

IQWiG-Berichte – Nr. 249

**Cabozantinib –  
Bewertung gemäß  
§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: G14-07  
Version: 1.0  
Stand: 14.10.2014

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Cabozantinib – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

22.07.2014

**Interne Auftragsnummer:**

G14-07

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Richard Dengler, Schwerpunktpraxis und Tagesklinik für Onkologie und Hämatologie, Regensburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Andreas Gerber-Grote
- Ulrike Lampert

**Schlagwörter:** Cabozantinib, Schilddrüsentumoren, Nutzenbewertung

**Keywords:** Cabozantinib, Thyroid Neoplasms, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Kosten der Therapie</b> .....	<b>4</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>4</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	4
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>7</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	7
3.2.2 Verbrauch .....	7
3.2.3 Kosten.....	7
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	7
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	7
3.2.6 Versorgungsanteile .....	8
<b>3.3 Konsequenzen für die Bewertung</b> .....	<b>8</b>
<b>4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>9</b>
<b>5 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>10</b>
<b>5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet</b> .....	<b>10</b>
<b>5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>10</b>
<b>5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>10</b>
<b>5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</b> .....	<b>10</b>
<b>5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>11</b>
<b>6 Literatur</b> .....	<b>12</b>
<b>Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)</b> .....	<b>14</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Cabozantinib .....	8
Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	10
Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient.....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MTC	medullary thyroid carcinoma (medulläres Schilddrüsenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QT-Syndrom	Long-QT-Syndrom
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

Cabozantinib ist ein Medikament zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms (medullary thyroid carcinoma, MTC) bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung und damit ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>2</sup> ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb von 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

zu bewerten.

### 1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Dossierbewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die vorliegende Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber stand der/die Berater/-in im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen zur Verfügung. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind [1].

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

---

<sup>2</sup> Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

## **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

## **2 Nutzenbewertung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Nutzenbewertung an dieser Stelle.

### **3 Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU beschreibt das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) umfassend.

Cabozantinib ist laut Fachinformation [2] zur Behandlung des MTC bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung indiziert.

##### **3.1.2 GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Der pU leitet die Zielpopulation in mehreren Schritten her, die sich weitgehend an der Herleitung der Zielpopulation in den Dossiers A13-09 [3] und A12-09 [4] zu Vandetanib mit ähnlichem Anwendungsgebiet orientieren. Da Daten zur Prävalenz des MTC fehlen, wird zunächst in den Schritten 1 bis 4 die jährliche Zahl von neu erkrankten Personen mit MTC errechnet, die an einer progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung leiden. Im Schritt 5 wird auf Basis der 1-Jahres-Sterberate die Gesamtzahl an Patienten für das Jahr 2014 geschätzt. Abschließend wird der Anteil unter den GKV-Versicherten bestimmt.

- 1) Zunächst wird die Anzahl von Patienten mit neu diagnostiziertem Schilddrüsenkarzinom mit 6100 pro Jahr aus der Projektion des Robert Koch-Instituts (RKI) für das Jahr 2012 übernommen [5].
- 2) Der Anteil an Patienten mit MTC wird auf Basis der europäischen (Schlumberger et al. 2012) [6] und der US-amerikanischen Leitlinie (Kloos et al. 2009) [7] mit 3 bis 5 % angesetzt. Damit ergeben sich 183 bis 305 Patienten pro Jahr.
- 3) Davon wird der Anteil der Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC bestimmt. Der pU setzt dies mit den Tumorstadien III und IV bei Diagnosestellung um. Grundlage sind die Publikationen von Raue et al. (1998) [8], wonach 53 % der neu diagnostizierten Patienten in den genannten Tumorstadien sind (davon 84,9 % im Stadium III und 15,1 % im Stadium IV), und des Tumorregisters München zu den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2006 [9]. Der pU liest aus letztgenannter Auswertung, dass sich 19 % der neu diagnostizierten Patienten in den genannten Tumorstadien befinden (davon 21,1 % im Stadium III und 78,9 % im Stadium IV). Daraus errechnen sich 35 bis 162 neue Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC per annum.

