

IQWiG-Berichte – Nr. 134

**Vandetanib –  
Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A12-09  
Version: 1.0  
Stand: 13.06.2012

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Vandetanib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

15.03.2012

**Interne Auftragsnummer:**

A12-09

**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

Berichte@iqwig.de

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

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Beate Quadbeck, Praxis für Endokrinologie, Düsseldorf

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

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

- Gregor Moritz
- Charlotte Guddat
- Tatjana Janzen
- Corinna Kiefer
- Petra Kohlepp
- Stefan K. Lhachimi
- Yvonne-Beatrice Schüler
- Beate Wieseler
- Min Zhou

**Schlagwörter:** Vandetanib, Schilddrüsentumoren, Nutzenbewertung

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

---

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</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</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>6</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>6</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	7
2.3.2 Studiencharakteristika .....	7
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>10</b>
<b>2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b> .....	<b>10</b>
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>10</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>11</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	11
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	11
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	12
2.7.2.2 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	12
2.7.2.2.1 Informationsbeschaffung.....	12
2.7.2.2.2 Studienpool .....	13
2.7.2.3 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	15
2.7.2.3.1 Zusammenfassung der Begründung der inhaltlichen Unvollständigkeit .....	15
2.7.2.3.2 Detaillierte Begründung der inhaltlichen Unvollständigkeit .....	16
2.7.2.3.3 Aggressiv versus progressiv und symptomatisch bzw. Kombination von beidem .....	19
2.7.2.3.4 Inhaltliche Diskussion im Dossier .....	21

2.7.2.3.5	Verfügbare Daten und Möglichkeit der Bewertung.....	22
2.7.2.4	Kommentare zu weiteren Abschnitten von Modul 4 des Dossiers.....	23
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie.....</b>	<b>24</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>24</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	24
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	24
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz.....	24
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	26
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) .....</b>	<b>27</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	27
3.2.2	Verbrauch .....	27
3.2.3	Kosten.....	27
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	28
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	28
3.2.6	Versorgungsanteile .....	28
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>28</b>
<b>4</b>	<b>Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....</b>	<b>29</b>
<b>4.1</b>	<b>Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....</b>	<b>29</b>
<b>4.2</b>	<b>Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2) .....</b>	<b>29</b>
<b>4.3</b>	<b>Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4) .....</b>	<b>29</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>30</b>
<b>5.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>30</b>
<b>5.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>30</b>
<b>5.3</b>	<b>Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>30</b>
<b>5.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>31</b>
<b>5.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>31</b>
<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>34</b>
	<b>Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) .....</b>	<b>36</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Tabelle 2: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, direkter Vergleich Vandetanib versus BSC.....	7
Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – Vandetanib versus BSC.....	8
Tabelle 4: Vorgehensweise zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation .....	26
Tabelle 5: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	30
Tabelle 6: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient .....	31

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Effekt auf den kombinierten Endpunkt PFS und ORR für 4 Ad-hoc spezifizierte Subgruppen, basierend auf Krankheitsstatus .....	17

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	Best supportive care
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CTN	Calcitonin
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (medullary thyroid carcinoma)
ORR	Objektive Ansprechrage (objective response rate)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RET	Rearranged during transfection
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM-Klassifikation	Klassifikation zur Stadieneinteilung bei malignen Tumoren
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control



## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vandetanib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.03.2012 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung 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 des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	▪ zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
<b>Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
<b>Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossierunterlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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 zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vandetanib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.03.2012 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib im Vergleich zu *best supportive care* (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten mit aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Die vom pU gewählte Vergleichstherapie entsprach der vom G-BA vorab festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der vorliegenden Therapiesituation besteht die Notwendigkeit, alle Patienten mit BSC zu versorgen. In die Nutzenbewertung wurden daher Studien eingeschlossen, die Vandetanib in Kombination mit BSC mit einer Behandlung mit BSC allein vergleichen. Falls vorhanden, konnten auch Studien, in denen Vandetanib als Monotherapie mit BSC verglichen wird, eingeschlossen werden. Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen.

#### Ergebnisse

Für die Bewertung wurde eine relevante Studie identifiziert (D4200C00058, Studie 58). In dieser Studie haben sowohl die Patienten im Vandetanib-Behandlungsarm als auch im Placebo-Behandlungsarm eine als BSC eingestufte Begleitbehandlung erhalten. Die Studie vergleicht also die Gabe von Vandetanib in Kombination mit BSC mit Placebo in Kombination mit BSC.

Studie 58 ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Studie. Bezogen auf die in dieser Studie eingeschlossene Patientengruppe ergab sich in der Nutzenbewertung ein schwerwiegender Mangel des Dossiers des pU: Es wurden keine Daten zur Zulassungspopulation von Vandetanib vorgelegt, wie im Folgenden näher erläutert wird:

Vandetanib ist laut Fachinformation indiziert zur Behandlung des **aggressiven und symptomatischen** MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung [3]. In die Studie 58 wurden Patienten eingeschlossen, bei denen das MTC in nicht resektablem und lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium vorlag, der Krankheitsverlauf musste jedoch nicht notwendigerweise **aggressiv und symptomatisch** sein. Die Studienpopulation geht somit über die durch die Zulassung vorgegebene Patientengruppe (Zulassungspopulation) hinaus. Ausführungen der EMA aus

dem Zulassungsprozess belegen, dass die Zulassungspopulation innerhalb der Studie 58 klar definierbar und abgrenzbar ist (circa die Hälfte der eingeschlossenen Patienten). Die vorgelegte Studie umfasst aus Sicht des Instituts somit einen relevanten Anteil von Patienten, welcher nicht der Zulassungspopulation zuzuordnen ist. Diese Sichtweise weicht maßgeblich von der des pU ab, welcher die Studienpopulation als nahezu identisch mit der Zulassungspopulation beschreibt, obwohl die EMA in ihrer Zulassungsentscheidung auf Subgruppendaten der Studie für die Zulassungspopulation zurückgreift. Mit dieser Begründung präsentiert der pU im Dossier (Modul 1–4) keine separaten Daten zur Zulassungspopulation und zieht für seine Bewertung die gesamte Studienpopulation heran. Eine separate Auswertung der Zulassungspopulation innerhalb der Studie wäre aus Sicht des Instituts adäquat und zudem gut durchführbar gewesen.

Zusammenfassend ergibt sich eine inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers des pU. Diese ist maßgeblich dadurch bedingt, dass keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten innerhalb der Zulassungspopulation vorliegen, welche eine Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib ermöglicht hätte. Die seitens des pU präsentierte Datenlage bildet die relevante Population aus Sicht des Instituts nicht adäquat ab und lässt keine validen Rückschlüsse zum Zusatznutzen von Vandetanib bei der Behandlung des aggressiven und symptomatischen MTC zu.

#### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Aufgrund der inhaltlichen Unvollständigkeit des Dossiers ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Vandetanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Vandetanib ist gemäß Fachinformation für das folgende Anwendungsgebiet zugelassen [3]:

- Behandlung des aggressiven und symptomatischen MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU schließt sich damit der Festlegung des G-BA an, der BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt hat. Definiert wird BSC dabei als eine Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (z. B. Bisphosphonate bei schmerzhaften Knochenmetastasen, externe Strahlentherapie).

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist daher die Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib im Vergleich zu BSC bei Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

In der vorliegenden Therapiesituation besteht die Notwendigkeit, alle Patienten mit BSC zu versorgen. In die Nutzenbewertung wurden daher Studien eingeschlossen, die Vandetanib in Kombination mit BSC mit einer Behandlung mit BSC allein vergleichen. Falls vorhanden, konnten auch Studien, in denen Vandetanib als Monotherapie mit BSC verglichen wird, eingeschlossen werden. In die Bewertung konnte eine randomisierte, placebokontrollierte Studie (Studie 58) eingeschlossen werden. In dieser Studie haben sowohl die Patienten im Vandetanib-Behandlungsarm als auch im Placebo-Behandlungsarm eine als BSC eingestufte Begleitbehandlung erhalten. Die Studie vergleicht also die Gabe von Vandetanib in Kombination mit BSC mit Placebo in Kombination mit BSC.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

*Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.*

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- bis zum 05.01.2012 abgeschlossene Studien des pU zu Vandetanib (Studienliste des pU).
- Ergebnisse einer Recherche in Studienregistern zu Vandetanib (letzte Suche am 05.01.2012, Recherche des pU)
- Eine eigene Recherche seitens des Instituts zu Vandetanib in Studienregistern zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU bis zum 29.03.2012. Das Ergebnis der Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool.

Der daraus resultierende Studienpool entsprach dem des pU.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgelistete Studie eingeschlossen.

Tabelle 2: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, direkter Vergleich Vandetanib versus BSC

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
D4200C00058	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

Für die Bewertung von Vandetanib wurde eine randomisierte, kontrollierte Studie (Studie 58) mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorgelegt.

In der eingeschlossenen placebokontrollierten Studie haben die Patienten in beiden Behandlungsarmen eine als BSC eingestufte Begleitbehandlung erhalten. Die Studie vergleicht die Gabe von Vandetanib zusätzlich zu BSC mit Placebo zusätzlich zu BSC. Die Studie wurde daher als für die vorliegende Fragestellung prinzipiell relevant angesehen.

