



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vandetanib

Vom 5. September 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. September 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Versorgung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. August 2013 (BAnz AT 26.09.2013 B2), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Vandetanib wie folgt gefasst:

Beschluss wurde aufgehoben

Vandetanib

Beschluss vom: 5. September 2013

In Kraft getreten am: 5. September 2013

BAnz. [] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Caprelsa® ist indiziert für die Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vandetanib zur Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ist Best-Supportive-Care.

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).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care (BSC):

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Vandetanib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle	
Mortalität					
Gesamtüberleben ²					
N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI] (Monate)	N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI]	p-Wert
126	k. A.	60	k. A.	1,06 [0,50; 2,23]	0,879

Vandetanib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle			
Morbidität							
Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP)							
N	Mediane Zeit bis zur Schmerzprogression [95 %-KI] (Monate)	N	Mediane Zeit bis zur Schmerzprogression [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI]	p-Wert		
126	11,07 [k. A.]	60	3,42 [k. A.]	0,62 [0,39; 0,99]	0,045		
Progressionsfreies Überleben (PFS)³							
N	Anzahl der Patienten mit Progression (%)	Median PFS (Monate)	N	Anzahl der Patienten mit Progression (%)	Median PFS (Monate)	HR [95 %-KI]	p-Wert
126	46 (36,5)	28	60	35 (58,3)	16	0,47 [0,29; 0,77]	0,002
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Lebensqualität (FACT-G)							
Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sind keine verwertbaren Daten verfügbar.							
Nebenwirkungen⁴							
Zeitadjustierte Auswertungen ⁵							
N	Mediane Zeit bis zum Ereignis	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis	HR [95 %-KI]	p-Wert		
Gesamtrate UE⁶							
126	k. A.	59	k. A.	k. A.	k. A.		
SUE							
126	k. A.	59	k. A.	1,40 [0,74; 2,63]	k. A.		
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)							
126	k. A.	59	k. A.	2,27 [1,47; 3,52]	k. A.		
Therapieabbrüche aufgrund UE							
126	k. A.	59	k. A.	2,75 [0,88; 8,60]	k. A.		
Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse							
Hautausschläge							
126	k. A.	59	k. A.	4,33 [3,04; 6,18]	k. A.		
QTc-Verlängerung (alle Schweregrade) ⁷							
126	k. A.	59	k. A.	3,33 [1,30; 8,53]	k. A.		

Vandetanib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle	
Inzidenzdichteverhältnisse (IDR) ⁵					
Diarrhoen (SUE) ⁸					
N	Patienten mit Ereignis n (n/1000 Patientenjahre)	N	Patienten mit Ereignis n (n/1000 Patientenjahre)	IDR [95 %-KI]	p-Wert
126	3 (16,6)	59	0 (0)	2,26 [0,12; 43,80]	0,589
QTc-Verlängerung (CTCAE-Grad ≥ 3)					
N	Patienten mit Ereignis n (n/1000 Patientenjahre)	N	Patienten mit Ereignis n (n/1000 Patientenjahre)	IDR [95 %-KI]	p-Wert
126	10 (55,2)	59	0 (0)	6,79 [0,40; 115,83]	0,186
Nicht-zeitadjustierte Auswertungen ³ (über naive Proportionen geschätzte RR)					
N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (%)	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtrate UE					
126	126 (100)	59	56 (94,9)	1,05 [0,99; 1,12]	k. A.
SUE					
126	40 (31,7)	59	10 (16,9)	1,87 [1,01; 3,48]	k. A.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					
126	77 (61,1)	59	14 (23,7)	k. A.	k. A.
Therapieabbrüche aufgrund UE					
126	15 (11,9)	59	1 (1,7)	7,02 [0,95; 51,93]	k. A.
Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse					
Hautausschläge					
126	62 (49,2)	59	8 (13,6)	k. A.	k. A.
Diarrhoen					
126	66 (52,4)	59	13 (22,0)	k. A.	k. A.
QTc-Verlängerung (alle Schweregrade)					
126	20 (15,9)	59	1 (1,7)	k. A.	k. A.
QTc-Verlängerung (CTCAE-Grad ≥ 3)					
126	10 (7,9)	59	0 (0)	k. A.	k. A.

Verwendete Abkürzungen: BSC = Best-Supportive-Care, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General, HR = Hazard Ratio, IDR = Inzidenzdichteverhältnis, k. A. = keine Angaben, KI = Konfidenzintervall, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Anzahl ausgewerteter Patienten, RR = Relatives Risiko, QTc = Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate), SD = Standardabweichung, (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, TWP = Time to Worsening of Pain

¹ Daten der Studie D4200C00058 aus der Nutzenbewertung des IQWiG (A13-09), dem Addendum zur Nutzenbewertung (A13-26) und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

² In den beiden Behandlungsgruppen verstarben bezogen auf die relevante Teilpopulation insgesamt jeweils 21 (16,7 %) (Vandetanib + BSC) bzw. 10 (16,7 %) (Placebo + BSC) Patienten. Eine Darstellung der medianen Überlebenszeit oder auch des 25 %-Quantils der Zeit bis zum Versterben ist demnach nicht möglich.

³ Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

⁴ Auswertungen basierend auf der Safety-Population.

⁵ Überlebenszeitanalyse mit Angabe des HR; bei fehlender Angabe des HR Darstellung des IDR (Behandlungszeit Vandetanib-Arm: 181,0 Jahre; Vergleichsarm: 58,5 Jahre).

⁶ Gesamtrate der UE nicht interpretierbar, daher keine Angabe des HR.

⁷ In der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers liegen nur Ergebnisse für HR der QTc-Verlängerungen aller Schweregrade vor.

⁸ SUE in der bevorzugten Bezeichnung (PT) Diarrhoe. Laut Angabe des pharmazeutischen Unternehmers ist das HR nicht berechenbar.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 60 bis 1 500 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Caprelsa[®] (Wirkstoff: Vandetanib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. August 2013):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002315/WC500123555.pdf

Dieses Arzneimittel wurde von der EMA unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden, insbesondere hinsichtlich eines Nutzens von Caprelsa[®] bei Patienten ohne *Rearranged during Transfection*-(RET)-Mutationsstatus. Es wird eine Studie durchgeführt werden, um dies zu untersuchen. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Caprelsa[®] soll durch einen in der Therapie von Patienten mit dieser Erkrankung erfahrenen Facharzt erfolgen. Diese sind: Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, sowie Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Endokrinologie, sowie weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen. Oder die Verordnung erfolgt auf Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz hin. Die

vorgenannten Ärzte müssen die Bedingungen der im EPAR geforderten Anforderungen hinsichtlich des Schulungsmaterials und der Ausstattung erfüllen.

Das durch den Zulassungsinhaber zur Verfügung gestellte Schulungsmaterial soll Folgendes enthalten:

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

Das Schulungsmaterial für Ärzte soll folgende Kernbotschaften enthalten:

- Vandetanib verlängert das QTc-Intervall und kann Torsade de pointes und plötzlichen Herztod auslösen
- Vandetanib darf nicht bei Patienten angewendet werden:
 - deren QTc-Intervall im EKG größer als 480 ms ist
 - die ein kongenitales Long-QTc-Syndrom haben
 - die Torsade de pointes in der Vergangenheit hatten, sofern nicht alle Risikofaktoren, die zu den Torsade de pointes beigetragen haben, korrigiert wurden
- Die Notwendigkeit von EKG, Messungen des Kalium-, Kalzium- und Magnesiumspiegels sowie des thyroid-stimulierenden Hormons (TSH) sowie die Häufigkeit und Anlässe zu denen diese vorgenommen werden sollen.
- Patienten, deren korrigiertes QTc-Intervall im EKG sich einmalig auf mindestens 500 ms erhöht, sollten Vandetanib absetzen. Die Gabe kann mit reduzierter Dosierung wieder aufgenommen werden, nachdem das QTc-Intervall im EKG nachweislich wieder den gleichen Status wie vor der Behandlung erreicht hat und der Elektrolythaushalt ausgeglichen wurde.
- Wenn das QTc-Intervall erheblich ansteigt, aber unter 500 ms bleibt, sollte ein Kardiologe zu Rate gezogen werden.
- Angaben zu Arzneimitteln, bei denen die gleichzeitige Gabe von Vandetanib kontraindiziert ist oder nicht empfohlen wird.
- Dass Vandetanib ein posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) auslösen könnte, welches auch als reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS) bekannt ist
- PRES sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Verwirrtheit oder eine Veränderung der mentalen Funktion auftreten. Ein MRT des Gehirns sollte bei jedem Patienten mit Krampfanfällen, Konfusion oder veränderter mentaler Funktion durchgeführt werden.
- Den Beratungsbedarf für Patienten über die Risiken der QTc-Intervall-Verlängerung und PRES sowie die zu beachtenden Symptome und Anzeichen und die entsprechenden Maßnahmen
- Die Bedeutung und Benutzung des Patientenpasses

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				
Vandetanib	1 x 300 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Best-Supportive-Care (BSC)	Kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care (BSC)	Kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg) ⁹	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
zu bewertendes Arzneimittel			
Vandetanib	300	30	365
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		
zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		

⁹ Die Wirkstärke 300 mg wird gemäß der empfohlenen Dosis berücksichtigt (einmal täglich 300 mg).

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹⁰	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
zu bewertendes Arzneimittel		

Vandetanib	6 185,82 €	5 383,97 € [1,85 € ¹¹ ; 800,00 € ¹²]
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	
zweckmäßige Vergleichstherapie		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	

¹⁰ Die Wirkstärke 300 mg wird gemäß der empfohlenen Dosis berücksichtigt (einmal täglich 300 mg).

¹¹ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹² Rabatt nach § 130a SGB V.

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:
entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel	
Vandetanib	65 504,97 €
BSC	patientenindividuell unterschiedlich
zweckmäßige Vergleichstherapie	
BSC	patientenindividuell unterschiedlich

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. September 2013 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 5. September 2016 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. September 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

Beschluss wurde aufgehoben