Sie die Angaben in *Tabelle 3-21* unter Nennung der verwendeten Quellen.

Um die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels zu berechnen, wurde der Herstellerabgabepreis von Cabozantinib herangezogen. Dieser beträgt 6.200,00 Euro pro Packung mit 28 Tagesdosen und gilt für die 60 mg-, 100 mg- sowie 140 mg-Packungen.

Ab dem Jahr 2014 wird ein Herstellerrabatt auf verschreibungspflichtige Arzneimittel von 7 % nach §130a Abs. 1a SGB V (4) und dem Koalitionsvertrag zwischen CDU, CSU und SPD zur 18. Legislaturperiode (5) gewährt. Für das Jahr 2014 gilt ein Apothekenrabatt von

1,80 Euro (6). Darüber hinaus gelten die Regelungen für Großhandelszuschläge nach § 2 Abs. 1 AMPreisV, Apothekenzuschläge sowie die Förderung der Sicherstellung des Notdienstes nach § 3 Abs. 1 AMPreisV (7). Werden die genannten gesetzlichen Rabatte, Zu- und Abschläge angenommen, liegt der Preis für eine Packung Cabozantinib mit 28 Tagesdosen (mit jeweils 60 mg-, 100 mg oder 140 mg) für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) bei 7.220,86 Euro.

In [Tabelle 3-22](#) sind die detaillierten Preise, gesetzliche Zu- und Abschläge sowie der Rechenweg zur Bestimmung des GKV-relevanten Preises für Cabozantinib dargestellt.

Tabelle 3-22: Preise, gesetzliche Ab- und Zuschläge von Cabozantinib

Bezeichnung	Fixer Betrag in Euro / Rechenweg	Betrag in Euro für Packung mit 28 Tagesdosen ¹ (2014)
Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer (ApU, ehemals HAP)	-	6.200,00 €
Großhandelszuschlag (GHZ) fix (0,70 Euro) [§ 2 Abs. 1 AMPreisV]	0,70 Euro	0,70 €
GHZ variable (3,15 % vom ApU (max. 37,80 Euro)) [§ 2 Abs. 1 AMPreisV]	=3,15 % * ApU	37,80 €
Apothekeneinkaufspreis (AEP)	=ApU + GHZ fix + GHZ variable	6.238,50 €
Apothekenzuschlag (APZ) fix (8,35 Euro) [§ 3 Abs. 1 AMPreisV]	8,35 €	8,35 €
Apothekenzuschlag (APZ) variable 3 % vom ApU und Großhandelszuschlag [§ 3 Abs. 1 AMPreisV]	=3 % * (ApU + GHZ fix + GHZ variable)	187,16 €
2014: Förderung der Sicherstellung des Notdienstes [§ 3 Abs. 1 AMPreisV]	0,16 €	0,16 €
Netto Apothekenverkaufspreis (AVP)	=AEP + APZ fix + APZ variable + Förderung	6.434,17 €
Mehrwertsteuer (MwSt.)	=19 % * Netto-AVP	1.222,49 €
Brutto AVP	= Netto-AVP + MwSt	7.656,66 €
Apothekenrabatt (2014) [§130 Abs. 1 S. 1 1. Hs SGB V]	1,80 €	1,80 €
Herstellerrabatt nach §130a [§130a Abs. 1a SGB V]	=7 % * ApU	434,00 €
Kosten für die GKV	=Brutto-AVP - Apothekenabschlag - Herstellerrabatt	7.220,86 €

¹Diese Angaben gelten für 60 mg-, 100 mg- sowie 140 mg-Packung.

AEP: Apothekeneinkaufspreis, AMPreisV: Arzneimittelpreisverordnung, ApU: Abgabepreise pharmazeutischer Unternehmer, APZ: Apothekenzuschlag, AVP: Apothekenverkaufspreis, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GHZ: Großhandelszuschlag, HAP: Herstellerabgabepreis, MwSt: Mehrwertsteuer, SGB V: Soziales Gesetzbuch V.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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 den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden *Tabelle 3-23* 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (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	Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom	Regelmäßige Überwachung der Herzfunktion mittels EKG und Kontrolle der Serumwerte von Calcium, Kalium und Magnesium	1×pro Quartal	4
Keine ZVT	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-23](#) unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im [Abschnitt 3.3.1](#) angegeben) heran.

Gemäß der Fachinformation sollte bei Einnahme von Cabozantinib eine regelmäßige EKG-Untersuchung sowie regelmäßige Untersuchungen der Serumwerte von Calcium, Kalium und Magnesium erfolgen.