Im konkreten Abgleich mit den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist jedoch die eingeschränkte Möglichkeit der Anwendung von Strahlentherapie in der Studie hervorzuheben. Diese Einschränkung stellt aus Sicht des Instituts zwar nicht die prinzipielle Eignung der Studie infrage, wäre jedoch ggf. als Limitation bei der Ergebnisinterpretation zu berücksichtigen. Letztlich ergibt sich hieraus jedoch aufgrund der festgestellten inhaltlichen Unvollständigkeit des Dossiers (erläutert im nachfolgenden Abschnitt 2.3.2 und im Kommentar in Abschnitt 2.7.2.3) keine weitere Konsequenz.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Datenquellen, die der pU für die vom Institut eingeschlossene Studie benannt hat.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

### 2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 3 beschreibt die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – Vandetanib versus BSC

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Population</b>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>
D4200C00058	RCT, doppelblind, placebokontrolliert	Erwachsene Patienten mit messbarem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom	Vandetanib (N = 231) Placebo (N = 100)	Behandlung erfolgt bis zur objektiven Krankheitsprogression, dann Option zu offener Behandlung mit Vandetanib (Cross-Over), Nachbeobachtung für Gesamtüberleben  Auswertung cut-off: 7/2009	Weltweit in 24 Ländern (Australien, Südamerika, USA, Kanada, Europa, Asien), in 63 Studienzentren, 11/2006 – andauernd, voraussichtlich bis 12/2016
N: Anzahl randomisierter Patienten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie					



Studie 58 ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Studie. Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine Diagnose einer hereditären oder sporadischen Form des MTC in nicht resektablem und lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium vorlag. Die Studienpopulation ist weiter gefasst als die Patientenpopulation, für die die Zulassung ausgesprochen wurde. Da die Gesamtstudie mit dieser Patientengruppe in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, ergab sich ein schwerwiegender Mangel des Dossiers des pU: Es wurden keine Daten zur Zulassungspopulation von Vandetanib vorgelegt, wie im Folgenden näher erläutert wird:

Vandetanib ist laut Fachinformation indiziert zur Behandlung des **aggressiven und symptomatischen** MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung [3]. Der pU präsentiert im Dossier zur Herleitung des Zusatznutzens von Vandetanib Daten der Studie 58. In diese Studie wurden wie oben beschrieben Patienten eingeschlossen, bei denen das MTC in nicht resektablem und lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium vorlag, der Krankheitsverlauf musste jedoch nicht notwendigerweise **aggressiv und symptomatisch** sein. Die Patientenpopulation dieser Studie (Studienpopulation) geht somit über die durch die Zulassung vorgegebene Patientengruppe (Zulassungspopulation) hinaus. Ausführungen der EMA aus dem Zulassungsprozess belegen, dass die Zulassungspopulation innerhalb der Studie klar definierbar und abgrenzbar ist (circa die Hälfte der eingeschlossenen Patienten). Die vorgelegte Studie umfasst aus Sicht des Instituts somit einen relevanten Anteil von Patienten, welcher nicht der Zulassungspopulation zuzuordnen ist. Diese Sichtweise weicht maßgeblich von der des pU ab, welcher die Studienpopulation als nahezu identisch mit der Zulassungspopulation beschreibt, obwohl die EMA in ihrer Zulassungsentscheidung auf Subgruppendaten der Studie für die Zulassungspopulation zurückgreift. Mit dieser Begründung präsentiert der pU im Dossier (Modul 1–4) keine separaten Daten zur Zulassungspopulation und zieht für seine Bewertung die gesamte Studienpopulation heran. Eine separate Auswertung der Zulassungspopulation innerhalb der Studie wäre aus Sicht des Instituts adäquat und zudem gut durchführbar gewesen.

Zusammenfassend ergibt sich eine inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers des pU. Diese ist maßgeblich dadurch bedingt, dass keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten innerhalb der Zulassungspopulation vorliegen, welche eine Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib ermöglicht hätte. Die seitens des pU präsentierte Datenlage bildet die relevante Population aus Sicht des Instituts nicht adäquat ab und lässt keine validen Rückschlüsse zum Zusatznutzen von Vandetanib bei der Behandlung des aggressiven und symptomatischen MTC zu (zur detaillierten Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.3).

*Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2 sowie Anhang 4-G des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3 sowie 2.7.2.4 der vorliegenden Dossierbewertung*

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Das Ergebnis der Bewertung seitens des Instituts weicht von der Bewertung des pU ab, der für Vandetanib einen Zusatznutzen ableitete.

*Weitere Informationen zur Endpunktauswahl sowie zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2 sowie 4.3.1.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4 der vorliegenden Dossierbewertung.*

## 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Aufgrund der inhaltlichen Unvollständigkeit des Dossiers ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Vandetanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der insgesamt einen erheblichen Zusatznutzen ableitete.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

*Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4 der vorliegenden Dossierbewertung.*

## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

### Studie 58

AstraZeneca. An international, phase III, randomized, double-blinded, placebo-controlled, multi-center study to assess the efficacy of ZD6474 versus placebo in subjects with unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: study D4200C00058; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

Langmuir P, Wells S. An efficacy study comparing ZD6474 to placebo in medullary thyroid cancer [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.02.2012 [Zugriff: 21.05.2012]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00410761>.

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. J Clin Oncol 2012; 30(2): 134-141.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie für das zugelassene Anwendungsgebiet (Behandlung des aggressiven und symptomatischen MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung). Der pU schließt sich durch diese Auswahl der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie war BSC. Definiert wird BSC dabei als eine Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (z. B. Bisphosphonate bei schmerzhaften Knochenmetastasen, externe Strahlentherapie). Das Institut folgt der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

### **2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)**

Der Zusatznutzen von Vandetanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC wird aufgrund der inhaltlichen Unvollständigkeit des Dossiers vom Institut als nicht belegt angesehen. Die Feststellung der inhaltlichen Unvollständigkeit ist maßgeblich dadurch bedingt, dass keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten innerhalb der Zulassungspopulation vorliegen, welche eine Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib ermöglicht hätten. Die seitens des pU präsentierte Datenlage bildet die relevante Population aus Sicht des Instituts nicht adäquat ab und lässt keine validen Rückschlüsse zu.

Im Folgenden werden zunächst die vom pU aufgeworfene Fragestellung sowie die Informationsbeschaffung und der Studienpool kommentiert, um zu verdeutlichen, dass die Feststellung der inhaltlichen Unvollständigkeit **nicht** dadurch bedingt ist, dass der pU eine andere als die vom IQWiG als relevant angesehene Fragestellung bearbeitet oder eine inadäquate Informationsbeschaffung mit Mängeln des Studienpools vorgelegt hat (Abschnitte 2.7.2.1, 2.7.2.2). Im Anschluss daran werden die oben genannten Punkte, die zur Feststellung der inhaltlichen Unvollständigkeit führen, kommentiert (Abschnitt 2.7.2.3 „Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel“). Abschließend werden die übrigen Abschnitte von Modul 4 des Dossiers kommentiert (Abschnitt 2.7.2.4).

### **2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers. Das Institut schließt sich weitgehend der vom pU gewählten Fragestellung bzw. den gewählten Einschlusskriterien an.

Die Fragestellung des pU richtet sich auf die Patientenpopulation (P), die gemäß Zulassung für eine Behandlung mit Vandetanib infrage kommt [3]. Die Intervention (I) wird benannt als Vandetanib in der zugelassenen Dosierung von 300 mg einmal täglich oral. Als zweckmäßige Vergleichstherapie / Kontrollgruppe (C) nennt der pU BSC. Die Bewertung soll laut dem pU auf Basis von Vollpublikationen randomisierter kontrollierter Studien ohne Einschränkung der Studiendauer erfolgen.

Die unter dem Einschlusskriterium Endpunkte (O) seitens des pU gewählten und in den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 in Modul 4 konkretisierten Endpunkte werden im Dossier als patientenrelevant definiert. Für mehrere der dort genannten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Letztlich ergibt sich hieraus jedoch aufgrund der festgestellten inhaltlichen Unvollständigkeit (Abschnitt 2.7.2.3) des Dossiers keine weitere Konsequenz.

Insgesamt ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

### **2.7.2.2 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.2.2.1 Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

#### **Studienliste des pU**

Der pU benennt in seiner Studienliste eine relevante Studie, Studie 58. Es ergibt sich aus den weiteren vorgelegten Unterlagen kein Hinweis darauf, dass diese Studienliste unvollständig ist.

#### **Bibliografische Literaturrecherche**

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Vandetanib war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor

Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Der pU hat richtigerweise auf die Durchführung einer bibliografischen Recherche verzichtet.

### **Studienregister**

Die laut den Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurde vom pU durchgeführt.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich keine Mängel.

Eine Überprüfung des Studienregisters ClinicalStudyResults.org durch das Institut war nicht möglich, da dieses online nicht mehr zu erreichen ist.

### **Zusammenfassung und Konsequenzen**

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde vom Institut eine Suche in dem Studienregister ClinicalTrials.gov, dem ICTRP Search Portal sowie dem Studienregister "AstraZeneca Clinical Trials" von AstraZeneca durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Vandetanib identifiziert. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

### **Weitere Untersuchungen**

Der pU hat die Möglichkeit weitere Untersuchungen einzureichen. Im vorliegenden Dossier präsentiert der pU 2 weitere Studien und gibt an, dass zur Identifikation dieser Studien die in Anhang 4-B dokumentierte Suche in Studienregistern verwendet wurde. Bei diesen Studien handelt es sich um Studien des pU.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

#### **2.7.2.2.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der seitens des pU dargestellte Studienpool enthält eine relevante Studie. Hierbei handelt es sich um die randomisierte placebokontrollierte Zulassungsstudie, nachfolgend als Studie 58 bezeichnet.

Um die generelle Anwendbarkeit dieser Studie auf die vorliegende Nutzenbewertung zu beurteilen musste geprüft werden, inwieweit diese Studie Aussagen zum Vergleich von Vandetanib mit BSC zulässt. Es war somit notwendig zu prüfen, inwiefern die Vergleichsbehandlung im Placeboarm mit der seitens des G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie *best supportive care* vereinbar war („...eine Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von

Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet [z. B. Bisphosphonate bei schmerzhaften Knochenmetastasen, externe Strahlentherapie]“).

Aus den Angaben des Studienberichts und des Studienprotokolls zur Begleitmedikation geht hervor, dass jegliche medikamentöse Therapie, welche nach Einschätzung des Prüfarztes für die Aufrechterhaltung der Sicherheit oder des Wohlbefindens der Patienten notwendig erschien, verabreicht werden durfte. Nicht erlaubt waren antineoplastische Behandlungen wie zytotoxische Chemotherapien, Biomodulatoren inklusive Zytokine, Hormone, andere experimentelle Therapien und Strahlentherapie. Palliative Strahlentherapie zur Symptomlinderung durfte verabreicht werden, sofern die Behandlung auf Regionen außerhalb von Zielläsionen wie auch Nichtzielläsionen begrenzt blieb, welche zur Beurteilung eines möglichen Progresses der Grunderkrankung herangezogen werden konnten. Die Liste der im Studienverlauf tatsächlich verabreichten Begleitmedikationen enthält beispielsweise Schmerzmedikationen oder Bisphosphonate. Aus Sicht des Instituts kann diese – in beiden Behandlungsarmen erlaubte und angewendete – Begleitmedikation prinzipiell als BSC verstanden werden, was die Eignung der Studie für die vorliegende Nutzenbewertung unterstützt. Im Abgleich mit den o. g. Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist jedoch die eingeschränkte Möglichkeit der Anwendung von Strahlentherapie hervorzuheben. Diese Einschränkung stellt aus Sicht des Instituts zwar nicht die prinzipielle Eignung der Studie infrage, wäre jedoch ggf. als Limitation bei der Ergebnisinterpretation zu berücksichtigen. Letztlich ergibt sich hieraus jedoch aufgrund der festgestellten inhaltlichen Unvollständigkeit (Abschnitt 2.7.2.3) des Dossiers keine weitere Konsequenz.

Das Ergebnis der Überprüfung ergab somit keine Abweichung vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool. Die einzige identifizierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist die vom pU angeführte Studie 58.

Aufgrund der festgestellten inhaltlichen Unvollständigkeit des Dossiers ergibt sich keine weitere Konsequenz für die Nutzenbewertung.

### **Weitere Untersuchungen**

Die Angaben des pU zu weiteren Untersuchungen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.3) des Dossiers.

Der pU präsentiert als weitere Untersuchungen 2 nicht-randomisierte Studien. Der pU gibt hierbei jedoch selbst an, dass diese Studien die gewählten Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2 des Dossiers) nicht erfüllen bzw. die gewählte Fragestellung (Abschnitt 4.2.1 des Dossiers) nicht beantworten. Der pU führt die Studien an, um die Evidenz zu Vandetanib unterstützend zu vervollständigen, zieht ihre Resultate jedoch nicht für die Bewertung des medizinischen Nutzens oder die Quantifizierung des Zusatznutzens heran.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

### **2.7.2.3 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Im Folgenden wird die Argumentation zur inhaltlichen Unvollständigkeit dargelegt. Die inhaltliche Unvollständigkeit ist maßgeblich begründet im Abgleich des Zulassungsstatus von Vandetanib mit dem im Dossier (Modul 4) dargestellten Studiendesign, der eingeschlossenen Population und der Ergebnisdarstellung.

#### **Studiendesign, Population und Ergebnisdarstellung**

Die Angaben des pU zum Design, zu der Patientenpopulation der eingeschlossenen Studie und zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.3) des Dossiers.

##### **2.7.2.3.1 Zusammenfassung der Begründung der inhaltlichen Unvollständigkeit**

Vandetanib ist laut Fachinformation indiziert zur Behandlung des **aggressiven und symptomatischen** MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung [3]. Der pU präsentiert im Dossier zur Herleitung des Zusatznutzens von Vandetanib Daten der pivotalen Zulassungsstudie, Studie 58 [4]. In dieser Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen das MTC in nicht resektablem und lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium vorlag, der Krankheitsverlauf musste jedoch nicht notwendigerweise aggressiv und symptomatisch sein. Die Patientenpopulation dieser Studie (Studienpopulation) geht somit über die durch die Zulassung vorgegebene Patientengruppe hinaus (Zulassungspopulation, engere Indikationsstellung: aggressiver und symptomatischer Krankheitsverlauf). Die vorgelegte Studie umfasst somit aus Sicht des Instituts einen relevanten Anteil von Patienten, welcher nicht der Zulassungspopulation zuzuordnen ist. Der pU argumentiert hingegen, dass die Studienpopulation nahezu ausschließlich der Zulassungspopulation entspreche. Er präsentiert im Dossier (Modul 1–4) keine separaten Daten zur Zulassungspopulation und zieht für seine Bewertung die gesamte Studienpopulation heran.

Ausführungen der EMA aus dem Zulassungsprozess belegen jedoch, dass die Zulassungspopulation innerhalb der Studie klar abgrenzbar ist (circa die Hälfte der eingeschlossenen Patienten) und die EMA kann diese Population auch anhand spezifischer Eigenschaften konkretisieren [5]. Da somit seitens des pU keine bewertungsrelevanten Daten vorgelegt wurden, welche jedoch für die Evaluation des Zusatznutzens notwendig gewesen wären, ergibt sich eine inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers. Es ist insbesondere darauf hinzuweisen, dass die Abgrenzung der gemäß Zulassung behandelten Patienten innerhalb der vorgelegten Studienpopulation bereits im Zulassungsprozess erfolgte und dies im Dossier (Modul 1–4) nicht adressiert wurde. Eine separate Auswertung wäre aus Sicht des Instituts adäquat und zudem gut durchführbar gewesen.

### 2.7.2.3.2 Detaillierte Begründung der inhaltlichen Unvollständigkeit

#### Zulassungspopulation

Bei der Zulassung von Vandetanib wurde sowohl in den USA als auch in der EU unter Berücksichtigung von Nutzen-Risiko-Abwägungen die Indikation auf eine Patientengruppe beschränkt, bei der dringender Handlungsbedarf für eine Therapie besteht.

Die FDA hat Vandetanib in den USA zugelassen für die Behandlung von **symptomatischem oder progressivem** MTC bei Patienten mit inoperabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung [6]. Bei der Zulassung wurden die Daten der Studie 58 herangezogen. In diese Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen die Diagnose einer hereditären oder sporadischen Form des MTC in nicht resektablem und lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium vorlag [4]. Der Krankheitsverlauf musste somit nicht notwendigerweise symptomatisch oder progressiv sein. Eine – den FDA Unterlagen zu entnehmende – Post-hoc Auswertung für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Vandetanib sowohl beim symptomatischen als auch beim asymptomatischen MTC [7]. Nichtsdestotrotz wurde die Indikation seitens der FDA während des Zulassungsprozesses entgegen der ursprünglichen Studienpopulation (Studie 58) auf „symptomatisches oder progressives MTC“ eingeschränkt. Begründet wurde dies damit, dass MTC-Patienten auch im metastatischen Stadium eine relativ lange Überlebenszeit aufweisen. Aufgrund der therapieassoziierten Risiken von Vandetanib, z. B. von Kardiotoxizität, wurde es als notwendig erachtet die Indikation derart einzuschränken, um insgesamt eine positive Nutzen-Risiko-Balance herzustellen. Die Anwendung von Vandetanib bei Patienten mit niedriger Krankheitslast oder asymptomatischer Erkrankung wurde nicht als indiziert angesehen. Zusammenfassend begründet die FDA ihre Entscheidung für diese Zulassung mit dem Umstand, dass für die Patienten im vorgesehenen (engeren) Indikationsgebiet bisher keine Therapieoption zur Verfügung stehe, welche eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ermögliche. Vandetanib eröffne diesen Patienten eine neue Therapieoption [7].

In der EU wurde Vandetanib von der EMA zugelassen zur Behandlung des **aggressiven und symptomatischen** MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung (für die vorliegende Nutzenbewertung relevanter Zulassungsstatus). Die Zulassung von Vandetanib erfolgte ebenfalls anhand der Studie 58 mit einer engeren Indikationsstellung im Vergleich zur Studienpopulation. Das Indikationsgebiet, das letztendlich daraus resultiert, weicht insofern von dem der FDA ab, als es anstatt progressiver Patienten einen aggressiven Verlauf und eine UND-Verknüpfung zum symptomatischen Verlauf beinhaltet (aggressiv und symptomatisch). Studie 58 beinhaltete keine a priori geplante Subgruppenanalyse für Patienten mit symptomatischem und progressivem MTC. Eine „Ad-hoc-Auswertung“ für die Kombination der Endpunkte PFS und objektive Ansprechrates (ORR) wurde von der EMA für diese Subgruppe erst während des Zulassungsprozesses gefordert und seitens des pU vorgenommen. Die Analyse zeigt einen



Effekt auf den kombinierten Endpunkt PFS und ORR auch bei Patienten mit progressivem und symptomatischem MTC.