- 4) Nunmehr wird die Teilpopulation aus Schritt 3 bestimmt, für die das Attribut „progredient“ aus der Fachinformation zutrifft. Der pU operationalisiert das Attribut „progredient“ folgendermaßen: „... dass Patienten, die eine Progression erleiden, innerhalb von 5 bis 10 Jahren versterben.“ (Modul 3, S. 30) Auf Basis von Auswertungen des Tumorregisters München [9,10] ergibt sich laut pU, dass im Tumorstadium III nach 5 Jahren noch 77 % und nach 10 Jahren noch 60 % leben. Auf Basis von Raue et al. (1998) [8] ergibt sich laut pU, dass im Tumorstadium III nach 5 Jahren noch 84 % und nach 10 Jahren noch 79 % leben. Für das Tumorstadium IV ist das Bild heterogener: Nach Raue et al. (1998) [8] sind es zu beiden Zeitpunkten 46 %. In den Auswertungen des Münchener Tumorregisters [9,10] sind es dieselben Werte wie für das Tumorstadium III (77 bzw. 60 %), da die Gruppen zusammen ausgewertet wurden. Daraus errechnet der pU einen Anteil der Patienten mit dem Attribut „progredient“ in Höhe von 22 bis 40 %. Es resultiert eine Zahl von 8 bis 65 Patienten per annum, die neu an einer progredienten Form des nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC leiden.
- 5) Um von der Inzidenz auf die Prävalenz zu kommen, verknüpft der pU die Anzahl der jährlichen neuen Fälle aus Schritt d mit einer 1-Jahres-Sterberate von 10 bis 30 % aus einer Delphi-Befragung an, die im Dossier A13-09 zu Vandetanib herangezogen wurde [3]. Dabei liegt u. a. die Annahme zugrunde, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit zeitlich konstant verläuft. Daraus ergeben sich laut pU 18 bis 581 Patienten, die derzeit am progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC leiden.
- 6) Der Anteil der GKV-Patienten (86,6 % laut pU) in der Zielpopulation beträgt damit 16 bis 503 Patienten.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Auch wenn sich die Begriffe in den Fachinformationen von Vandetanib [11] und Cabozantinib [2] unterscheiden, mit denen die „nicht resektable, lokal fortgeschrittene oder metastasierte“ Form des MTC näher charakterisiert wird, liegt wohl eine unterschiedliche sprachliche Fassung desselben Sachverhalts vor, sodass die Anlehnung an die Herleitung der Patientenpopulation an das Vorgehen in den Dossiers A12-09 [4] und A13-09 [3] nachvollziehbar ist. Da der pU des aktuell zu bewertenden Arzneimittels aber zu einer deutlich niedrigeren Patientenzahl kommt als für Vandetanib, wird dies im Folgenden bewertet.

Beim Schritt 2, der Bemessung des Anteils der Patienten mit MTC an allen Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen, wird im vorliegenden Dossier eine Spanne von 3 bis 5 %, bei Vandetanib von 3 bis 10 % angegeben. Der Wert von 5 % stammt aus der europäischen Leitlinie, nämlich Schlumberger et al. (2012) [6]. Dort wird allerdings nur weiter verwiesen auf 2 Publikationen als Beleg für diese Zahl, nämlich die US-amerikanische Leitlinie (Kloos et al. 2009) [7] und Schlumberger et al. (2008) [12] zum Management des MTC. Damit wäre zunächst kein Beleg für den Wert von 5 % aus primär epidemiologischen Studien gegeben. Kloos et al. (2009) [7] bezieht sich wiederum auf eine Auswertung [13] aus den USA, in der

zwischen 1985 und 1995 ca. 54 000 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom einbezogen wurden. Danach liegt der Anteil des MTC an allen Schilddrüsenkarzinomen bei 4 %.

Damit bleibt noch die Frage, ob die Obergrenze von 10 % gelten muss, die im Dossier Vandetanib A13-09 mit Verweis auf Reiners et al. (2008) [14] angegeben wurde. Wenn man Papers nachgeht, die dann aufeinander verweisen, landet man bei Raue et al. (1994) [15], die 4 bis 12 % als Anteil des MTC unter allen Schilddrüsenkarzinomen angeben. Sie verweisen aber auf Publikationen aus den USA, nämlich Chong et al. (1975) [16] und Saad et al. (1984) [17], die jeweils Patienten mit MTC aus den Jahren 1926 bis 1973 bzw. 1943 bis 1983 an einzelnen Einrichtungen ausgewertet haben.

Da die bei weitem umfangreichste und jüngste Publikation von Hundahl et al. (1998) [13] 4 % ausweist, wird dem pU mit der Spanne von 3 bis 5 % gefolgt. Damit ergibt sich in diesem Schritt eine deutliche Abweichung nach unten gegenüber der Bewertung von Vandetanib.