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-24](#) an, wie hoch die Kosten der in [Tabelle 3-23](#) 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 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Bestimmung der Parameter Calcium, Kalium und Magnesium	1,90

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-24](#) unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten für EKG und Blutuntersuchung wurden aus der aktuellen Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) (Stand: 1. Quartal 2014) entnommen. Da die EKG-Untersuchung und die Blutentnahme durch Venenpunktion bereits in der Grundpauschale abgegolten sind, werden diese Leistungen nicht als zusätzliche notwendige GKV-Leistungen eingestuft. Der Kostenberechnung der zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen wurden somit folgende Werte zugrunde gelegt:

- Bestimmung der Serumwerte von Calcium 0,25 Euro (EBM-Ziffer 32082)
- Bestimmung der Serumwerte von Kalium 0,25 Euro (EBM-Ziffer 32081) und
- Bestimmung der Serumwerte von Magnesium 1,40 Euro (EBM-Ziffer 32248).

Diese Untersuchungen sollten gemäß Fachinformation von Cabozantinib einmal pro Quartal, also vier Mal im Jahr durchgeführt werden. Die pro Quartal durch die oben genannten Leistungen anfallenden Kosten betragen insgesamt 1,90 Euro. Daraus ergeben sich die Jahrestherapiekosten der zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen für Cabozantinib. Diese betragen 7,60 Euro.

Geben Sie in [Tabelle 3-25](#) an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus [Tabelle 3-23](#) (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), [Tabelle 3-24](#)

(Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), [Tabelle 3-15](#) (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und [Tabelle 3-16](#) (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Cabozantinib	Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden medullären Schilddrüsenkarzinom	Blutuntersuchung inklusive der Bestimmung der Parameter Calcium, Kalium und Magnesium	7,60 €	<u>Zusatzkosten für die GKV-Population:</u> 122 € - 3.823 €
Keine ZVT	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in [Tabelle 3-26](#) 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 die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach [Abschnitt 3.2.3](#), [Tabelle 3-15](#), sowie [Abschnitt 3.2.5](#), [Tabelle 3-16](#)) aus. 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 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Cabozantinib	Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden medullären Schilddrüsenkarzinom	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 €
Keine ZVT	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-15, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

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.

Cabozantinib wird zur Behandlung eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC eingesetzt. Da diese Erkrankung sehr selten ist, handelt es sich um eine sehr kleine Gruppe von Personen, die für eine Behandlung mit Cabozantinib in Frage käme (schätzungsweise ca. 16 bis 503 Personen, die in der GKV versichert sind).

Eine genaue Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile von Cabozantinib liegt nicht vor. Aufgrund der Unsicherheit der im Abschnitt 3.2.3 geschätzten Angaben zu Prävalenz und Inzidenz der Patientenpopulation im dargelegten Anwendungsgebiet ist eine Prognose der Versorgungsanteile schwierig. Die folgende Schätzung ist deswegen mit Vorsicht zu interpretieren.

Versorgungssituation

Seit dem Jahr 2012 ist in Europa der TKI Vandetanib für "die Behandlung von aggressivem und symptomatischem MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung" zugelassen.

Cabozantinib wird ab dem dritten Quartal des Jahres 2014 in die klinische Praxis eingeführt. In der Anlaufphase bis Ende 2014 beträgt der Versorgungsanteil von Cabozantinib laut einer internen Prognose knapp 10 % und wird in den nächsten fünf Jahren auf bis zu ca. 30 % steigen. Mögliche Änderungen der Therapiekosten sind auf Basis dieser Angaben nicht abschätzbar.

Kontraindikationen, Versorgungskontext und Patientenpräferenz

Da es keine Kontraindikationen für Cabozantinib gibt, kann dieser Wirkstoff bei allen Patienten mit dieser Indikation gegeben werden kann.

Aus den Fachinformationen von Cabozantinib geht nicht hervor, ob die Behandlung im ambulanten oder stationären Bereich erforderlich ist. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass bei der Therapie mit Cabozantinib aufgrund der Darreichungsform (Hartkapseln) und des Behandlungsmodus (kontinuierlich, oral, tägliche Einnahme) keine stationäre Aufnahme erforderlich ist.

Anteil der Patienten mit Therapieabbrüchen

Es liegen keine Daten zum Anteil der Patienten mit frühzeitigem Therapieabbruch in der Versorgungsrealität vor. Die Angaben zur Rate der Therapieabbrüche sind der Studie XL184-301 entnommen.

In der klinischen Studie von Cabozantinib (XL184-301) haben 55 % (121 von 219) der Patienten in der Cabozantinib-Gruppe im Verlauf der Studie die Therapie abgebrochen. Bei ca. 27 % (58 von 219) der Patienten basierte die Entscheidung auf der vom Prüfarzt definierten Progression der Erkrankung. Aufgrund von UE, SUE bzw. eigener Entscheidung haben 16 % (35 von 219) bzw. 4 % (9 von 219) der Patienten die Therapie abgebrochen. Weitere Gründe sind eine ärztliche Entscheidung, die nicht mit dem Auftreten eines UE im Zusammenhang steht (bei 2 Patienten (1 %)), der Tod des Patienten (11 Patienten (5 %)) oder eine fehlende Behandlung trotz Randomisierung (bei 5 Patienten (2 %)). Es gab keinen Therapieabbruch aufgrund einer Verletzung des Protokolls oder Lost-to-follow-up (3).