Abbildung 1 zeigt den Behandlungseffekt auf den kombinierten Endpunkt PFS und ORR für 4 Ad-hoc spezifizierte Subgruppen basierend auf dem Krankheitsstatus der Patienten (Subgruppendaten aus Studie 58, Abbildung im EPAR).

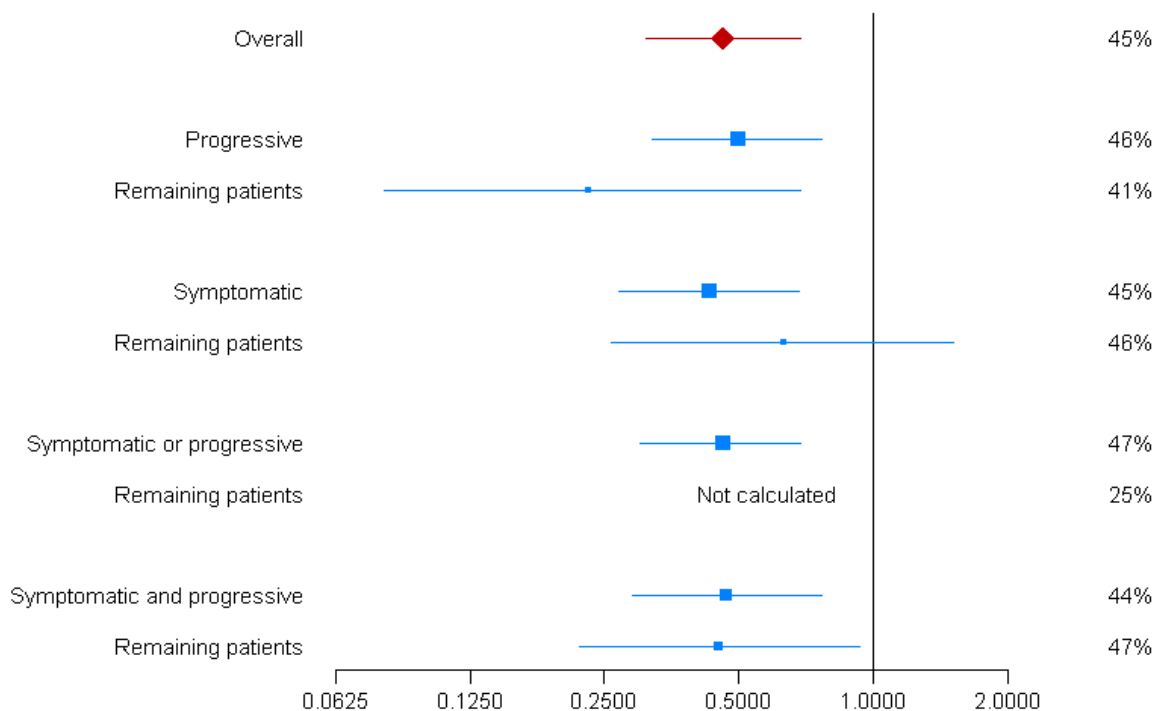


Abbildung 1: Effekt auf den kombinierten Endpunkt PFS und ORR für 4 Ad-hoc spezifizierte Subgruppen, basierend auf Krankheitsstatus

PFS: progressionsfreies Überleben, ORR: objektive Ansprechrate

Im Zulassungsprozess der EMA wurde trotz dieser Analyse eine nachfolgende Einschränkung des Indikationsgebiets vorgenommen. Das Hauptargument war hierbei, ähnlich wie bei der FDA, die Notwendigkeit der Definition einer Patientenpopulation, bei der dringender Handlungsbedarf in Form einer medizinischen Intervention besteht. Sowohl die Symptomatik als auch der Progress stellt beim MTC hierfür einen wichtigen Anhaltspunkt dar. Die Eingrenzung der Indikation von Vandetanib durch die EMA erfolgte somit ebenfalls primär aufgrund von Nutzen-Risiko-Abwägungen unter Berücksichtigung der teils erheblichen Toxizität von Vandetanib. Im Verlauf des EMA-Zulassungsverfahrens erfolgte noch eine weitere Spezifizierung des Anwendungsgebiets („aggressiv“ anstatt „progressiv“). Aus Sicht der EMA ist der Begriff „progressiv“ beim MTC nicht eindeutig definiert. Daher führte sie an dieser Stelle den Begriff „aggressives MTC“ anstatt „progressives MTC“ ein, um Patienten zu charakterisieren, bei denen aufgrund eines sich rasch verschlechternden Gesundheitszustands

dringender Handlungsbedarf besteht. Die EMA begründet ihre Entscheidung für eine Eingrenzung der Indikation auf Patienten mit aggressiver und symptomatischer Erkrankung mit dem Umstand, dass lediglich in dieser Patientenpopulation der Nutzen einer Therapie die Risiken eindeutig überwiege.

Aus Sicht des Instituts stellt die Subgruppe von Patienten mit symptomatischem und **progressivem** MTC (wie in Abbildung 1 ausgewertet) jedoch eine adäquate Näherung an die Zulassungspopulation (**aggressiv** und symptomatisch) dar (siehe hierzu die Detailargumentation in Abschnitt 2.7.2.3.3 „Aggressiv versus progressiv und symptomatisch bzw. Kombination von beidem“).

### **Studienpopulation**

Studie 58 schloss, wie bereits oben ausgeführt, Patienten ein, bei denen die Diagnose einer hereditären oder sporadischen Form des MTC in nicht resektablem und lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium vorlag. Die Studienpopulation ging somit über die durch die EU-Zulassung vorgegebene Patientengruppe hinaus, da die Einschlusskriterien keine Begrenzung auf einen aggressiven und symptomatischen Krankheitsverlauf beinhalteten. Somit umfasst diese Studie auch einen relevanten Anteil von Patienten, welcher nicht der Zulassungspopulation zuzuordnen ist. Laut den Ausführungen im EPAR hatten 56 % (185 von 331 Patienten) der eingeschlossenen Patienten ein symptomatisches und progressives MTC. Aus Sicht des Instituts stellt diese Subgruppe der Patienten mit symptomatischem und progressivem MTC eine adäquate Näherung an die Zulassungspopulation dar (siehe hierzu die Detailargumentation in Abschnitt 2.7.2.3.3 „Aggressiv versus progressiv und symptomatisch bzw. Kombination von beidem“).

Aufgrund des nicht ausreichend hohen Anteils dieser Gruppe an der Studienpopulation insgesamt (circa 44 % der Patienten nicht zulassungskonform) ist eine separate Analyse der Zulassungspopulation für die Nutzenbewertung notwendig (siehe hierzu die Detailargumentation in Abschnitt 2.7.2.3.5 „Verfügbare Daten und Möglichkeit der Bewertung“).

Die Machbarkeit einer separaten Analyse der Zulassungspopulation aus den Daten der Studie 58 ist ebenfalls gegeben, da die betreffenden Patienten in der Studie bereits im Zulassungsprozess eindeutig definiert und (zumindest für einen kombinierten Endpunkt) separat ausgewertet wurden. Eine separate Analyse der Studiendaten zur Zulassungspopulation ist damit auch für andere (patientenrelevante) Endpunkte eindeutig möglich und gut durchführbar.

### **Fazit**

Der pU hätte in seinem Dossier (Modul 1–4) separate Analysen zur Zulassungspopulation darstellen können. Die Subgruppe der Patienten mit symptomatischem und progressivem MTC ist seit dem Zulassungsverfahren bekannt, eindeutig definiert und kann als adäquate Näherung an die Zulassungspopulation gelten. Seitens des pU werden jedoch lediglich die

Daten der gesamten Studienpopulation präsentiert und bewertet. Zudem begründet der pU das Fehlen der notwendigen Subgruppenanalysen nicht adäquat (siehe hierzu die Detailargumentation in Abschnitt 2.7.2.3.4 „Inhaltliche Diskussion im Dossier“). Auch anhand einer detaillierten Sichtung von Modul 5, insbesondere der Zulassungsunterlagen und der Korrespondenz des pU mit der EMA, konnten keine – über die oben präsentierten Informationen zum kombinierten Endpunkt PFS und ORR hinausgehenden – Daten zu patientenrelevanten Endpunkten in der Zulassungspopulation identifiziert werden.

Zusammenfassend lagen somit keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten innerhalb der Zulassungspopulation vor, welche eine Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib ermöglicht hätten. Die seitens des pU präsentierte Datenlage bildet die relevante Population aus Sicht des Instituts nicht adäquat ab und lässt keine validen Rückschlüsse zu (siehe hierzu die Detailargumentation in Abschnitt 2.7.2.3.5 „Verfügbare Daten und Möglichkeit der Bewertung“).

Das vorliegende Dossier ist daher inhaltlich unvollständig.

