



IQWiG-Berichte – Nr. 1206

**Cabozantinib  
(medulläres  
Schilddrüsenkarzinom) –**

**Bewertung gemäß  
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V  
(Ablauf Befristung)**

**Dossierbewertung**

Auftrag: G21-20  
Version: 1.0  
Stand: 28.09.2021

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Cabozantinib (medulläres Schilddrüsenkarzinom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11  
SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

01.07.2021

## Interne Auftragsnummer

G21-20

## Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 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**

Die vorliegende Bewertung erfolgte ohne die Einbindung einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Nadia Abu Rajab
- Carolin Weigel
- Christiane Balg
- Anja Schwalm

### **Schlagwörter**

Cabozantinib, Schilddrüsentumoren, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

### **Keywords**

Cabozantinib, Thyroid Neoplasms, Health Care Costs, Epidemiology

# 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 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> ..... | <b>4</b>  |
| 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....  | 4         |
| 3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....   | 4         |
| <b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....   | <b>9</b>  |
| 3.2.1 Behandlungsdauer .....   | 9         |
| 3.2.2 Verbrauch .....  | 9         |
| 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....  | 9         |
| 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....   | 9         |
| 3.2.5 Jahrestherapiekosten.....  | 9         |
| 3.2.6 Versorgungsanteile .....   | 10        |
| <b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....  | <b>11</b> |
| <b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....   | <b>11</b> |
| <b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....                     | <b>11</b> |
| <b>4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....                        | <b>11</b> |
| <b>4.4 Kosten der Therapie für die GKV</b> .....   | <b>12</b> |
| <b>4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....   | <b>13</b> |
| <b>5 Literatur</b> .....   | <b>14</b> |

## Tabellenverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)..... | 4            |
| Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....   | 11           |
| Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....                    | 12           |

### Abkürzungsverzeichnis

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| AJCC             | American Joint Committee on Cancer  |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung   |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GKV              | gesetzliche Krankenversicherung   |
| ICD-10-GM        | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation) |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  |
| MTC              | medulläres Schilddrüsenkarzinom   |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer  |
| SGB              | Sozialgesetzbuch  |
| VerfO            | Verfahrensordnung   |
| UICC             | Union for International Cancer Control  |
| ZfKD             | Zentrum für Krebsregisterdaten  |

## 1 Hintergrund

Cabozantinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Cabozantinib ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>1</sup> ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der 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 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

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

zu bewerten.

### 1.1 Verlauf des Projekts

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 01.08.2014 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 22.01.2015 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.06.2018 aus. Dieses Befristungsende wurde mehrfach bis letztlich zum 01.07.2021 verlängert. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Cabozantinib erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische

---

<sup>1</sup> nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe VerfO des G-BA [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.

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

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird 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. 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.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).



## **2 Nutzenbewertung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

### 3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

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

Der pU stellt die Erkrankung des MTC nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Cabozantinib [2]. Demnach wird Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet angewendet zur Behandlung des MTC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC als Patientinnen und Patienten mit MTC im Stadium III oder IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [3].

##### 3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

| Schritt | Vorgehen des pU   | Anteil                 | Ergebnis (Patientenzahl <sup>a</sup> ) |
|---------|---|------------------------|--|
| 1       | Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms im Jahr 2017 (ICD-10-Code C73)   | –                      | 7232                                   |
| 2       | Patientinnen und Patienten mit MTC  | 3 %–4,9 % <sup>b</sup> | 217–356                                |
| 3       | Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC  | 53 %–56 %              | 116–201                                |
| 4       | Patientinnen und Patienten mit progredientem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC            | 22 %–42 %              | 26–85                                  |
| 5       | prävalente Patientinnen und Patienten mit progredientem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC | –                      | 60–761                                 |
| 6       | Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation  | 87,8 %                 | 53–668                                 |

a. Die Angaben sind gerundet.  
b. Der nach Geschlecht gewichtete Anteilswert von 4,9 % errechnet sich aus den Angaben des pU zu den geschlechtsspezifischen Anteilswerten (Frauen 4 %; Männer 7 %).

