

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

Vom 5. September 2013

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	13
4. Verfahrensablauf .....	13

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

Nach § 35a Abs. 5b SGB V können pharmazeutische Unternehmer zu einem bis zum 31. Dezember 2012 veröffentlichten Beschluss nach § 35a Abs. 3 SGB V abweichend von Abs. 5 jederzeit eine erneute Nutzenbewertung beantragen, wenn der Zusatznutzen als nicht belegt gilt, weil die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt wurden.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der G-BA hat mit Beschluss vom 6. September 2012 als Ergebnis der Nutzenbewertung des Arzneimittels Caprelsa® mit dem Wirkstoff Vandetanib (im Folgenden Vandetanib) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V festgestellt, dass für Vandetanib ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt, weil der pharmazeutische Unternehmer mit dem von ihm am 14. März 2012 eingereichten Dossier nicht die nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 3 SGB V erforderlichen Nachweise zum Zusatznutzen von Vandetanib im Verhältnis zu der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in den zugelassenen Anwendungsgebieten vorgelegt hat. Dieser Beschluss wurde vor dem 6. September 2012 veröffentlicht.

Der Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist bei der Geschäftsstelle des G-BA am 14. November 2012 eingegangen. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2012 beschlossen, dem am 14. November 2012

eingegangenen Antrag eines pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5b SGB V stattzugeben.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 8. März 2013 das abschließende Dossier für eine erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Vandetanib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Juni 2013 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Daten vorgelegt. Mit Schreiben vom 23. Juli 2013 hat der G-BA das IQWiG mit einer Ergänzung zur Nutzenbewertung der im Dossier vorhandenen Daten und im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten beauftragt. Das Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 8. August 2013 übermittelt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (A13-09), der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen und des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung (A13-26) getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Abs. 7 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 bis 92) wurde in der Nutzenbewertung von Vandetanib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vandetanib (Caprelsa®) gemäß Fachinformation:

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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

### 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).

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.  
Nachdem die Änderungen in § 6 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) durch Artikel 4 Nr. 2 des Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl. I S. 3108 ff.), wird dieses Kriterium bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms sind keine weiteren Wirkstoffe zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das medulläre Schilddrüsenkarzinom grundsätzlich die Resektion in Betracht. Patienten, für welche die Resektion mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Des Weiteren kommen alle nicht-medikamentösen palliativen Maßnahmen in Betracht, die im Rahmen von Best-Supportive-Care zusammengefasst werden können.
- zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Leitlinien- und eine Evidenzrecherche abgebildet. Auf Basis der Evidenzlage wird Best-Supportive-Care als derzeitiger Therapiestandard, bezogen auf das Anwendungsgebiet, festgestellt. Unter Best-Supportive-Care sind alle Maßnahmen zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten, aber kein primär kuratives Behandlungsziel verfolgen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vandetanib wie folgt bewertet:

Für Patienten mit aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Vandetanib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Best-Supportive-Care“ handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

### **Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie D4200C00058 (im Folgenden Studie 58) vor. Es handelt sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, zweiarmige, doppelblinde Phase-III-Studie. Diese noch laufende Studie wird in 63 Studienzentren in 24 Ländern weltweit mit insgesamt 331 Patienten durchgeführt, die im Verhältnis 2 zu 1 randomisiert worden sind. Die Patienten im Prüfarm (231) erhielten einmal täglich 300 mg Vandetanib; im Kontrollarm (100 Patienten) wurde einmal täglich Placebo verabreicht. Sowohl im Vandetanib-Arm als auch im Placebo-Arm haben die Patienten eine als Best-Supportive-Care eingestufte Begleitbehandlung bekommen. Die Gesamtstudienpopulation besteht aus Patienten, bei denen das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) in nicht resektablem und lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium ist, dessen Krankheitsverlauf jedoch nicht notwendigerweise aggressiv und symptomatisch sein musste. Da die Zulassung von Vandetanib auf Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC begrenzt ist, stellt nur diese Patientengruppe die Zielpopulation dar, die der Beantwortung der vorliegende Fragestellung zugrunde zu legen ist. Der Anteil der Zielpopulation in der Gesamtstudienpopulation beträgt laut European Public Assessment Report (EPAR) bis zu 56 %. Von den insgesamt 331 Patienten der Gesamtstudienpopulation umfasst die Zielpopulation deshalb lediglich 186 Patienten, davon 126 im Vandetanib-Arm und 60 im Placebo-Arm.