### **2.7.2.3.3 Aggressiv versus progressiv und symptomatisch bzw. Kombination von beidem**

Wie bereits ausgeführt stellt die Subgruppe von Patienten mit symptomatischem und **progressivem** MTC (wie im Rahmen der EMA-Zulassung ausgewertet) aus Sicht des Instituts eine adäquate Näherung an die – dieser Nutzenbewertung zugrunde zu legende – Zulassungspopulation (**aggressiv** und symptomatisch) dar. Dies wird im Folgenden begründet:

Während des Zulassungsprozesses forderte die EMA vom pU die Durchführung von „Ad-hoc spezifizierten“ Subgruppenanalysen basierend auf dem Krankheitsstatus der Patienten aus Studie 58. Diese waren laut Studienprotokoll nicht a priori geplant. Dargestellt wurde der Effekt auf den kombinierten Endpunkt PFS und ORR bei Patienten mit symptomatischem, progressivem sowie symptomatischem UND progressivem MTC (siehe Abbildung 1). Die betreffenden Patienten wurden im Zulassungsprozess wie folgt charakterisiert:

- Vorliegen von krankheitsbedingten Hauptsymptomen zu Studienbeginn (z. B. Tumorschmerzen [höchster Schmerz-score > 4, Opioidgebrauch], Diarrhoen, Hautrötung).
- Anzeichen von progressiver Erkrankung / Progression zu Studienbeginn (z. B. carcinoembryonales Antigen [CEA]- und Calcitonin [CTN]- Werte, CEA- und CTN- Verdopplungszeit, Tumorgröße, Metastasen).

Die Analyse zeigte einen Effekt von Vandetanib auf den kombinierten Endpunkt PFS und ORR auch bei Patienten mit progressivem und symptomatischem MTC. Es war somit offensichtlich möglich, Patienten mit symptomatischem und progressivem MTC innerhalb der Studie 58 zu identifizieren und separat auszuwerten und die Machbarkeit einer solchen

Subgruppenanalyse kann folglich angenommen werden. Laut den Ausführungen im EPAR hatten 25 Patienten aus Studie 58 ein ausschließlich symptomatisches MTC, 64 Patienten litten unter einer ausschließlich progressiven Erkrankung und bei 185 Patienten war die Erkrankung sowohl progressiv als auch symptomatisch. Es ist hierbei darauf hinzuweisen, dass diese und weitere Zahlenangaben im EPAR bei dem Versuch der Addition Lücken aufweisen und sich die ITT-Population der Studie nicht komplett herleiten lässt. Da die Population der sowohl progressiven als auch symptomatischen Patienten jedoch klar abgegrenzt und benannt wird, wird diese seitens des Instituts als heranziehbar angesehen.

Die Relevanz und eindeutige Abgrenzbarkeit der betreffenden Population werden durch eine weitere Maßnahme aus dem US-Zulassungsprozess von Vandetanib bekräftigt: Die FDA forderte vom pU nach der Markteinführung von Vandetanib die Durchführung einer zweiarmigen randomisierten Studie bei Patienten mit progressivem oder symptomatischem MTC zwecks Vergleich von 2 verschiedenen Dosisregimes (Studie D4200C00097).

Wie aus den Vorgaben zur o. g. Studie (**progressiv ODER symptomatisch**) und dem entsprechenden US-Zulassungsstatus von Vandetanib deutlich wird, weicht das von der EMA vorgegebene Indikationsgebiet von Vandetanib insofern von dem der FDA ab, als es anstatt progressiver Patienten einen aggressiven Verlauf und eine UND-Verknüpfung zum symptomatischen Verlauf beinhaltet (**aggressiv UND symptomatisch**). Aus Sicht der EMA ist der Begriff „progressiv“ beim MTC nicht eindeutig definiert. Daher führt sie an dieser Stelle den Begriff „aggressives MTC“ anstelle von „progressives MTC“ ein, wobei der Begriff „aggressiv“ einen sich rasch verschlechternden Gesundheitszustand bei den Patienten mitberücksichtigen soll. Im Hinblick auf die mit der Behandlung mit Vandetanib verbundenen Risiken erschien es der EMA wichtig, die Behandlung mit Vandetanib auf Patienten mit einem wirklichen Bedarf für eine Therapie zu beschränken, basierend auf klinischen oder biologischen Kriterien. Aus klinischer Sicht sieht die EMA dies bei Patienten mit einem symptomatischen **und** aggressiven Verlauf der Erkrankung als erfüllt an. Eine symptomatische **oder** progressive Erkrankung allein wird als nicht ausreichend erachtet. Insbesondere diese letzte Aussage aus dem EPAR und der Fachinformation von Vandetanib wird seitens des Instituts als relevant dafür angesehen, dass bei einer Bewertung gemäß dem europäischen Zulassungsstatus (und damit in Abweichung vom US-Zulassungsstatus) die UND-Verknüpfung zu beachten ist. Zudem lässt sich erkennen, dass „aggressiv“ und „progressiv“ nicht als vollständig synonym angesehen werden. Die EMA (und die Fachinformation) führt jedoch weiter aus, dass die Änderungsrate in Biomarkerspiegeln wie dem CTN und/oder dem CEA sowie die Änderungsrate des Tumorumfanges während des beobachtenden Abwartens dazu beitragen können, sowohl diejenigen Patienten mit einem Bedarf für die Therapie als auch den optimalen Zeitpunkt für den Beginn der Behandlung zu erkennen. Zwar wird auch angemerkt, dass bildgebende Verfahren alleine nicht zur Indikationsstellung geeignet sind, dennoch ergeben sich bei den o. g. Kriterien große Schnittmengen zu den Anzeichen eines Progresses. Es ist davon auszugehen, dass Patienten mit aggressivem und symptomatischem Krankheitsverlauf eine Teilmenge derer mit Progress

und Symptomatik sind. Gleichwohl basiert die Indikationseinschränkung „aggressiv und symptomatisch“ auf den o.g. Subgruppenanalysen und Definitionen für „progressives MTC“ und „symptomatisches“ MTC, es wurden nachträglich keine Subgruppenanalysen für einen aggressiv-symptomatischen Verlauf vorgenommen. Zusammenfassend kann dies aus Sicht des Instituts als Anhalt dafür gelten, dass die Subgruppe von Patienten mit symptomatischem und progressivem MTC eine adäquate Näherung an die Zulassungspopulation (aggressiv und symptomatisch) darstellt. Entsprechende Analysen auf Basis der bereits im Zulassungsprozess identifizierten Subgruppe wären somit akzeptabel gewesen.

Das Heranziehen der gesamten Studienpopulation erscheint umso fragwürdiger, als dass die endgültige Zulassungspopulation (aggressiv und symptomatisch) eher eine Teilmenge der progressiven und symptomatischen Patienten darstellt, welche ja bereits nur circa die Hälfte der Studienpopulation ausmachen.

#### **2.7.2.3.4 Inhaltliche Diskussion im Dossier**

Wie bereits ausgeführt legt der pU keine adäquate Begründung für das Fehlen von Subgruppenanalysen, die den Zulassungsstatus abbilden, vor, wie im Folgenden erläutert wird:

Der pU argumentiert im Dossier, Modul 4, Abschnitt 4.2.2, dass das Einschlusskriterium der Studie 58 bezüglich der Population den Zulassungsstatus von Vandetanib widerspiegeln. Gemäß Zulassung sei eine aggressive und symptomatische Erkrankung gefordert, es sei jedoch im Zulassungsprozess keine klare Definition des Begriffs „aggressiv“ erfolgt und nur vorschlagsweise seien einige Parameter spezifiziert worden, anhand derer die Orientierung bei der Einstufung erfolgen könnte. Als „symptomatisch“ definiert der pU gemäß Zulassung Patienten mit krankheitstypischen Symptomen (Durchfälle, Schmerzen, Erschöpfung, etc.). Aufgrund der Rate der diesbezüglichen (krankheitstypischen) UEs und SUEs in beiden Armen der Studie (je > 90 %), geht der pU nachfolgend nicht von einer relevanten Inkongruenz zwischen Studienpopulation und der Zulassungspopulation aus.

Dieser Argumentation des pU kann seitens des Instituts nicht gefolgt werden. Wie im vorangehenden Abschnitt dargelegt, wurde der Anteil von Patienten mit progressivem und symptomatischem Krankheitsverlauf innerhalb der Studie 58 im Zulassungsprozess eindeutig identifiziert und betrug 56 % der Studienpopulation. Selbst wenn die ebenfalls beschriebene nachfolgende Zulassungsanpassung von „progressiv“ zu „aggressiv“ nicht in angepassten Subgruppenanalysen mündete und damit Fragen der Definition aufwirft, so ist diese jedoch wie oben beschrieben eher als weitere Eingrenzung der Population zu sehen. Daten zur definierten Subgruppe (progressiv und symptomatisch) hätten zumindest als adäquate Näherung herangezogen werden können bzw. müssen. Eine argumentative Beschränkung auf symptomatische Patienten (wie vom pU vorgenommen) ist sicher nicht ausreichend, da hiermit nur ein Teilaspekt der Zulassung abgedeckt wird. Zudem ist die Herleitung des pU hierzu (anhand der in der Studie aufgetretenen UEs) sehr fragwürdig und zugleich unnötig, da

ja auch der Anteil symptomatischer Patienten zu Studienbeginn während des Zulassungsprozesses eindeutig identifiziert wurde.