In der Publikation des Tumorregisters München, die für Schritt 3 herangezogen wird, werden nicht die Tumorstadien I bis IV angegeben, sondern es geht um die Einteilung der Primärtumoren nach Ausdehnung in T1 bis T4. Dies wurde auch schon in der Bewertung von Vandetanib [18] kritisch angemerkt. Die Untergrenze von 19 % für die Neuerkrankung am MTC im fortgeschrittenen Tumorstadium ist daher auf Basis der wissenschaftlichen Literatur nicht haltbar.

Bei der Auswertung des Überlebens in Schritt 4 liegt dieselbe Verwechslung von Tumorstadien und Einteilung nach T-Stadien vor. Auch hier beziehen sich die Daten des Münchener Tumorregisters „nur“ auf die Ausdehnung des Tumors T3 und T4. Da aber auch Patienten mit einer Ausdehnung T2 oder T1 Metastasen haben können, kann hierauf keine Auswertung basieren.

Es ergibt sich damit, dass die Untergrenze des pU in diesem Dossier zu niedrig gewählt ist. Aus den vom pU im vorliegenden Dossier präsentierten Daten lässt sich eine höhere Untergrenze nicht berechnen. Die Obergrenze ist unter der Annahme, dass 3 bis 5 % der Schilddrüsenkarzinome dem Typ des MTC zuzuordnen sind, nachvollziehbar und plausibel. Näherungsweise kann aber für die Untergrenze der untere Wert aus der Dossierbewertung von Vandetanib [19] herangezogen werden, sodass sich aus Sicht des Instituts eine Spanne von 64 bis 503 Patienten in der Zielpopulation unter den GKV-Versicherten ergibt.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten**

Der pU legt die Entwicklung bzw. Projektion der Inzidenz des MTC des RKI zugrunde. Er geht davon aus, dass die Inzidenz konstant bleibt.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Der pU stellt die laut Fachinformation dauerhafte Gabe von Cabozantinib korrekt dar.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Tagesdosis beträgt 140 mg und muss auf 1 Tablette zu 80 mg und 3 Tabletten zu 20 mg aufgeteilt werden.

#### **3.2.3 Kosten**

Der pU hat 3 Packungen zum gleichen Preis mit je 28 unterschiedlichen Tagesdosen (60 mg als 3-mal 20 mg, 100 mg als 80 mg + 20 mg und 140 mg als 80 mg + 3-mal 20 mg) auf den Markt gebracht.

Das zu bewertende Arzneimittel wurde erst nach Einreichung des Dossiers am 01.08.2014 in der Lauer-Taxe gelistet. Die Angaben entsprechen den vom pU im Dossier dargestellten Preisen und Rabatten nach § 130 Abs. 1 Satz 1 SGB V und § 130a Abs. 1a SGB V. Damit liegen der Apothekenverkaufspreis der Packung Cometriq 20 / 80 mg 100 mg / Tag Dos. für 28 Tage Hartkapseln bei 7656,66 € und die Kosten für die GKV bei 7220,86 €

#### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU liest aus der Fachinformation [2] die regelmäßige Überwachung wegen des Auftretens eines QT-Syndroms „mittels EKG und Elektrolytuntersuchungen“. An der entsprechenden Stelle wird nur davon gesprochen, dass dies zu erwägen sei. Damit ist weiterhin unklar, welche Frequenz dieser Untersuchungen abzuleiten ist – laut pU empfehle die Fachinformation einmal im Quartal. Darüber hinaus wird aber in der Fachinformation betont, dass die „meisten Ereignisse zu einem frühen Zeitpunkt im Behandlungsverlauf auftreten können“. Allerdings ergibt sich in der Fachinformation keine eindeutige Umsetzung daraus, sodass unklar bleibt, ob Kontrollen nicht engmaschiger bzw. früher durchgeführt werden sollten. Angesichts dieses Interpretationsspielraums sind die Angaben des pU nachvollziehbar und im Grunde plausibel.

#### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Anders als im Dossier, wo überschlägig 13 Packungen angesetzt werden, führt die tagesgenaue Abrechnung bei dauerhafter Gabe zu etwas mehr als 13 Packungen und damit um 258 € höheren Jahrestherapiekosten.

Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für Cabozantinib

Wirkstoff- gruppe	Bezeichnung der Patienten- gruppe	gemäß Modul 3 (pU)		gemäß IQWiG	
		Jahrestherapie- kosten pro Patient in €	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in € (16 bis 503 Patienten)	Jahrestherapie- kosten pro Patient in €	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in € (64 bis 503 Patienten)
Cabo- zantinib	erwachsene Patienten mit medullärem Schilddrüsen- karzinom mit progredienter, nicht resektab- ler, lokal fort- geschrittener oder metasta- sierter Erkrankung	93 879	1 502 061 bis 47 221 027	94 137	6 024 768 bis 47 350 911

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass Cabozantinib in den nächsten 5 Jahren bis zu 30 % der Patienten in der Zielpopulation verschrieben wird.