Die Studienmedikation wurde protokollgemäß bis zum Auftreten einer Progression fortgeführt. Beim Auftreten einer Progression beendeten die Patienten die randomisierte Behandlungsphase mit der Studienmedikation und hatten nach Entblindung die Option eines Wechsels in eine offene Behandlungsphase mit Vandetanib (Crossover bzw. Weiterbehandlung). Aus der Zielpopulation nahmen dies 38 der 43 Patienten mit Progression im Placebo-Arm und 26 der 69 Patienten mit Progression im Vandetanib-Arm in Anspruch.

Für die Studie waren zwei Analysen geplant: eine Interimsanalyse und eine finale Auswertung. Die Interimsanalyse (Datenschnitt 31. Juli 2009) wurde anhand des primären

Endpunkts PFS geplant, die finale Analyse anhand des Gesamtüberlebens. Die abschließende Auswertung steht noch aus.

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet. Diese Einstufung trägt Unsicherheiten bei der Datenlage zum Zusatznutzen Rechnung. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Ein wesentlicher Aspekt ist dabei die Möglichkeit der Patienten, nach Krankheitsprogression und der darauf folgenden Beendigung der doppelblinden randomisierten Behandlungsphase in die offene Behandlung mit Vandetanib zu wechseln. Für verschiedene Endpunkte, wie Mortalität, Morbidität („Zeit bis zur Schmerzprogression“) und Nebenwirkungen, wurde eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Hierbei kann von informativer Zensurierung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als hoch bewertet.

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) kann somit nicht als „Hinweis“ eingestuft werden, sondern ist als "Anhaltspunkt" anzusehen.

## **Ausmaß des Zusatznutzens**

### Mortalität

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde in Studie 58 als einziger eingeschlossener Endpunkt der Nutzenbewertung nach dem Intention-to-Treat(ITT)-Prinzip über den gesamten Zeitraum bis zum Datenschnitt für die primäre Analyse vom 31. Juli 2009 ausgewertet. Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vandetanib-Arm und Kontroll-Arm vor. 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. Ein Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für das Gesamtüberleben nicht belegt.

### Morbidität

#### *Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP)*

In Studie 58 wurde der Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression (*Time to Worsening of Pain, TWP*)“ als kombinierter Endpunkt, abgeleitet aus der Bewertung für den stärksten Schmerz basierend auf dem validierten Schmerzfragebogen BPI-SF (*Brief Pain Inventory-Short Form*) sowie der Angabe des Patienten über die Anwendung von Opioidanalgetika, erhoben. Der BPI-SF verwendet numerische Beurteilungsskalen von 0 bis 10, wobei der Skalenwert 0 der Ausprägung „kein Schmerz“ und 10 der Einschätzung „stärkste vorstellbare Schmerzen“ entspricht. Der kombinierte Endpunkt für den TWP wurde erreicht, wenn der Patient eine Progression des „stärksten Schmerzes“ erreichte, definiert als eine Erhöhung des Skalenwerts des stärksten Schmerzes um mindestens 2 Punkte auf der Beurteilungsskala gegenüber dem Ausgangswert, oder die Einnahme oder Dosissteigerung von Opioidanalgetika ohne Schmerzlinderung innerhalb der folgenden 14 Tage (ebenfalls gemessen am Schmerzmittelgebrauch und dem BPI-SF).

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers lagen keine Auswertungen zur Schwere des Schmerzes für die Patienten in der relevanten Teilpopulation mit Schmerzprogression vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer eine Auswertung des mittleren stärksten Schmerzes bei den Patienten mit Schmerzprogression

vorgelegt. Sie sind dem Stellungnahmeverfahren des pharmazeutischen Unternehmers und dem Addendum des IQWiG zu entnehmen.