Zusammenfassend lässt der Umgang des pU mit der Populationsproblematik viele Fragen offen. Der pU argumentiert ohne jeden Bezug zum konkreten Zulassungsprozess und ohne die Subgruppenanalyse zu Patienten mit progressivem und symptomatischem Krankheitsverlauf überhaupt zu erwähnen. Die unter Vernachlässigung dieser zum Zeitpunkt der Dossiererstellung bereits vorliegenden Subgruppenanalyse vorgebrachte Argumentation kann in Kenntnis des illustrierten Zulassungsprozesses nicht überzeugen.

### 2.7.2.3.5 Verfügbare Daten und Möglichkeit der Bewertung

Wie bereits ausgeführt bildet die seitens des pU präsentierte Datenlage die relevante Population aus Sicht des Instituts nicht adäquat ab und lässt keine validen Rückschlüsse zum Zusatznutzen von Vandetanib zu. Es ergibt sich keine Möglichkeit der Bewertung, wie im Folgenden erläutert wird:

Die seitens des pU im Dossier, Modul 1–4, präsentierten Daten beziehen sich alle auf die gesamte Studienpopulation der Studie 58. Wie bereits detailliert begründet umfasst die Studienpopulation jedoch einen relevanten Anteil von Patienten, welcher nicht der Zulassungspopulation zuzuordnen ist (circa 44 % der Patienten haben keinen progressiven und symptomatischen Krankheitsverlauf).

Gemäß dem Methodenpapier des Instituts ist es für das Einschlusskriterium bezüglich der Population ausreichend, wenn bei mindestens 80 % der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen [8]. Im vorliegenden Fall können lediglich 56 % der Patienten aus Studie 58 näherungsweise der Zulassungspopulation zugeordnet werden, nämlich Patienten mit symptomatischem und progressivem MTC. Das Dossier (Modul 1–4) enthält keinerlei Subgruppendaten zu dieser Population. Lediglich den Zulassungsunterlagen der EMA in Modul 5 des Dossiers sind Subgruppendaten zu entnehmen. Diese betreffen jedoch nur den kombinierten Endpunkt PFS und ORR (und damit einen kombinierten Surrogatendpunkt). Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere auch zu Schadensaspekten, konnten in Modul 5 nicht identifiziert werden.

Im Falle fehlender Subgruppenanalysen sieht das Methodenpapier des Instituts Folgendes vor: Studien, bei denen das Einschlusskriterium bezüglich der Population bei weniger als 80 % der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen oder **wenn hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, dass die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse auf die Zielpopulation der systematischen Übersicht anwendbar sind** [8]. Wie bereits erwähnt fehlen Daten zu jeglichen patientenrelevanten Endpunkten in der Zulassungspopulation. Solche Subgruppenanalysen und ggf. nicht signifikante

Interaktionstests (Zulassungspopulation versus restliche Patienten) für patientenrelevante Endpunkte wären jedoch eine Datenbasis mithilfe derer ggf. die Annahme unterstützt werden könnte, dass die in der Studie gewonnenen Ergebnisse auf die Zulassungspopulation anwendbar sind. Diese Analysen wurden seitens des pU jedoch nicht vorgelegt und sind auch in Modul 5 nicht auffindbar. Darüber hinaus findet sich im Dossier auch kein sonstiger Nachweis für die Anwendbarkeit der Studiendaten auf die Zulassungspopulation, über die im vorangehenden Abschnitt gewürdigte und nicht überzeugende Argumentation des pU hinaus.

Zusammenfassend sind im Dossier für die Zulassungspopulation keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verfügbar. Hieraus resultiert, dass

- keine Möglichkeit besteht, die Anwendbarkeit / Übertragbarkeit von Daten aus der Studienpopulation auf die Zulassungspopulation einzuschätzen und
- keine Möglichkeit besteht, anhand patientenrelevanter Endpunkte in der Zulassungspopulation den Zusatznutzen von Vandetanib im Vergleich zu BSC zu bewerten.

Die umfassende Unvollständigkeit des Dossiers verhindert somit jegliche inhaltliche Annäherung an eine valide Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib.

#### **2.7.2.4 Kommentare zu weiteren Abschnitten von Modul 4 des Dossiers**

Aufgrund der festgestellten inhaltlichen Unvollständigkeit des Dossiers erübrigt sich die Kommentierung großer Teile des vom pU vorgelegten Dossiers (Modul 4). Dies betrifft insbesondere

- Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und –analyse (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5 des Dossiers),
- Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studien- (Abschnitt 4.3.1.2.2) bzw. Endpunktebene (Abschnitt 4.3.1.3, Anhang 4-F, 4-G) und zum Großteil der Studienergebnisse (Abschnitt 4.3.1.3 des Dossiers),
- Angaben des pU zu weiteren Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3, Anhang 4-F, 4-G des Dossiers),
- Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise (Abschnitt 4.4.1 des Dossiers),
- Angaben des pU zum Zusatznutzen einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß und zu den Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3 des Dossiers) und
- Angaben des pU zur Verwendung von Ergebnissen zu Surrogatendpunkten (Abschnitt 4.5.4 des Dossiers)

### **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**

Die Beschreibung der Erkrankung des MTC ist hinreichend. Der pU beschreibt die Zielpopulation fach- und gebrauchsinformationskonform: indiziert für die Behandlung des aggressiven und symptomatischen MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung [3].

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Für die Zielpopulation gibt es zurzeit keine effektive oder anerkannte Behandlungsoption.

##### **3.1.3 Prävalenz und Inzidenz**

Zur Bestimmung der Anzahl der Zielpopulation in der GKV geht der pU wie folgt vor (siehe Tabelle 4):

- a) Identifizierung der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms;
- b) Bestimmung des Anteils der Inzidenz des MTC innerhalb des Schilddrüsenkarzinoms;
- c) Abgrenzung des Anteils des aggressivem und symptomatischen MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung in Relation zu der Inzidenz des MTC;
- d) Angabe des Anteils der Zielpopulation in der GKV;
- e) Bestimmung der 1-Jahres-Sterberate;
- f) Annahme der Beziehung zwischen Prävalenz und Inzidenz.

Für Schritt a) zitiert der pU 2 Quellen: Holmer 2009 [9] und das Robert Koch-Institut 2010 [10]. Basierend darauf geht der pU von einer Untergrenze von circa 4000 und einer Obergrenze von 5350 neu an einem Schilddrüsenkarzinom Erkrankten per annum aus.

Bei der Bestimmung des Anteils der Inzidenz des MTC in Schritt b) belegt der pU seine Angaben mit mehreren wissenschaftlichen Publikationen, u. a. Reiners 2008 [11], Sippel 2008 [12] und Assmann 2008 [13], und geht daraufhin von einer Spannweite von 5 % bis 10 % aus.

In Schritt c) gibt der pU zuerst an, dass der Anteil von T3 und T4 inzidenten Patienten (TNM-Stadieneinteilung nach der UICC) im Zeitraum von 1988 bis 2006 im Tumorregister



München 19,2 % betrug [14]. Hierbei beziehen sich T3 und T4, unabhängig von der Stadieneinteilung, auf die Tumorgöße. Zwischen 1988 und 1997 betrug der Anteil der Stadien III bis IV in 57 Behandlungszentren in Deutschland 53 % (1217 Patienten ausgewertet) [15]. Dieser Wert wird vom pU als Obergrenze angesehen, unter der auch Patienten ohne aggressive Erkrankung fallen könnten. Im Anschluss werden die Ergebnisse einer Delphi-Befragung [16] beschrieben: „(...) durch die befragten Experten geschätzten Anteile zwischen 2 % und 80 % (Mittelwert 32,4 %, Median 25 %) (...)“. Schlussendlich verwendet der pU den Mittelwert der Delphi-Befragung von 32,4 % für weitere Berechnungen.

Der pU gibt an, dass 86,2 % der Versicherten in Deutschland GKV-Versicherten seien. Dieser Anteil soll laut dem pU in Schritt d) auf den Anteil der Zielpopulation in der GKV übertragen werden.

Zur Bestimmung der 1-Jahres-Sterberate zitiert der pU in Schritt e) ausschließlich die Auswertung seiner Delphi-Befragung [16]. Das sei laut dem pU darauf zurückzuführen, dass sich die Mortalitätsraten aus der wissenschaftlichen Literatur nicht explizit auf die Zielpopulation bezögen. Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit im Stadium IV liege beispielsweise bei circa 40 % nach Roman 2006 [17], bei circa 46 % nach Raue 1998 [15] und bei circa 35 % nach Modigliani 1998 [18]. Aus dieser Delphi-Befragung [16] gehe hervor: „(...) zwischen 12 und 72 Monaten durchschnittlich verbleibender Lebenserwartung für Patienten in der Zielpopulation; Mittelwert (36,7 Monate) und Median (36 Monate) (...)“. Somit stützt sich der pU auf die 36 Monate durchschnittliche Restlebenserwartung. Dadurch ergibt sich eine 1-Jahres-Sterberate von 20,6 %. Der pU betont den Stellenwert der 1-Jahres-Sterberate, indem er beschreibt, dass „(...) ohne genaue Zahlen zur speziell bei MTC vorherrschenden Sterblichkeitsrate eine Errechnung der Prävalenz über einen definierten Zeitraum aus den Zahlen zur Inzidenz zunächst kaum sinnvoll erscheint“.