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Version, Deutsche Modifikation; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### **Schritt 1: Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms im Jahr 2017**

Für die Grundgesamtheit der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom zieht der pU Angaben auf Basis einer Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) (Datenstand: 16.03.2021) heran [4]. Unter Verwendung des Diagnosecodes C73 (Bösartige Neubildung der Schilddrüse) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Version, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM), entnimmt der pU die Fallzahlen zur Inzidenz des Schilddrüsenkrebses mit 7232 Neuerkrankungen (Frauen: 5040; Männer: 2192) für das Jahr 2017.

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit MTC**

Der pU greift in diesem Herleitungsschritt auf die Publikation von Tiedje et al. aus dem Jahr 2015 [5] zurück, in der von Anteilswerten in Höhe von 3 % bis 5 % für das MTC an allen Schilddrüsenkarzinomen berichtet wird. Der pU entnimmt den Anteilswert von 3 % und überträgt diesen auf die Fallzahl zur Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms aus Schritt 1. Somit ergibt sich laut pU als Untergrenze eine Anzahl von 217 Patientinnen und Patienten mit MTC.

Für die Obergrenze einer Spanne zieht der pU zunächst die Angaben des ZfKD zur Verteilung von Neuerkrankungen des Schilddrüsenkarzinoms nach histologischem Typ und Geschlecht heran. Demnach sind 4 % der Frauen mit Schilddrüsenkarzinom und 7 % der Männer mit Schilddrüsenkarzinom von MTC betroffen [6]. Diese geschlechtsspezifischen Anteilswerte überträgt der pU auf die jeweilige Anzahl der geschlechtsspezifischen Neuerkrankungen aus Schritt 1. Durch Addition der Ergebnisse ermittelt der pU eine Anzahl von 356 Patientinnen und Patienten mit MTC. Daraus lässt sich ein nach Geschlecht gewichteter Anteilswert in Höhe von 4,9 % der Patientinnen und Patienten mit MTC an allen Schilddrüsenkarzinomen berechnen.

Es ergibt sich somit eine Anzahl von 217 bis 356 Patientinnen und Patienten mit MTC.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC**

Der pU setzt einen Anteil von 53 % bis 56 % an Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC (Stadium III / IV) an [7,8].

Für die Untergrenze legt der pU eine deutsche Registereauswertung von Raue et al. (1998) zugrunde, in der Daten von 1217 Patientinnen und Patienten mit MTC aus 57 Behandlungszentren im Zeitraum von 1988 bis 1997 mithilfe einer Befragung von Klinikern und Pathologen erfasst wurden [7]. Von 764 Patientinnen und Patienten, bei denen das Tumorstadium zur Diagnosestellung dokumentiert war, wurde laut pU bei 53 % (n = 406) ein MTC im Stadium III oder IV (III: 45 %, IV: 8 %) gemäß Stadieneinteilung nach UICC diagnostiziert.

Den Anteilswert der Obergrenze entnimmt der pU aus einer retrospektiven Kohortenstudie mit Daten aus dänischen Registern von Mathiesen et al. (2019), in der 220 Patientinnen und

Patienten mit MTC über einen Zeitraum von 1997 bis 2014 identifiziert wurden [8]. Demnach wurde zum Zeitpunkt der Diagnose bei 56 % (n = 123) ein fortgeschrittenes MTC im Stadium III oder IV (III: 8 %, IV: 48 %) gemäß Stadieneinteilung nach American Joint Comitee on Cancer (AJCC), 7. und 8. Auflage diagnostiziert.

Bei Übertragung dieser Anteilspanne (53 % bis 56 %) auf die Inzidenz des MTC in Schritt 2, ergibt sich eine Anzahl von 116 bis 201 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC.

#### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit progredientem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC**

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten zu bestimmen, die im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium eine progrediente Erkrankung aufweisen, untersucht er die Wahrscheinlichkeit, dass Patientinnen und Patienten in diesem Stadium in den nächsten 5 bis 10 Jahren versterben. Somit bestimmt er in mehreren Schritten und mithilfe der Daten aus den Publikationen aus Schritt 3 [7,8] Sterbewahrscheinlichkeiten getrennt nach den Stadien III und IV.