Während der Follow-Up-Periode haben 78 Patienten (36 %) die Studie abgebrochen. Die Gründe dafür sind: Tod des Patienten (bei 62 Patienten (28 %)), Rücknahme der Einwilligung (bei 13 Patienten (6 %)) und Lost-to-follow-up (bei 3 Patienten (1 %)) (3).

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.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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. 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 den Fachinformationen mit Stand von Mai 2014 entnommen.

Angaben zu den medizinischen Leistungen, die ambulant abzurechnen und im EBM-Katalog abzubilden sind, wurden am 21.03.2014 über die zugehörige Internetseite ([http://www.kbv.de/html/arztgruppen_ebm.php - content2398](http://www.kbv.de/html/arztgruppen_ebm.php-content2398)) abgerufen.

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. Sobi GmbH. Fachinformation Cometriq® 20mg Hartkapseln. Stand Mai 2014. 2014.
2. Sobi GmbH. Fachinformation Cometriq® 20mg/80mg Hartkapseln. Stand Mai 2014. 2014.
3. Exelixis Inc. An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 Versus Placebo in Subjects With Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. Clinical Study Report. 2012.
4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - § 130a Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer. 2013. Available from: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_130a.html.
5. Presse- und Informationsamt der Bundesregierung. Deutschlands Zukunft gestalten - Koalitionsvertrag zwischen CDU, CSU und SPD - 18. Legislaturperiode. 2014. Available from: http://www.bundesregierung.de/Content/DE/_Anlagen/2013/2013-12-17-koalitionsvertrag.pdf;jsessionid=15C200042076424BFAF109596B048DD1.s2t1?__blob=publicationFile&v=2.
6. Spitzenverband Bund der Krankenkassen BuDAeV, Berlin,. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013. 2013. Available from: http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf.
7. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). 2013. Available from: <http://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation 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.

Folgende Angaben sind den Fachinformationen entnommen (1, 2):

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung mit Cometriq[®] sollte durch einen Arzt eingeleitet werden, der mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs Erfahrung hat.

Kurz- und langfristige Überwachungsmaßnahmen

In der zulassungsrelevanten klinischen Studie kam es bei 79 % bzw. 72 % der mit Cabozantinib behandelten Patienten zu Dosissenkungen bzw. Dosisunterbrechungen. Bei 41 % der Patienten waren zwei Dosissenkungen erforderlich. Der mediane Zeitraum bis zur ersten Dosissenkung 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).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 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 Dosissenkungen bzw. Dosisunterbrechungen. Bei 41 % der Patienten waren zwei Dosissenkungen erforderlich. Der mediane Zeitraum bis zur ersten Dosissenkung 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).

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 und arterielle Thromboembolien 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 Blutungen 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.

Wundheilungsstörungen

Unter Cabozantinib wurden Wundheilungsstörungen beobachtet. Die Behandlung mit Cabozantinib sollte nach Möglichkeit mindestens 28 Tage vor einem geplanten chirurgischen Eingriff 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 dem Beginn einer Behandlung mit Cabozantinib und regelmäßig während der Cabozantinib-Behandlung

muss der Mund untersucht werden. Die Patienten müssen eine Unterweisung in Mundhygiene erhalten. Bei invasiven zahnärztlichen Eingriffen sollte die Cabozantinib-Behandlung nach Möglichkeit mindestens 28 Tage vor dem geplanten Eingriff ausgesetzt werden. Vorsicht ist bei Patienten geboten, die Arzneimittel erhalten, die mit Kieferosteonekrose assoziiert sind, wie beispielsweise Bisphosphonate. Cabozantinib muss bei Patienten mit Kieferosteonekrose abgesetzt werden.

Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom

Unter Cabozantinib wurden Fälle von palmar-plantarem Erythrodysaesthesia-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.

Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom

Das reversible posteriore Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS), auch bekannt unter der Bezeichnung posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), wurde unter Cabozantinib beobachtet. Die Cabozantinib-Behandlung muss bei Patienten mit RPLS 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).

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.

Protonenpumpenhemmer

Die Wirkung von Protonenpumpenhemmern auf die Resorption von Cabozantinib im Magen-Darm-Trakt wurde bisher nicht ermittelt. Da die Löslichkeit von Cabozantinib pH-abhängig ist, kann die gleichzeitige Anwendung von Cabozantinib mit Protonenpumpenhemmern die Cabozantinib-Exposition beim Patienten herabsetzen. Die gleichzeitige Anwendung mit Präparaten dieser Arzneimittelklasse wird deshalb nicht empfohlen.

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. Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital oder pflanzlichen Präparaten mit Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) zusammen mit Cabozantinib über einen längeren Zeitraum sollte deshalb vermieden werden.

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.

P-Glycoprotein-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.

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, Hypoalbuminurie und Hyperbilirubinämie.