Patienten, die im Studienverlauf eine Schmerzprogression zeigten, hatten zu Studienbeginn eine mittlere Schmerzintensität von 3 bis 4 Punkten auf der Skala. Zum Zeitpunkt der Schmerzprogression wurde im Mittel ein Schmerz von etwa 6 Punkten dokumentiert. Es zeigt sich für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ ein statistischer Vorteil für Vandetanib mit einer Verlängerung der TWP im Vergleich zu Placebo (Hazard Ratio von 0,62, 95%-Konfidenzintervall (KI): [0,39; 0,99], p-Wert: 0,045). Die mediane Zeit bis zur Schmerzprogression betrug in der Vandetanib-Gruppe ca. 11 Monate und in der Placebo-Gruppe ca. 3 Monate, was einer Verbesserung von etwa 8 Monaten entspricht. Die Vermeidung oder Verringerung von moderaten Schmerzen ist patientenrelevant. Für das Merkmal Alter zeigte sich ein Hinweis auf Effektmofifikation (Interaktionstest:  $p = 0,198$ ). Bezogen auf die einzelnen Subgruppen zeigte sich für die jüngeren Patienten (< 65 Jahre) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Vandetanib + BSC. Für die älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) war das Ergebnis nicht statistisch signifikant. Ein altersspezifischer Unterschied erscheint aber vor dem Hintergrund der bisherigen Erfahrungen in der Behandlung der Patienten mit MTC biologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründet. Deshalb wird die Bewertung des Endpunktes TWP nicht nach Altersgruppen getrennt vorgenommen.

Für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ wertet der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Vandetanib als beträchtlich, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care eine Verzögerung des Auftretens eines schwerwiegenden Krankheitssymptoms erreicht wird. Es handelt sich dabei um keine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Deshalb ist eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.

#### *Objektive Ansprechrate, Dauer des objektiven Ansprechens, Krankheitskontrollrate*

Die Endpunkte „Objektive Ansprechrate (ORR)“, „Dauer des objektiven Ansprechens (DOR)“, „Krankheitskontrollrate (DCR)“ wurden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da keine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde und die Erhebung dieser Endpunkte ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erfolgte.

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit zugunsten von Vandetanib. Bei diesem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Zeit bis zum Auftreten der ersten objektiven Krankheitsprogression“ erfolgte nicht symptombezogen sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren, was für eine Einstufung als patientenrelevanter Endpunkt nicht ausreicht. Unter Berücksichtigung der o.g. Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben" unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Aufgrund der konsistenten Effektrichtung für den patientenrelevanten Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ und den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ stützt der im vorliegenden Fall nicht direkt patientenrelevante Endpunkt PFS das Ergebnis zum Zusatznutzen, das sich hierdurch allerdings nicht ändert.

## Lebensqualität

In Studie 58 wurden Daten zur Lebensqualität mit dem FACT-G, *Functional Assessment of Cancer Therapy General Scale*, erhoben. Dieser Endpunkt wurde rein explorativ erhoben. Es wurden keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vorgelegt. Daher lassen sich keine validen Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt „Lebensqualität“ ableiten.

## Nebenwirkungen

Den positiven Effekten von Vandetanib stehen unerwünschte Ereignisse (UE) gegenüber.

Um dem Ungleichgewicht bezüglich der unterschiedlichen Behandlungsdauer in den beiden Behandlungsgruppen (mediane Behandlungsdauer ca. 88 Wochen im Vandetanib-Arm vs. ca. 37 Wochen im Placebo-Arm) zu begegnen, wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Überlebenszeitanalysen eingereicht. Das Hazard Ratio (HR) berücksichtigt dabei die individuelle Beobachtungsdauer jedes einzelnen Patienten (bei vorzeitigem Beobachtungsende mittels Zensierungen). Aufgrund der informativen Zensierung sind diese Analysen hoch verzerrt. Zusätzlich wurden Neuberechnungen zu einzelnen Inzidenzdichten eingereicht. Das Inzidenzdichteverhältnis (IDR, Incidence Density Ratio) ist das Verhältnis der Anzahl an Patienten, die pro 1 000 Patientenjahre ein Ereignis erleiden. Dieses Maß ist allerdings nur sinnvoll, wenn das Risiko, ein Ereignis zu erleiden, über die gesamte Beobachtungsdauer ähnlich ist, was z. B. bei seltenen Ereignissen der Fall sein kann. Deshalb stellt das IDR nur in Ausnahmefällen ein geeignetes Maß dar. Für die schweren unerwünschten Ereignisse „Verlängerung der QTc-Zeit“, operationalisiert nach Standardised MedDRA Query (SMQ) Torsade de pointes/QTc-Verlängerung, und für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse „Diarrhoe“, operationalisiert aufgrund bevorzugter Bezeichnung (*Preferred Term*, PT), lagen keine Angaben zur Überlebenszeitanalyse vor, sodass für diese beiden Endpunkte die IDR-Berechnungen berücksichtigt wurden.

Auch die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers dargestellten, über naive Proportionen geschätzten, relativen Risiken (RR) für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind als hoch verzerrt zu betrachten. Sie werden jedoch in dem vorliegenden Fall mitberücksichtigt.