### 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Nach Prüfung der vom pU vorgelegten Quellen wird für die Zielpopulation eine deutlich niedrigere Obergrenze als in den bisherigen Dossierbewertungen zu demselben Indikationsgebiet angenommen. Aufgrund der zum Teil nicht nachvollziehbaren Daten, die zur Bestimmung der Untergrenze herangezogen wurden, wird Letztere aus den vorangegangenen Dossierbewertungen übernommen.

#### **4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten. Aus diesem Grund entfällt das Kapitel Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers an dieser Stelle.

## 5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 5.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Cabozantinib ist ein Medikament zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

### 5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

### 5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Cabozantinib	erwachsene Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	16–503 <sup>a</sup>	Aufgrund der unklaren Datenlage, was die Untergrenze angeht, wird eine Spanne von 64 bis 503 <sup>b</sup> Patienten in der Zielpopulation angenommen.
a: Angabe des pU b: Angabe des Instituts GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

### 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Cabozantinib	erwachsene Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	93 879 <sup>a</sup>	Da die Therapie kontinuierlich gegeben wird, ergibt sich bei 365 Tagen die etwas höhere Summe von 94 137 €
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

### **5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Der G-BA beauftragt das IQWiG nur damit, die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten.

## 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 08.05.2014 [Zugriff: 12.05.2014]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO\\_2014-03-20.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO_2014-03-20.pdf).
2. Sobi. Cometriq 20mg/80mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 05.2014 [Zugriff: 01.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. AstraZeneca. Vandetanib (Caprelsa): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; medulläres Schilddrüsenkarzinom; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 07.03.2013 [Zugriff: 30.09.2014]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-242/2013-03-07\\_Modul3A\\_Vandetanib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-242/2013-03-07_Modul3A_Vandetanib.pdf).
4. AstraZeneca. Vandetanib (Caprelsa): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; medulläres Schilddrüsenkarzinom; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 14.03.2012 [Zugriff: 30.09.2014]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-115/2012-03-14\\_Modul3A\\_Vandetanib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-115/2012-03-14_Modul3A_Vandetanib.pdf).
5. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2007-2008. Berlin: RKI; 2012. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?__blob=publicationFile).
6. 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(1): 5-14.
7. 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 2009; 19(6): 565-612.
8. Raue F. German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry. Langenbecks Arch Surg 1998; 383(5): 334-336.
9. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen; C73: Schilddrüsenkarzinom; Krankheitsbild [online]. 19.03.2008 [Zugriff: 02.10.2014]. URL: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C73\\_02\\_20080319\\_krank.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C73_02_20080319_krank.pdf).
10. Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben; C73: Schilddrüsenkarzinom [online]. 25.03.2014 [Zugriff: 02.10.2014]. URL: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv\\_C73\\_G.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C73_G.pdf).
11. AstraZeneca. Caprelsa 100 mg/300 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2012 [Zugriff: 06.05.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

12. Schlumberger M, Carlomagno F, Baudin E, Bidart JM, Santoro M. New therapeutic approaches to treat medullary thyroid carcinoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4(1): 22-32.
13. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 1998; 83(12): 2638-2648.
14. Reiners C, Dietlein M, Luster M. Struma maligna: Schilddrüsenkarzinome. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133(43): 2215-2228.
15. Raue F, Frank-Raue K, Grauer A. Multiple endocrine neoplasia type 2: clinical features and screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23(1): 137-156.
16. Chong GC, Beahrs OH, Sizemore GW, Woolner LH. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer* 1975; 35(3): 695-704.
17. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, Guido JJ, Hill CS Jr, Hickey RC et al. Medullary carcinoma of the thyroid: a study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63(6): 319-342.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vandetanib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-09 [online]. 13.06.2012 [Zugriff: 01.10.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 134). URL: [https://www.iqwig.de/download/A12-09\\_Vandetanib\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-09_Vandetanib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf).
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vandetanib: erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-09 [online]. 13.06.2013 [Zugriff: 01.10.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 169). URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-244/2013-06-13\\_D-059\\_Vandetanib\\_5b\\_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-244/2013-06-13_D-059_Vandetanib_5b_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf).

**Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)****Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Dengler, Richard	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>3</sup>, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

---

<sup>3</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>3</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?