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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Die Nebenwirkungen innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 3-27: Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Cabozantinib

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Abszess (einschließlich viszerale, Haut- und Zahnabszesse), Pneumonie, Follikulitis, Pilzinfektion (einschließlich Haut, Mund und Genitalien)	Aspergillom

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Endokrine Erkrankungen		Hypothyreose	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitabnahme, Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Hyperbilirubinämie, Hypoalbuminurie	Dehydratation	
Psychiatrische Erkrankungen		Angst, Depression, Verwirrtheit	Ungewöhnliche Träume, Delirium
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie, Kopfschmerzen, Schwindel	Periphere Neuropathie, Parästhesien, Ageusie, Tremor	Ataxie, Aufmerksamkeitsstörung, hepatische Enzephalopathie, Bewusstseinsverlust, Sprachstörung, transiente ischämische Attacke, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen	Katarakt, Konjunktivitis
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths		Ohrenscherzen, Tinnitus	Hypakusis
Herzerkrankungen		Vorhofflimmern	Angina pectoris, supraventrikuläre Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Hypotonie, Venenthrombose, Blässe, periphere Durchblutungsstörungen mit Kältegefühl	Arterielle Thrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dysphonie, oropharyngeale Schmerzen	Nicht-GI Fistel (z. B. in der Luftröhre, als Pneumomediastinum, in Trachea und Ösophagus), Lungenembolie, Blutung der Atemwege (einschließlich Lunge, Bronchien und Trachea), Aspirationspneumonie	Atelektasen, Pharynxödem, Pneumonitis
Erkrankungen des GI-Trakts	Diarrhö, Übelkeit, Stomatitis, Obstipation, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Dysphagie, Dyspepsie, Glossodynie	GI Perforation, GI Blutung, Pankreatitis, Hämorrhoiden, Analfissur, Analentzündung, Cheilitis	GI Fistel, Ösophagitis
Leber- und Gallenerkrankungen		Cholelithiasis	

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, farbliche Veränderungen der Haare, Hautausschlag, trockene Haut, Alopezie, Erythem	Hyperkeratose, Akne, Blasen, unnatürliches Haarwachstum, Hautabschälung, Hypopigmentierung der Haut	Hautgeschwür, Telangiektasie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Arthralgie, Muskelkrämpfe	Muskuloskelettaler Brustschmerz, Kieferosteonekrose	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Proteinurie, Dysurie, Hämaturie	Akutes Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Amenorrhö, Vaginalblutung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung, Schleimhautentzündung, Asthenie	Gestörte Wundheilung, Schüttelfrost, Gesichtsoedem	Zyste, Gesichtsschmerzen, lokalisiertes Ödem
Untersuchungen	Gewichtsabnahme, Anstieg der ALT-, AST- und ALP-Serumspiegel, Anstieg des LDH-Spiegels im Blut, Anstieg des TSH-Spiegels im Blut, Lymphopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie	Erhöhung des Creatinin- und Phosphokinase-Spiegels im Blut, Abnahme der Neutrophilenzahl	Verkürzung der aktivierten partiellen Thromboplastin-Zeit, Eosinophilen-Anstieg, Thrombozyten-Anstieg

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei 57 % der Patienten unter Cabozantinib wurde nach Einnahme der ersten Dosis ein Anstieg des Thyreoidea-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. 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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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 Stoffwechsellparameter 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.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

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.

Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Überblick über die Epidemiologie der Krankheit

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (medullary thyroid cancer /MTC) ist eine Erkrankung, bei der sich Krebszellen in der Schilddrüse bilden. MTC entwickelt sich in Schilddrüsenzellen, die man C-Zellen nennt. Diese Zellen sind für die Calcitoninbildung, einem Hormon, das den Calciumspiegel im Blut aufrechterhält, verantwortlich.

Bei folgenden Patienten könnte eine erhöhte Wahrscheinlichkeit bestehen, dass sich bei ihnen MTC entwickelt: bei weiblichen Patienten; bei Patienten unter 65 Jahren; bei Patienten, die in ihrer Krankheitsgeschichte unter einem Kropf (vergrößerte Schilddrüse) gelitten haben; oder bei denen MTC oder Erkrankungen mit den Namen Familiäres MTC oder multiple endokrine Neoplasien des Typs 2A oder 2B aufgetreten sind. Das Durchschnittsalter bei der Diagnose liegt bei etwa 50 Jahren; pro Jahr treten weniger als 2000 neue Fälle in der EU auf. Bei etwa der Hälfte der MTC Patienten hat die Erkrankung bei der Diagnose nur die Schilddrüse befallen und bei ungefähr einem Drittel der Patienten hat sie sich auf das umliegende Gewebe oder die Lymphknoten ausgeweitet. Wenn MTC bereits entfernte Körperteile befallen hat (metastasierte Erkrankung), sind die Behandlungsmöglichkeiten auf Operation, externe Bestrahlung, zielgerichtete Therapie einschließlich des Medikaments

Vandetanib (auch als Tyrosinkinase-Inhibitor bekannt) und Chemotherapie (Behandlung mit anderen Krebsmedikamenten) beschränkt. MTC ist eine lebensbedrohliche Erkrankung. Das durchschnittliche Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit metastasierter Erkrankung liegt bei unter 2 Jahren nach dem chirurgischen Eingriff.