- Stadium III: Auf Basis der Angaben zu den Überlebensdaten aus Raue et al. (1998) beträgt laut pU die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 84 % und die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 79 %. [7]. Aus Mathiesen et al. (2019) [8] ergibt sich laut pU mithilfe der Angaben zum krankheitsspezifischen Überleben eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 94 % und 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 87 %. Im Umkehrschluss berechnet er innerhalb eines Zeitraums von 5 bis 10 Jahren Sterbewahrscheinlichkeiten in Höhe von 16 % bis 21 % auf Basis der Daten aus Raue et al. (1998) [7] sowie von 6 % bis 13 % basierend auf den Daten aus Mathiesen et al. (2019) [8].
- Stadium IV: Entsprechend geht der pU für das Tumorstadium IV vor: Es ergeben sich innerhalb eines Zeitraums von 5 bis 10 Jahren folgende Sterbewahrscheinlichkeiten: 54 % anhand der Daten aus Raue et al. (1998) [7] sowie von 36 % bis 47 % anhand der Daten aus Mathiesen et al. (2019) [8].

Anschließend gewichtet der pU die ermittelten Sterbewahrscheinlichkeiten nach der Verteilung der Patientinnen und Patienten auf die Stadien III und IV bei Diagnosestellung. Dazu zieht er die entsprechenden Daten aus den oben genannten Publikationen heran [7,8] (siehe auch Schritt 3). Es ergibt sich laut pU eine Spanne für einen Anteil der Patientinnen und Patienten mit progredientem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC von 22 % bis 42 %. Der pU geht implizit davon aus, dass diese Patientinnen und Patienten eine nicht resektable Erkrankung aufweisen.

Übertragen auf die Spanne in Schritt 3 ergibt sich eine Anzahl von 26 bis 85 Patientinnen und Patienten mit progredientem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC.

### **Schritt 5: prävalente Patientinnen und Patienten mit progredientem, nicht resektablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC**

Für die Schätzung des gesamten Umfangs der Zielpopulation bestimmt der pU in diesem Schritt die Zahl der prävalenten Fälle. Da laut pU für Deutschland keine Daten zur Prävalenz des MTC vorliegen, greift er auf den methodischen Ansatz des Dossiers zu Vandetanib mit einem ähnlichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2013 [9] und des Dossiers zu Cabozantinib aus dem Jahr 2014 [10] zurück. Demnach verwendet der pU die Formel  $P_{n+1} = P_n + I - (P_n + I) * 1\text{-Jahres-Sterberate}$ . Dabei steht  $P_n$  für die Prävalenz nach  $n$  Jahren und  $I$  für die Inzidenz und es wird eine konstante Sterberate sowie konstante Inzidenz angenommen. Für das 1. Jahr wird die Inzidenz mit der Prävalenz gleichgesetzt.

Analog zum Vorgehen der beiden oben genannten Dossiers [9,10] legt der pU eine 1-Jahres-Sterberate in Form einer Spanne von 10,0 % bis 30,0 % für Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 zugrunde. Darauf basierend extrapoliert er die Anzahl der Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum bis zur Stabilisierung der Ober- und Untergrenze der Prävalenzen und berechnet so eine Gesamtzahl von 60 bis 761 Patientinnen und Patienten mit progredientem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC.

### **Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Laut pU ergibt sich ein GKV-Anteil von 87,8 % [11,12]. Wird dieser Anteil auf die Angaben in Schritt 5 übertragen, so ergibt sich eine Spanne von 53 bis 668 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2017.

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

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Der pU berücksichtigt bei seiner Herleitung nicht die Patientinnen und Patienten, die in einem früheren Stadium mit MTC (Stadium I oder II nach UICC) diagnostiziert werden und erst im Krankheitsverlauf durch einen Progress für die Zielpopulation infrage kommen. Da das relative Überleben der Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose im frühen Stadium auch nach mehreren Jahren sehr hoch ist [13], wird die Anzahl dieser Patientinnen und Patienten mit einer Progression im Krankheitsverlauf als gering eingeschätzt.

Im Folgenden werden die kritischen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert:

### ***Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC***

Zur Ermittlung des Anteils derjenigen Patientinnen und Patienten, bei denen ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes MTC vorliegt, legt der pU Angaben aus Deutschland und Dänemark zugrunde [7,8]. Die daraus gewonnenen Anteilswerte zu den Stadien III oder IV bei Diagnosestellung als Summe (53 % [7] und 56 % [8]) liegen in einer ähnlichen Größenordnung. Es ist jedoch zu beachten, dass die Anteilswerte für die separaten Stadien III und IV deutlich