Zum Schluss verwendet der pU eine Formel, um die Prävalenz aufgrund der Inzidenz zu bestimmen. Hierbei liegt u. a. die Annahme zugrunde, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit zeitlich konstant verläuft.

Tabelle 4: Vorgehensweise zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation

Zwischenschritte	Anteil bzw. Spannweite <sup>a</sup>
a) Identifizierung der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms	Min: 4000; Max: 5350
b) Bestimmung des Anteils der Inzidenz des MTC innerhalb des Schilddrüsenkarzinoms	Min: 5 %; Max: 10 %
c) Abgrenzung des Anteils des aggressiven und symptomatischen MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung in Relation zur Inzidenz des MTC	32,4 %
d) Angabe des Anteils der Zielpopulation in der GKV	86,2 %
e) Bestimmung der 1-Jahres-Sterberate	20,6 %
f) Annahme der Beziehung zwischen Prävalenz und Inzidenz	$P_n = P_{n-1} + I \cdot (P_{n-1} + I) \cdot \text{1-Jahres-Sterberate}$
Ergebnis	215 – 578
a: Angaben des pharmazeutischen Unternehmers. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, Max: Maximum, Min: Minimum, MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom	

### Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU zitiert die Inzidenzfälle des Schilddrüsenkarzinoms 2006 (5280) und die Projektion für 2010 (5350) vom Robert Koch-Institut [10]. Auf dieser Basis rechnet der pU mit „einem leichten Anwachsen der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms“. Dies ist aus Sicht des Instituts nachvollziehbar und plausibel. Zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz innerhalb des Anwendungsgebiets von Vandetanib hat der pU keine Angaben gemacht.

### Bewertung

Die Schritte a), b), und d) sind mit Daten von geringer Unsicherheit belegt, die in ihrer Größenordnung plausibel sind. Dagegen schreibt der pU, dass die Schritte c) und e) mit hoher Unsicherheit behaftet sind. Insbesondere das verwandte Model macht eine Reihe von (impliziten) Annahmen hinsichtlich der zeitlichen Konstanz der Parameter. Für beide Schritte hätte der pU eine Sensitivitätsanalyse durchführen müssen.

Würde man beispielsweise eine 1-Jahres-Sterberate von 10 % annehmen, so läge die GKV-Zielpopulation zwischen circa 500 und 1340. Betrüge der Anteil der Inzidenz des MTC innerhalb des Schilddrüsenkarzinoms 40 %, würden sich circa 270 bis circa 710 GKV-Patienten in der Zielpopulation ergeben. Kombiniert man diese beiden Annahmen, wären circa 620 bis circa 1660 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

#### 3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird vom Institut der Zusatznutzen von Vandetanib auf Basis des Dossiers als „nicht belegt“ eingestuft (siehe Abschnitt 2.4).

### **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.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC wird vom G-BA wie folgt definiert [19]: „Als *best supportive care* wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (z. B. Bisphosphonate bei schmerzhaften Knochenmetastasen, externe Strahlentherapie)“. Der pU interpretiert BSC wie folgt: „Chemotherapie zählt im Allgemeinen nicht zu den Standardmaßnahmen im Rahmen einer BSC“ (S. 19, Modul 3). Dies ist aus Sicht des Instituts plausibel.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind plausibel.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind plausibel.

#### **3.2.3 Kosten**

Der pU erläutert, die zweckmäßige „Vergleichstherapie BSC ist individuell stark unterschiedlich, da sie ganz auf die persönlichen Erfordernisse und Beschwerden der Patienten ausgerichtet ist. Dementsprechend wurde eine erhebliche Variabilität in den ermittelten Kosten festgestellt“. Der pU versucht, über 3 verschiedene Wege die Kosten von BSC abzuschätzen: 1. über die Zulassungsstudie, 2. über eine Delphi-Befragung und 3. über einen externen Datenanbieter. Die mittels der 3 Vorgehensweisen ermittelten Kosten von BSC stellt der pU in einer zusammenfassenden Tabelle (S. 42 Modul 3) dar. So gibt der pU beispielsweise die Medikationskosten im Rahmen von BSC mit 2163,76 € anhand der Zulassungsstudie, mit 1609,74 € anhand einer Delphi-Befragung und mit 1547,70 € anhand von Daten des externen Datenanbieters IMS an. Für nichtmedikamentöse Therapieverfahren werden 3395,35 € anhand der Delphi-Befragung angegeben. Jeweils 1236,68 € (Delphi-Befragung) und 1931,74 € (externer Datenanbieter) werden für die palliative Chemotherapie angesetzt.

Darüber hinaus geht der pU auf die schlechte Datenqualität ein. So beschreibt der pU, dass die Studiendaten „sehr lückenhaft“ sind. Des Weiteren ist die Herkunft der Preise in den einzelnen 3 Patientenprofilen des IMS unklar, da sie bereits dem pU unplausibel erscheinen.

Da der pU weder Wirkstoffe innerhalb der medikamentösen Therapie von BSC noch ihre Preise angegeben hat, ist es dem Institut nicht möglich, die Kostenberechnung

nachzukonstruieren. Gleiches gilt für die nichtmedikamentöse Therapie. Die Chemotherapie zählt, wie der pU selbst erläutert, nicht zu BSC.

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

Für den RET-Test, der vor der Einnahme von Vandetanib durchzuführen ist, gibt der pU an, dass zumindest 80 % der Patienten im stationären Bereich diesen Test erhalten. Somit sind die Kosten des RET-Tests nur bei 20 % der Zielpopulation zu berücksichtigen. Eine Quelle fügt der pU allerdings nicht bei. Das Institut kann diese Angaben anhand der in Modul 3 verfügbaren Daten nicht nachvollziehen. Hinzukommt, dass der pU anderweitig angibt, „dass die Behandlung der Patienten vorwiegend ambulant erfolgt“ (S. 53, Modul 3).

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Für die Behandlung „Vandetanib + BSC“ werden Jahrestherapiekosten in Höhe von 68 389,22 € angegeben, davon entfallen auf BSC 2610,65 €. Die Verabreichung von BSC ohne Vandetanib als zweckmäßige Vergleichstherapie kostet dem pU zufolge 2971,24 €. Die unsichere Datenlage resultiert vor allem daraus, dass sich BSC von Patient zu Patient unterscheidet und von der Versorgungsrealität abhängt. Der pU gibt weder konkrete Rechenschritte noch die der Berechnung der Kosten zugrunde liegenden Zahlen an, was eine Überprüfung seitens des Instituts nicht ermöglicht. Das Institut kann auf Grundlage der Angaben in Modul 3 keine fundierte Einschätzung vornehmen. Als Orientierungswert können die Kosten von 2 vom G-BA benannten Elementen von BSC dienen [19]: So gibt der pU im Bericht der Delphi-Befragung an [16], dass pro externe Strahlentherapie je nach Anzahl der Fraktionen circa 1100 € bis circa 2260 € anfallen, was in dieser Größenordnung plausibel erscheint. Für Zoledronsäure, einen zentralen Wirkstoff der Bisphosphonate, errechnet das Institut Kosten in Höhe von rund 2850 € bei kontinuierlicher Gabe pro Patient per annum.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU geht davon aus, dass „gut 50 % der Patienten in der Zielgruppe behandelt werden“ könnten. Außerdem vermutet der pU, dass circa 12 %, so wie in der Zulassungsstudie, die Therapie mit Vandetanib abbrechen.

## **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die Angaben des pU zur Zielpopulation (215 – 578) sind mit Unsicherheit behaftet. Der pU hätte eine Sensitivitätsanalyse durchführen müssen. Würde man beispielsweise eine 1-Jahres-Sterberate von 10 % annehmen, so läge die GKV-Zielpopulation zwischen circa 500 und 1340. Für die Kosten von BSC gibt der pU weder konkrete Rechenschritte noch die der Berechnung der Kosten zugrunde liegenden Zahlen an. Die Angaben sind daher nicht nachvollziehbar.

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

### **4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)**

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2, und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

### **4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)**

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

#### **Allgemeine Angaben zum Arzneimittel**

Der pU beschreibt den Wirkmechanismus von Vandetanib in nachvollziehbarer Weise. Hierbei gibt er auch an, dass der genaue Wirkmechanismus von Vandetanib beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC noch nicht vollständig charakterisiert sei. Die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel sind damit umfassend beschrieben.