Zusammenfassung des therapeutischen Nutzens

Cabozantinib ist ein Arzneimittel mit eingeschränkter ärztlicher Verschreibung. Es wird zur Behandlung von Patienten mit progredientem MTC, das nicht operativ entfernt werden kann (auch als nicht-resektable Erkrankung bekannt), das lokal fortgeschritten ist oder andere Teile des Körpers angegriffen hat, eingesetzt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cabozantinib wurden in einer globalen, multizentrischen, kontrollierten Studie evaluiert. Die Studie umfasste 330 Patienten mit progredientem, nicht-resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder einmal täglich Cabozantinib 140 mg (219 Patienten) oder Placebo (eine Scheinbehandlung, 111 Patienten) bis zu dem Zeitpunkt, an dem entweder eine Krankheitsprogression oder eine Toxizität auftrat.

Die Ziele der Studie waren es, die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung bei den Patienten zu messen, wie lange die Patienten überlebten, bei wie vielen Patienten der Tumor auf die Behandlung ansprach und wie lange das Ansprechen des Tumors auf die Behandlung anhielt. Die mittlere Zeit bis zu dem Zeitpunkt, an dem sich die Erkrankung verschlimmerte oder die Patienten starben betrug 11,2 Monate bei den Patienten, die mit Cabozantinib behandelt wurden gegenüber 4,0 Monaten bei denjenigen, die das Placebo erhielten, und 47,3 % gegenüber 7,2 % der Patienten, die noch nach einem Jahr lebten und keine Verschlimmerung der Erkrankung zeigten. Ein Ansprechen des Tumors wurde bei 27,9 % der Patienten, die mit Cabozantinib behandelt wurden, gegenüber 0 % der Placebo-Patienten beobachtet. Die mittlere Dauer des Ansprechens des Tumors betrug 14,6 Monate.

Unbekannte Faktoren im Zusammenhang mit dem therapeutischen Nutzen

In der oben beschriebenen Hauptstudie mit Cabozantinib waren fast alle Patienten weißhäutig und die meisten waren unter 65 Jahre alt. Es gibt keine Hinweise, die darauf hindeuten, dass die Ergebnisse bei Patienten anderen ethnischen Ursprungs oder bei älteren Patienten anders wären.

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-28: Wichtige identifizierte Risiken bei der Behandlung mit Cabozantinib

Risiko	Was bekannt ist	Vermeidbarkeit
Perforation des Darms oder des Magens	Bei etwa 3 von 100 Patienten, die Cabozantinib einnehmen kann eine Perforation des Magen-Darm Trakts (ein Riss oder ein Loch, die sich Magen oder im Darm bilden, welches lebensgefährlich sein kann) auftreten. Einige Patienten mit familiärem MTC, können daran erkranken, unabhängig davon, ob	Ja, dies kann durch die Überwachung von Patienten, insbesondere von Risikopatienten, auf frühe Symptome vermieden werden. Solche Symptome können Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung oder Fieber beinhalten. Cabozantinib sollte im Falle einer Perforation des

Risiko	Was bekannt ist	Vermeidbarkeit
	sie Cabozantinib einnehmen oder nicht.	Magen-Darm Trakts abgesetzt werden.
Gastrointestinale Fisteln und nicht-gastrointestinale Fisteln	Bei weniger als 1 von 100 Patienten, die mit Cabozantinib behandelt werden, können sich Fisteln (anormale Verbindungen zwischen Organen) entwickeln, die wenn sie nicht behandelt werden, tödlich sein können. Sie können zu Abszessen und Darmperforationen führen.	Ja, dies kann durch die Überwachung von Patienten, insbesondere von Risikopatienten, auf frühe Symptome vermieden werden. Solche Symptome können Schmerzen im Bauch oder an anderen Stellen (je nachdem wo sich die Fistel befindet), Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Fieber oder Mukositis (Entzündung der Schleimhäute) beinhalten. Cabozantinib sollte beim Auftreten einer Fistel abgesetzt werden.
Intraabdominaler Abszess	Bei etwa 3 von 100 Patienten könnte sich ein Abszess im Bauch bilden. Zu den Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein Abszess gehören Patienten mit Krebs oder Metastasen (ausgebreitet) in dieser Körperregion, Patienten mit Magen-Darm Geschwüren und Patienten mit Fisteln.	Ja, dies kann durch die Überwachung von Patienten, insbesondere von Risikopatienten, auf frühe Symptome vermieden werden. Symptome beinhalten Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung oder Fieber.
Blutgerinnsel (Thromboembolie) in den Arterien oder Venen	Bei etwa 3 von 100 Patienten könnte sich ein ernstes Blutgerinnsel in den Venen oder Arterien bilden. Bei Krebspatienten besteht ein höheres Risiko Blutgerinnsel zu entwickeln, die tödlich verlaufen könnten.	Ja, dies kann durch die Überwachung von Patienten, insbesondere von Risikopatienten, auf frühe Symptome, wie zum Beispiel Schmerzen und Anschwellen der Arme oder Beine, vermieden werden. Zusätzlich können Patienten bei denen ein Risiko auf Blutgerinnsel besteht, mit Antikoagulanzen (Arzneimittel, die Blutgerinnsel verhindern) behandelt werden. Cabozantinib sollte bei Patienten mit schwerwiegenden Ereignissen, die auf Blutgerinnseln in den Arterien zurückzuführen sind, wie zum Beispiel Myokardinfarkt (Herzinfarkt) oder Hirninfarkt (Schlaganfall) abgesetzt werden.
Blutungen	Bei etwa 3 von 100 Patienten könnten ernsthafte oder lebensbedrohliche Blutungen auftreten. Wenn der Tumor andere Organe oder Blutgefäße befällt, besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko.	Ja, dies kann durch die engmaschige Überwachung von Patienten, insbesondere denjenigen, die Antikoagulanzen einnehmen oder bei Risikopatienten, vermieden werden. Blutung sollten, wenn medizinisch indiziert,