voneinander abweichen und spiegelbildlich verschieden sind (Raue et al. (1998) [7]: III: 45 %, IV: 8 % und Mathiesen et al. (2019) [8]: III: 8 %, IV: 48 %), siehe dazu auch Schritt 4. Vergleicht man die Daten der Publikationen miteinander, so wird deutlich, dass unterschiedliche Klassifikationen der Stadieneinteilung vorliegen. Dabei liegen den Angaben in Mathiesen et al. (2019) [8] die aktuelleren 7. und 8. Auflagen nach AJCC zugrunde, die mit der Klassifikation der Stadieneinteilung nach UICC 8. Auflage vergleichbar sind [3]. Auch der pU gibt in diesem Zusammenhang an, dass sich ein Teil des Unterschieds der Angaben mit den geänderten Definitionen der Krankheitsstadien erklären lassen könne. Es ist abschließend nicht zu beurteilen, in welchem Ausmaß die unterschiedlichen zugrundgelegten Klassifikationen die Anteilswerte beeinflussen.

#### ***Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit progredientem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC***

Das methodische Vorgehen des pU schließt zur Bestimmung des Anteils für eine progrediente Erkrankung eine Zeitraumbetrachtung für die Überlebens- bzw. Sterbedaten ein. Für die Erfassung aller relevanter Patientinnen und Patienten ist ein möglichst langer Zeitraum zu wählen, sodass die Anteilswerte, die über eine Zeitspanne von 10 Jahren ermittelt wurden, als plausibler angesehen werden.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass der Anteilswert für eine progrediente Erkrankung eher im oberen Bereich der vom pU angegebenen Spanne von 22 % bis 42 % zu erwarten ist.

#### ***Zu Schritt 5: prävalente Patientinnen und Patienten mit progredientem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC***

Die im Berechnungsschritt 5 angesetzte Sterberate beeinflusst wesentlich das Gesamtergebnis zum Umfang der Zielpopulation. Die vom pU angesetzte Sterberate basierend auf dem Dossier von Vandetanib aus dem Jahr 2013 [9] beruht auf einer Delphi-Umfrage zu Patientinnen und Patienten mit aggressivem und symptomatischem Tumor. Es ist unklar, inwieweit diese Fokussierung in dem heutigen Versorgungskontext Gültigkeit hat und zudem eine Übertragbarkeit auf eine progrediente Erkrankung gegeben ist. Für die Herleitung dieser Raten sollten möglichst aktuellere und präzisere Angaben herangezogen werden.

Der pU liefert Angaben zur GKV-Zielpopulation für das Jahr 2017. Es ist darauf hinzuweisen, dass er ebenfalls Angaben für das Jahr 2021 liefert (62 bis 770 Patientinnen und Patienten), jedoch ohne Berücksichtigung des GKV-Anteils. Eigenen Berechnungen zufolge ergibt sich auf Basis der Angaben des pU und unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,8 % [11,12] eine geringfügig höhere Anzahl von 54 bis 676 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2021.

#### ***Gesamtbewertung***

Es kann davon ausgegangen werden, dass die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation trotz der genannten Unsicherheiten in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung liegt.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU nimmt an, dass sich die Entwicklung der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms ab dem Jahr 2018 so fortsetzt, wie sie im Zeitraum zwischen 1999 und 2017 vom ZfKD dokumentiert wurde. Basierend auf dieser Annahme, nimmt der pU eine Hochrechnung vor und extrapoliert diese auf das Jahr 2021. Laut pU ergibt sich unter Berücksichtigung des oben beschriebenen methodischen Vorgehens eine Anzahl von 225 bis 373 Neuerkrankungen mit MTC für das Jahr 2021.

Für das Jahr 2026 geht der pU davon aus, dass es 230 bis 386 Neuerkrankungen mit MTC geben wird.

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

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

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Behandlung soll laut Fachinformation „so lange fortgesetzt werden, bis der Patient klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt“ [2]. Der pU nimmt eine Behandlungsdauer von rechnerisch 1 Jahr an. Dies ist nachvollziehbar, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Cabozantinib entsprechen der Fachinformation [2]. Demnach wird 140 mg Cabozantinib (1 Tablette zu je 80 mg und 3 Tabletten zu je 20 mg) 1-mal täglich verabreicht.

#### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cabozantinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2021 wieder.

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

Der pU gibt für Cabozantinib keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Damit vernachlässigt er die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie zum Beispiel die regelmäßige Untersuchung auf Proteinurie [2].

#### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Cabozantinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 70 025,64 €. Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Allerdings bleiben Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vom pU unberücksichtigt.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU geht davon aus, dass angesichts nur weniger Behandlungsalternativen von einer Akzeptanz der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet ausgegangen werden kann. Untersuchungen zur Ädhärenz im klinischen Alltag lägen nicht vor. Er macht Angaben zu Kontraindikationen und weist darauf hin, dass aufgrund der unsicheren Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile keine zuverlässigen Angaben zu Änderungen der Jahrestherapiekosten gemacht werden können. Dennoch erwartet er, dass die tatsächliche Behandlungszeit mit Cabozantinib kürzer als 1 Jahr ist und die damit ausgewiesenen Kosten in Abschnitt 3.2.5 überschätzt sind.



## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Cabozantinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Cabozantinib wird angewendet zur Behandlung des MTC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

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

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie | Bezeichnung der Patientengruppe   | Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup> | Kommentar  |
|--------------------------|---|--|--|
| Cabozantinib             | erwachsene Patientinnen und Patienten mit progredientem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC | 53–668   | Es kann davon ausgegangen werden, dass die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation trotz der genannten Unsicherheiten in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung liegt. |

a. Angabe des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom (medullary thyroid cancer); pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

| Bezeichnung der Therapie  | Bezeichnung der Patientengruppe   | Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup> | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup> | Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup> | Kommentar   |
|---|---|--------------------------------------|---|--|---|---|
| Cabozantinib  | erwachsene Patientinnen und Patienten mit progredientem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC | 70 025,64 €                          | 0   | 0  | 70 025,64 €                             | Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. |
| <p>a. Angaben des pU<br/>           GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom (medullary thyroid cancer); pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |   |                                      |   |  |   |   |

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Ipsen Pharma. COMETRIQ 20 mg/80 mg Hartkapseln [online]. 2021 [Zugriff: 28.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Filetti S, Durante C, Hartl D et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger. Ann Oncol 2019; 30(12): 1856-1883. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz400>.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0015.0002 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001 [Überleben]). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt [online]. 2021. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
5. Tiedje V, Ting S, Dralle H et al. Medullary thyroid carcinoma. Internist 2015; 56(9): 1019-1031. <https://dx.doi.org/10.1007/s00108-014-3638-z>.
6. Zentrum für Krebsregisterdaten. Verteilung der bösartigen Neubildungen der Schilddrüse nach histologischem Typ und Geschlecht, ICD-10 C73, Deutschland 2015–2016 [online]. 2019. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Grafiken/schilddruesenkrebs\\_histologie.png;jsessionid=EB8BD11BC3438BA6BDC9BD1ABA5404DC.2\\_cid290?\\_\\_blob=normal](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Grafiken/schilddruesenkrebs_histologie.png;jsessionid=EB8BD11BC3438BA6BDC9BD1ABA5404DC.2_cid290?__blob=normal).
7. Raue F. German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry. German MTC/MEN Study Group. Medullary Thyroid Carcinoma/Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. Langenbecks Arch Surg 1998; 383(5): 334-336. <https://dx.doi.org/10.1007/s004230050143>.
8. Mathiesen JS, Kroustrup JP, Vestergaard P et al. Survival and Long-Term Biochemical Cure in Medullary Thyroid Carcinoma in Denmark 1997-2014: A Nationwide Study. Thyroid 2019; 29(3): 368-377. <https://dx.doi.org/10.1089/thy.2018.0564>.
9. AstraZeneca. Vandetanib (Caprelsa); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2013 [Zugriff: 06.09.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/62/#dossier>.
10. Swedish Orphan Biovitrum. Cabozantinib (Cometriq); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2014 [Zugriff: 06.09.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/127/#dossier>.

11. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2021. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2021Bund\\_Maerz\\_2021.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Maerz_2021.pdf).
12. Statistisches Bundesamt. Tabelle 12411-0001: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (Fortschreibung des Bevölkerungsstandes, Deutschland) [online]. 2021. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1598950672806&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
13. Tumorregister München. ICD-10 C73: Medulläres Schilddrüsenca.; Survival [online]. 2021 [Zugriff: 06.09.2021]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73M\\_G-ICD-10-C73-Medullaeres-Schilddruesenca.-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73M_G-ICD-10-C73-Medullaeres-Schilddruesenca.-Survival.pdf)