## *Gesamtrate UE*

Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse ist für die zeitadjustierte Auswertung nicht berechenbar; bei Betrachtung der nicht-zeitadjustierten Ergebnisse zeigen sich insgesamt hohe Raten an Nebenwirkungen (Vandetanib-Arm: 100 % der Patienten, Placebo-Arm: 94,9 % der Patienten). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen konnte nicht gezeigt werden. Für diesen Endpunkt ist ein geringerer oder größerer Schaden von Vandetanib + BSC nicht belegt.

## *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Der Vergleich der zeitadjustierten Ergebnisse im Vandetanib-Arm und im Placebo-Arm ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Bei Betrachtung der nicht-zeitadjustierten Ergebnissen (RR) zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Vandetanib + BSC. Für diesen Endpunkt ist bei Betrachtung der zeitadjustierten Auswertung ein geringerer oder größerer

Schaden von Vandetanib + BSC nicht belegt; bei Betrachtung der relativen Risiken ergibt sich jedoch ein größerer Schaden von Vandetanib + BSC gegenüber Placebo + BSC.

### *Schwere UE*

Im Vandetanib-Arm zeigt die zeitadjustierte Auswertung für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )<sup>1</sup>“ gegenüber dem Kontrollarm ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Vandetanib + BSC. Für diesen Endpunkt beobachtet man bei Betrachtung der nicht-zeitadjustierten Auswertung (RR) deutlich unterschiedliche Ereignisraten zum Nachteil von Vandetanib + BSC (Vandetanib-Arm: 61,1 % vs. Placebo-Arm: 23,7 % der Patienten mit einem Ereignis, RR und KI nicht berechnet). Für diesen Endpunkt ist ein größerer Schaden von Vandetanib + BSC belegt.

### *Therapieabbrüche aufgrund UE*

Im Vandetanib-Arm zeigt die zeitadjustierte Auswertung für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund UE“ gegenüber dem Kontrollarm kein statistisch signifikantes Ergebnis zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt auch bei Betrachtung der nicht-zeitadjustierten Auswertung (RR) kein signifikantes Ergebnis vor. (Vandetanib-Arm: 11,9 % vs. Placebo-Arm: 1,7 % der Patienten mit einem Ereignis, RR: 7,02 und 95%-KI [0,95; 51,93]). Für diesen Endpunkt ist ein größerer oder geringerer Schaden von Vandetanib + BSC nicht belegt.

### *Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse*

Für den Endpunkt „Hautausschläge“ zeigte die zeitadjustierte Auswertung ein statistisch signifikantes Ergebnis zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Vandetanib + BSC. Für diesen Endpunkt beobachtet man bei Betrachtung der nicht-zeitadjustierten Auswertung (RR) ebenfalls deutlich unterschiedliche Ereignisraten zum Nachteil von Vandetanib + BSC (Vandetanib-Arm: 49,2 % vs. Placebo-Arm: 13,6 % der Patienten mit einem Ereignis, RR und KI nicht berechnet). Für diesen Endpunkt ist ein größerer Schaden von Vandetanib + BSC belegt.

Für den Endpunkt „Diarrhoen“ lagen keine zeitadjustierten Auswertungen vor. Für diesen Endpunkt beobachtet man bei Betrachtung der nicht-zeitadjustierten Auswertung (RR) auch deutlich unterschiedliche Ereignisraten zum Nachteil von Vandetanib + BSC (Vandetanib-Arm: 52,4 % vs. Placebo-Arm: 22,0 % der Patienten mit einem Ereignis, RR und KI nicht berechnet). Für den Endpunkt „Diarrhoen“ sieht der G-BA daher einen Nachteil für Vandetanib + BSC. Allerdings ergab die Berechnung des Inzidenzdichteverhältnisses für den Endpunkt „Diarrhoen (SUE)“ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diesen Endpunkt ist ein größerer oder geringerer Schaden von Vandetanib + BSC nicht belegt.

Für den Endpunkt „QTc-Verlängerung“ zeigte die zeitadjustierte Auswertung ein statistisch signifikantes Ergebnis zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Vandetanib +

---

<sup>1</sup> Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Schweregrad von 3 oder höher.