Risiko	Was bekannt ist	Vermeidbarkeit
		behandelt werden, um einen schlimmeren Ausgang zu vermeiden. Cabozantinib sollte bei Patienten mit starken Blutungen abgesetzt werden.
Wundheilungsstörungen	Etwa 1 von 100 Patienten, die Cabozantinib einnehmen, könnte unter Wundheilungsstörungen leiden. Wundheilungsstörungen können zu Infektionen, Blutungen, Fisteln oder Abszessen führen.	Ja, dies kann dadurch vermieden werden, dass mit der Einnahme von Cabozantinib nicht innerhalb von 4 Wochen nach einem chirurgischen Eingriff begonnen wird.
Hypertonie (Bluthochdruck)	Etwa 28 von 100 Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom könnten unter der Einnahme von Cabozantinib an Bluthochdruck leiden. Bei Patienten mit unkontrollierter Hypertonie oder bereits bestehender Hypertonie besteht ein höheres Risiko, eine schwere Hypertonie zu entwickeln.	Ja, dies kann durch eine engmaschige Überwachung der Patienten mit bestehender Hypertonie und durch Messung des Blutdrucks bei Patienten, die Cabozantinib einnehmen, vermieden werden. Die Hypertonie sollte wie klinisch angezeigt behandelt werden. Cabozantinib sollte bei Patienten mit maligner Hypertonie oder hypertensiver Krise (sehr starker oder plötzlicher, gefährlicher Anstieg des Blutdrucks) oder bei persistierender unkontrollierter Hypertonie trotz optimaler Behandlung, abgesetzt werden.
Osteonekrose	Etwa 1 von 100 Patienten könnte eine Osteonekrose im Kiefer entwickeln (Absterben von Knochengewebe). Osteonekrose kann durch die Ausbreitung der Krebserkrankung entstehen, oder durch Osteoporose (Schwächung der Knochen), oder anhaltenden Durchblutungsstörungen (Ischämie) der Knochen. Bei Patienten, bei denen sich der Krebs auf die Knochen ausgebreitet hat, und die mit Bisophonaten, Kortikosteroiden, Chemotherapie oder Radiotherapie der Knochen behandelt werden, könnte ein höheres Risiko bestehen daran zu erkranken.	Ja, das Risiko einer schweren Osteonekrose kann durch eine gute Mundhygiene vermieden werden. Eine engmaschige Überwachung nach einer invasiven zahnärztlichen Behandlung kann dabei helfen, die frühen Symptome einer Osteonekrose zu erkennen. Cabozantinib sollte zeitweilig, mindestens 28 Tage vor einem geplanten zahnmedizinischen Eingriff abgesetzt werden. Es sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn eine Osteonekrose auftritt. Osteonekrose sollte medizinisch angemessen behandelt werden, um einen schlechten Krankheitsausgang zu vermeiden.
Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)	Bei weniger als 1 von 100 Patienten könnte sich ein reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS) entwickeln. Dies ist eine ernste Erkrankung, die das Gehirn und das Nervensystem	Nein. Patienten die RPLS entwickeln, sollten die Behandlung mit Cabozantinib abbrechen.

Risiko	Was bekannt ist	Vermeidbarkeit
	beeinträchtigt und zu Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krampfanfällen und Verlust des Sehvermögens führen kann. Zu den Risikofaktoren gehören Hypertonie, eingeschränkte Nierenfunktion und die Anwendung von Immunsuppressiva (Arzneimittel, die die Aktivität des Immunsystems herabsetzen). Aufgrund der Häufigkeit von Hypertonie bei MTC Patienten, könnte diese Patientengruppe einem höheren Risiko ausgesetzt sein	
Durchfall	Etwa 30 unter 100 Patienten können während der Einnahme von Cabozantinib an Durchfall leiden. Durchfall tritt häufig bei MTC Patienten auf, insbesondere bei Patienten mit RET Mutationen oder MEN2A und MEN2B Erkrankung. Störungen im Elektrolythaushalt können entstehen, wenn der Durchfall anhält und/oder stark ist (siehe Abschnitt unten bezüglich Verlängerung des QT Intervalls). Durchfall kann auch Irritationen auslösen und zu Entzündungen des Rektums, Perforationen, Abszessen oder Fisteln führen.	Ja, das Risiko von ernsthaften Konsequenzen kann durch die Behandlung des Durchfalls, sobald er auftritt, herabgesetzt werden.
Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (Hand-Fuss-Syndrom, PPES)	Etwa die Hälfte der Patienten, die Cabozantinib einnehmen, könnten ein PPES entwickeln (Ausschläge und Gefühllosigkeit der Handflächen und Fußsohlen). Bei lediglich 12 von 100 Patienten könnte sich eine schwerere Form von PPES entwickeln. Weibliche Patienten und Patienten, die bereits zuvor einmal an PPES gelitten haben, könnten einem höheren Risiko ausgesetzt sein. Zusätzlich besteht bei Patienten mit weniger Symptomen und Behinderungen, und Patienten, bei denen der Krebs sich auf die Lunge oder Leber ausgebreitet hat, ein höheres Risiko ein PPES zu entwickeln.	Ja, durch ein zeitiges Eingreifen und die Behandlung des PPES wie medizinisch indiziert, können ernstere Ergebnisse vermieden werden.
Proteinurie	Etwa 2 von 100 Patienten die mit Cabozantinib behandelt werden, könnten eine Proteinurie (das Vorhandensein von Proteinen im Urin, ein Anzeichen möglicher Nierenprobleme) entwickeln. Die	Ja, das Risiko kann durch eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion herabgesetzt werden.

Risiko	Was bekannt ist	Vermeidbarkeit
	geschätzte Anzahl von Patienten mit MTC, die eine Proteinurie ohne Behandlung aufweisen ist ähnlich. Risikopatienten sind jene mit familiärem MTC, Patienten mit Phäochromozytom (ein Tumor in den Nebennieren) oder Patienten mit Nierenversagen in der Anamnese.	

Tabelle 3-29: Wichtige potenzielle Risiken bei der Behandlung mit Cabozantinib

Risiko	Was bekannt ist (einschließlich der Begründung warum es als potentielles Risiko betrachtet wird).
Verlängerung des QT Intervalls (veränderte elektrische Aktivität im Herz, die lebensbedrohliche Anomalien des Herzrhythmus verursachen kann).	Cabozantinib (aber keines seiner Metaboliten) verursachte eine leichte jedoch signifikante Unterdrückung einer der Poren in Herzzellen, die die elektrische Aktivität regulieren. Jedoch trat dies nur bei höheren Konzentrationen als bei denen, die zur Behandlung von Patienten eingesetzt werden, auf. In klinischen Studien zeigten einige Patienten eine Verlängerung des QTc-Intervalls, die jedoch nicht klinisch signifikant war. Jedoch wurde eine Verlängerung des QTc Intervalls auch bei Patienten beobachtet, die Cabozantinib nicht einnahmen. Erkrankungen oder Therapien, die zu Störungen im Elektrolythaushalt führen, wie z.B. Durchfall, Erbrechen, der Einsatz von Diuretika (Arzneimittel, die die Urinausscheidung erhöhen) könnten indirekte Risikofaktoren darstellen. Arzneimittel, die das Potential haben die Cabozantinibmenge im Körper zu erhöhen, könnten das Risiko ebenfalls erhöhen.
Nierenversagen	Während der Entwicklung von Cabozantinib wurde über Nierenversagen bei manchen Patienten mit MTC berichtet. Die Fälle von Nierenversagen sind selten und der Zusammenhang mit dem identifizierten Risiko der Proteinurie oder dem zugrundeliegenden krankhaften Prozess ist unklar.
Hepatotoxizität (Leberschäden)	Fälle von Hepatotoxizität sind selten und der Zusammenhang mit Cabozantinib oder dem zugrundeliegenden krankhaften Prozess ist unklar. Hepatotoxizität wurde auch bei anderen Arzneimitteln dieser Klasse berichtet, jedoch wurde keine direkte Hepatotoxizität bei Patienten, die Cabozantinib einnehmen festgestellt.
Dosis-abhängige Toxizität	Potentielles Risiko basiert auf Toxizitätsereignissen während der Entwicklung von Cabozantinib in der MTC Patientengruppe, die der Standard Dosis von 140 mg ausgesetzt wurden. Toxizitätsfälle bei der 140 mg Dosis treten sehr häufig bis häufig auf, ein Zusammenhang mit der 140 mg Dosis oder dem zugrundeliegenden krankhaften Prozess ist jedoch unklar.

Risiko	Was bekannt ist (einschließlich der Begründung warum es als potentielles Risiko betrachtet wird).
Embryotoxizität (Schäden an einem sich entwickelnden, ungeborenen Baby)	Es existieren keine klinischen Daten in Bezug auf Embryotoxizität. Jedoch weisen präklinische Daten darauf hin, dass eine Behandlung der Mutter mit Cabozantinib schwerwiegende Auswirkungen auf den Fötus haben und für das ungeborene Baby tödlich sein könnte. Schwangere Patientinnen sollten Cabozantinib nicht einnehmen. Fruchtbare Patienten sollten eine Schwangerschaft während der Einnahme von Cabozantinib und mindestens 4 Monate nach der letzten Cabozantinibdosis vermeiden und eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Weil es nicht bekannt ist, ob Cabozantinib die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva herabsetzt, sollten sie zur Sicherheit zusammen mit einer weiteren Verhütungsmethode, wie zum Beispiel einer Barrieremethode eingesetzt werden.
Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit	In Tierversuchen resultierte die Gabe von Cabozantinib in einer Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit. Obwohl der Mechanismus/die Mechanismen, die zur Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit führen, unbekannt sind, stimmen diese Beobachtungen mit dem Wirkmechanismus von Cabozantinib überein.
Medikationsfehler	Das potentielle Risiko stützt sich auf dem Eintreten von Medikationsfehlern während klinischer Studien in der Entwicklung von Cabozantinib. Von 5 Fällen von Medikationsfehlern bei 4 Patienten wurden aus klinischen Studien berichtet, bei denen Cabozantinib in Flaschen abgegeben wurde. Diese Berichte enthielten 2 Fälle, bei denen die falsche Dosis eingenommen wurde nachdem der Verordner die Dosis herabgesetzt hatte; 1 Fall bei dem 2 Dosen am gleichen Tag eingenommen wurden und 1 Fall, bei dem Cabozantinib nicht richtig abgegeben wurde.
Arzneimittelwechselwirkungen	Cabozantinib wird im Körper durch ein Enzym namens CYP3A4 gespalten. Wird Cabozantinib zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben, die den Wirkmechanismus von CYP3A4 (starke CYP3A4-Inhibitoren) herabsetzen, kann es zu einem erhöhten Cabozantinibspiegel im Blut. Deshalb muss bei der gleichzeitigen Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren vorsichtig vorgegangen werden. Ähnlich verhält es sich bei der gleichzeitigen Gabe von Cabozantinib und Arzneimitteln, die den Wirkmechanismus von CYP3A4 stark erhöhen. Dies kann zu einem verringerten Cabozantinibspiegel im Blut führen und sollte ebenfalls vermieden werden. Die Auswirkung von Cabozantinib auf hormonelle Kontrazeptiva wurde nicht untersucht. Da die kontrazeptive Wirkung nicht garantiert werden kann, wird empfohlen, eine zusätzliche Verhütungsmethode anzuwenden, wie zum Beispiel eine Barrieremethode.
Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln	Wird Cabozantinib zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen, kann dies zu einem erhöhten Cabozantinibspiegel im Blut führen. Aus diesem Grund wird empfohlen, Cabozantinib auf leerem Magen einzunehmen – mindestens 2 Stunden vor der Einnahme und 1 Stunde nach der Einnahme von Cabozantinib sollte nichts gegessen werden.

Zusammenfassung der Risikominimierungsmaßnahmen geordnet nach Sicherheitsbedenken

Für alle Arzneimittel gibt es eine Fachinformation (SmPC), die Ärzten, Apothekern und anderen Beschäftigten im Gesundheitswesen Informationen zur Anwendung des Arzneimittels, Risiken und Empfehlungen, wie diese Risiken minimiert werden können, zu Verfügung stellt. Eine gekürzte Version dieses Dokuments wird als Packungsbeilage zu Verfügung gestellt. Die in diesem Dokument aufgelisteten Maßnahmen sind als Routine-Risikominimierungsmaßnahmen bekannt.

Die Fachinformation und Packungsbeilage für Cometriq befinden sich auf der EPAR Seite von Cometriq.

Für dieses Arzneimittel gibt es keine zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen.

Diese Zusammenfassung wurde zuletzt im Januar 2014 aktualisiert.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

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 sind keine weiteren Anforderungen bekannt.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

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 (1, 2), dem EPAR - Zusammenfassung der Produktcharakteristika von Cabozantinib (3) und der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (4) 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. Sobi GmbH. Fachinformation Cometriq® 20mg Hartkapseln. Stand Mai 2014. 2014.
2. Sobi GmbH. Fachinformation Cometriq® 20mg/80mg Hartkapseln. Stand Mai 2014. 2014.
3. European Medicines Agency. Cometriq: European Public Assessment Report. 2014.
4. European Medicines Agency. Summary of the risk management plan (RMP) for Cometriq (cabozantinib) - EMA/13485/2014. 2014.