#### **Zugelassene Anwendungsgebiete**

Der pU stellt neben dem für Deutschland gültigen Zulassungsstatus auch den internationalen Zulassungsstatus dar. Es lagen keine Zulassungen vor, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Als Konsequenz für die Nutzenbewertung ergab sich, dass für die Identifizierung von relevanten Studien zu Vandetanib keine bibliografische Recherche erforderlich war. Der internationale Zulassungsstatus ist jedoch fehlerhaft, da in Tabelle 2-5, Modul 2 des Dossiers, für die FDA-Zulassung nicht das richtige Anwendungsgebiet angegeben wird. Es fehlt die Bezugnahme auf den „symptomatischen“ Krankheitsverlauf, welche den US-Zulassungsdokumenten von Vandetanib zu entnehmen ist: „Caprelsa is indicated for the treatment of symptomatic or progressive medullary thyroid cancer in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease.“

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

### **4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)**

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Abschnitt 3.4 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen (z. B. der Fach- oder Gebrauchsinformation, dem Risk-Management-Plan) ergeben. Die seitens des pU gemachten Angaben sind im Abgleich mit den Inhalten dieser Quellen umfassend.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

## 5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Vandetanib ist indiziert für die Behandlung des aggressiven und symptomatischen MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

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

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

Der Zusatznutzen von Vandetanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann aufgrund der inhaltlichen Unvollständigkeit des Dossiers nicht bewertet werden und wird daher als nicht belegt angesehen. Die Feststellung der inhaltlichen Unvollständigkeit ist maßgeblich dadurch bedingt, dass keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten innerhalb der Zulassungspopulation vorliegen, welche eine Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib ermöglicht hätten. Die seitens des pU präsentierte Datenlage bildet die relevante Population aus Sicht des Instituts nicht adäquat ab und lässt keine validen Rückschlüsse zu.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Der pU führt eine Berechnung der GKV-Zielpopulation über 6 Schritte durch (s. Abschnitt 3.1.3). Die Schritte a), b), d) und f) sind mit Daten von geringer Unsicherheit belegt, die in ihrer Größenordnung plausibel sind. Dagegen räumt der pU selbst ein, dass die Schritte c) und e) mit hoher Unsicherheit behaftet sind. Für diese beiden unsicheren Schritte hätte der pU eine Sensitivitätsanalyse durchführen müssen.

Tabelle 5: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Vandetanib	215 – 578 <sup>a</sup>	Für unsichere Schritte hätte der pU eine Sensitivitätsanalyse durchführen müssen. Würde man beispielsweise die eine 1-Jahres-Sterberate von 10 % annehmen, so läge die GKV-Zielpopulation zwischen 504 und 1341 <sup>b</sup> .
a: Angaben des pharmazeutischen Unternehmers. b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer		

#### 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Die Kostenangaben zu Vandetanib sind korrekt. Hingegen sind die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zum Teil nicht nachvollziehbar und die Kosten von BSC in hohem Maße unsicher. Als Kosten der Therapie „Vandetanib + BSC“ gibt der pU 68 389,22 € an.

Das Institut kann auf Grundlage der Angaben in Modul 3 keine fundierte Einschätzung vornehmen. Als Orientierungswert können die Kosten von 2 vom G-BA benannten Elementen von BSC dienen [19]: So gibt der pU im Bericht der Delphi-Befragung an [16], dass pro externe Strahlentherapie je nach Anzahl der Fraktionen circa 1100 € bis circa 2260 € anfallen, was in dieser Größenordnung plausibel erscheint. Für Zoledronsäure, einen zentralen Wirkstoff der Bisphosphonate, errechnet das Institut rund 2850 € bei kontinuierlicher Gabe pro Patient per annum.

Tabelle 6: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>a</sup>	Kommentar des Instituts
Vandetanib + BSC	Erwachsene Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	68 389,22	Die unsicheren Angaben des pU sind insbesondere auf die schlechte Datenlage zurückzuführen. Darüber hinaus gibt der pU keine konkreten Rechenwege sowie die zugrunde liegenden Preise nicht an, was die Bewertung des Instituts nicht ermöglicht.
BSC	Erwachsene Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	2971,24	

a: Angaben des pharmazeutischen Unternehmers;  
BSC: *best supportive care*, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen.

*„Vandetanib (Caprelsa®) soll gemäß Fach- und Gebrauchsinformation angewendet werden, d. h. mit der zugelassenen Dosierung, sowie unter Berücksichtigung aller*

*Gegenanzeigen, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Neben- und Wechselwirkungen, wie sie in der Fachinformation dargestellt sind. Die Behandlung sollte durch einen Arzt veranlasst und überwacht werden, der mit der Behandlung des MTC und mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs sowie mit der Auswertung von Elektrokardiogrammen (EKG) Erfahrung hat.*

*Folgende Gegenanzeigen sind dabei zu berücksichtigen:*

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.*
- *Kongenitales Long-QTc-Syndrom.*
- *Patienten mit einem QTc-Intervall von über 480 ms.*
- *Die gleichzeitige Anwendung von Vandetanib und den folgenden Arzneimitteln, die bekanntermaßen ebenfalls das QTc-Intervall verlängern und/oder Torsade de pointes induzieren können: Arsenhaltige Arzneimittel, Cisaprid, Erythromycin intravenös (i.v.), Toremifen, Mizolastin, Moxifloxacin, Antiarrhythmika der Klasse IA und III.*
- *Stillzeit.*

*Daneben bestehen folgende besondere Warnhinweise:*

- *QTc-Verlängerung und Torsade de pointes*
- *Posteriores reversible Enzephalopathie-Syndrom PRES (Reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom RPLS)*
- *Rearranged during transfection-(RET)-Status*
- *Hautreaktionen*
- *Diarrhö*
- *Hämorrhagie*
- *Herzinsuffizienz*
- *Hypertonie*
- *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*
- *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*
- *Erhöhungen der Alaninaminotransferase*



- *Interstitielle Lungenerkrankung*
- *CYP3A4-Induktoren*
- *CTN unter 500 pg/ml*

*sowie Vorsichtsmaßnahmen:*

- *Patientenpass*

*Die Mitgliedsstaaten haben sicherzustellen, dass alle Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels umgesetzt werden.*

*Ärzten, die erwartungsgemäß Vandetanib anwenden und/oder verschreiben, muss Schulungsmaterial zur Verfügung gestellt werden. Das Schulungsmaterial soll folgendes enthalten:*

- *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) und Packungsbeilage*
- *Schulungsmaterial für Ärzte*
- *Patientenpass (Wortlaut wie mit dem CHMP vereinbart)*

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

*AstraZeneca gewährleistet, dass ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem vorhanden ist, welches gemäß der Verpflichtungen, die sich aus dem Pharmakovigilanzplan ergeben, eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung des Medikaments und die permanente Kontrolle des Arzneimittels während der Vermarktung sicherstellt.*

*Alle Maßnahmen gemäß EU-Risk-Management-Plan (EU-RMP) zur Risikominimierung werden eingehalten. Darüber hinaus sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich“*

## 6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 19.01.2012 [Zugriff: 27.04.2012]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-598/VerfO\\_2012-01-19.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-598/VerfO_2012-01-19.pdf).
3. AstraZeneca. Caprelsa 100 mg/300 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2012 [Zugriff: 21.05.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. AstraZeneca. An international, phase III, randomized, double-blinded, placebo-controlled, multi-center study to assess the efficacy of ZD6474 versus placebo in subjects with unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: study D4200C00058; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.
5. European Medicines Agency. Caprelsa: European Public Assessment Report; assessment report [online]. 17.11.2011 [Zugriff: 21.05.2012]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002315/WC500123603.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002315/WC500123603.pdf).
6. Center for Drug Evaluation and Research. Caprelsa: application number 022405Orig1s000; label [online]. 22.06.2011 [Zugriff: 24.05.2012]. URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/022405s001lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022405s001lbl.pdf).
7. Center for Drug Evaluation and Research. Caprelsa: application number 022405Orig1s000; medical review [online]. 06.04.2011 [Zugriff: 30.04.2012]. URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/022405Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022405Orig1s000MedR.pdf).
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 23.09.2011]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf).
9. Holmer C, Lehmann K. Schilddrüsenkarzinom [online]. In: Charité eLearning Chirurgie. 08.04.2009 [Zugriff: 21.05.2012]. URL: <http://chilearning.charite.de/index.php?id=139>.
10. Husmann G, Kaatsch P, Katalinic A, Bertz J, Kraywinkel K. Krebs in Deutschland 2005/2006: Häufigkeiten und Trends. Berlin: Robert Koch-Institut; 2010. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2010.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2010.pdf?__blob=publicationFile).
11. Reiners C, Dietlein M, Luster M. Struma maligna: Schilddrüsenkarzinome. Dtsch Med Wochenschr 2008; 133(43): 2215-2228.
12. Sippel RS, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Current management of medullary thyroid cancer. Oncologist 2008; 13(5): 539-547.

13. Assmann G, Perren A, Schubert-Fritschle G, Engel J, Nathrath W. Epidemiologie. In: Göke B, Fürst H, Reincke M, Auernhammer CJ (Ed). Endokrine Tumoren. München: Zuckschwerdt; 2008. S. 1-5.
14. Tumorzentrum München. C73: Schilddrüsenkarzinom; Krankheitsbild [online]. In: Tumorregister München: Statistiken; tumorspezifische Auswertungen. 19.03.2008 [Zugriff: 21.05.2012]. 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).
15. Raue F. German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry. Langenbecks Arch Surg 1998; 383(5): 334-336.
16. Herescon. Ein Delphi-Panel beim medullärem Schilddrüsenkarzinom: Therapieoptionen und deren Kosten bei Best Supportive Care in der Therapie eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Patientinnen und Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung [unveröffentlicht]. 2012.
17. 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): 2134-2142.
18. 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. Clin Endocrinol (Oxf) 1998; 48(3): 265-273.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2011-B-025 [unveröffentlicht]. 2011.

## Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

### 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
Quadbeck, Beate	nein	nein / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

### Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. 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; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Dixon, Michael; Selbsthilfegruppe C-Zell-Karzinom e.V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein
Rimmele, Harald; Ohne Schilddrüse Leben e.V.	ja	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	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>2</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>2</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>2</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?