BSC. Für diesen Endpunkt beobachtet man bei Betrachtung der nicht-zeitadjustierten Auswertung (RR) deutlich unterschiedliche Ereignisraten zum Nachteil von Vandetanib + BSC (Vandetanib-Arm: 15,9 % vs. Placebo-Arm: 1,7 % der Patienten mit einem Ereignis, RR und KI nicht berechnet). Für den Endpunkt „QTc-Verlängerung (CTCAE  $\geq$  3)“ beobachtet man bei Betrachtung der nicht-zeitadjustierten Auswertung (RR) ebenfalls höhere Ereignisraten bei Vandetanib + BSC (Vandetanib-Arm: 7,9 % vs. Placebo-Arm: 0 % der Patienten mit einem Ereignis, RR und KI nicht berechnet). Die Berechnung des Inzidenzdichteverhältnisses zeigte für den Endpunkt „QTc-Verlängerung (CTCAE  $\geq$  3)“ zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, allerdings ist dieses Ergebnis sehr unpräzise (95%-KI [0,4; 115,83]). Für diesen Endpunkt wird daher ein größerer Schaden von Vandetanib + BSC mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen. Die QTc-bedingten unerwünschten Ereignisse wurden zudem von der EMA in den Risk-Management-Plan für Vandetanib mit aufgenommen.

In Hinblick auf die Nebenwirkungen ergibt sich damit ein größerer Schaden durch Vandetanib, der eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens rechtfertigt.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Morbidität, der fehlenden bewertbaren Daten zur Mortalität und Lebensqualität und der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Vandetanib, auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung, sowie der Stellungnahmen und der Ergebnisse des Addendums zur Nutzenbewertung, stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber Best-Supportive-Care fest.

## **Befristung**

Die Geltungsdauer einer bedingten Zulassung beträgt ein Jahr und kann jährlich verlängert werden (vgl. Art. 14 Abs. 7 VO 726/2004 i.V.m. Art. 6 Abs. 1 VO 507/2006).

Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist, der EMA weitere umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels Caprelsa<sup>®</sup> zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Sie ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der aufgrund der bedingten Zulassung gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Hierfür wird eine Frist von drei Jahren als angemessen erachtet. Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA unter anderen, dass Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten von Studien, u.a. einer Studie zum RET-Mutationsstatus bei Patienten mit sporadischem medullärem Schilddrüsenkarzinom, vorgelegt werden. Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Vandetanib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Vandetanib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Andernfalls gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Vandetanib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV): ca. 60 bis 1 500 Patienten

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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.

Aufgrund der Krankheits- und Arzneimittelspezifischen Besonderheiten, hier insbesondere der Seltenheit der Erkrankung, der Abgrenzung der Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet und der Komplexität der Behandlung, soll die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Caprelsa® 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 thyroïd-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

#### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2013).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Vandetanib wird kontinuierlich gemäß Fachinformation einmal täglich eingenommen.

#### Kosten der Arzneimittel:

Die therapeutischen Maßnahmen, die im Rahmen der durchzuführenden Best-Supportive-Care durchgeführt werden, sind patientenindividuell in Abhängigkeit von den auftretenden Symptomen unterschiedlich. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Modul 3 Abschnitt 3.2.2 sind die in der Versorgungsroutine zu diesem Zweck eingesetzten Maßnahmen aufgelistet. Diese umfassen u.a. Substitution der Schilddrüsenhormone, Schmerzmittel, Beruhigungs- oder Schlafmittel, Bisphosphonate und palliative Strahlentherapie. Die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zu der Therapie mit Vandetanib durchzuführenden Best-Supportive-Care unterscheiden sich jedoch nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden Best-Supportive-Care, weshalb eine detaillierte Darstellung der Therapiekosten für Best-Supportive-Care entsprechend entfällt.

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 13. November 2012, eingegangen am 14. November 2012, einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V gestellt.

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 6. Dezember 2012 beschlossen, dem am 14. November 2012 eingegangenen Antrag eines pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5b SGB V stattzugeben.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Februar 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 8. März 2013 eingereicht. Der Beginn des Bewertungsverfahrens war der 15. März 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. März 2013 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dokuments zum Wirkstoff Vandetanib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Juni 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Juni 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Juli 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Juli 2013 statt.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 23. Juli 2013 mit der Bewertung der im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen, insbesondere zur Schmerzsymptomatik sowie zu den Nebenwirkungen, beauftragt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. August 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. September 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2012	Beratung über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5b SGB V
Plenum	6. Dezember 2012	Beschlussfassung über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5b SGB V
AG § 35a	16. Juli 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung und Entscheidung zur ergänzenden Beauftragung des IQWiG
AG § 35a	30. Juli 2013 13. August 2013 20. August 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2013	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	5. September 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. September 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken