



**zum 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
(neues Anwendungsgebiet: medulläres
Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und
Kindern im Alter von 5 Jahren und älter)**

Vom 6. Juli 2017

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.1.1 Neues Anwendungsgebiet von Vandetanib (Änderung der Zulassung vom 16. Dezember 2016)	4
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	5
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4 Therapiekosten	9
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.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Vandetanib wurde am 15. März 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten –Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

In seiner Sitzung am 5. September 2013 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Vandetanib im erstzugelassenen 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 (siehe wichtige Informationen in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Fachinformation).“

gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Am 16. Dezember 2016 hat Vandetanib die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer

2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird (neuer Text **fett** hervorgehoben):

„Caprelsa ist indiziert für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Caprelsa ist angezeigt für Erwachsene sowie Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter.

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 wichtige Informationen in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Fachinformation).“

[Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Behandlung von Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter. Über den Zusatznutzen von Vandetanib bei erwachsenen Patienten informiert der Beschluss zu Vandetanib vom 5. September 2013.]

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 13. Januar 2017, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Vandetanib mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 18. April 2017 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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 und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Vandetanib nicht abgestellt.

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Neues Anwendungsgebiet von Vandetanib (Änderung der Zulassung vom 16. Dezember 2016)

Vandetanib ist indiziert für Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (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 wichtige Informationen in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

[Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Behandlung von Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter. Über den Zusatznutzen von Vandetanib bei erwachsenen Patienten informiert der Beschluss zu Vandetanib vom 5. September 2013.]

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (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.

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.

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

- zu 1. Für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Jugendlichen und Kindern sind neben Vandetanib keine weiteren Medikamente zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen. Patienten, für welche eine Resektion mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht betrachtet.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Die Behandlungsoptionen für Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter Patienten in der vorliegenden Indikation sind äußerst begrenzt. Aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankung (nicht resektabel, lokal fortgeschritten oder metastasiert) kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung in Form einer Resektion nicht in Betracht. Mit Ausnahme des zu bewertenden Wirkstoffs Vandetanib stehen für diese Patientengruppe keine anderen zugelassenen Medikamente zur Verfügung. Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).

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

2.1.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vandetanib wie folgt bewertet:

Für Vandetanib zur Behandlung von Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter mit einem aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung liegt, auf der Grundlage der Übertragung von Evidenz auf eine pädiatrische Population, ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Vandetanib bei Kindern und Jugendlichen mit medullärem Schilddrüsenkarzinom extrapoliert der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Vandetanib-Behandlung bei Erwachsenen (Studie D4200C00058, im Folgenden: Studie 58) auf die Zielpopulation der Jugendlichen und Kinder. Des Weiteren zieht der pharmazeutische Unternehmer für die Extrapolation die Ergebnisse der pädiatrischen Studie IRUSZACT0098 (im Folgenden: Studie 98) heran. Auf der Grundlage der Studie 58 erfolgte bereits die Nutzenbewertung zu Vandetanib bei Erwachsenen mit hereditärer oder sporadischer Form des nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullärem Schilddrüsenkarzinom. Mit Beschluss vom 5. September 2013 wurde in diesem Verfahren für Vandetanib gegenüber Best-Supportive-Care ein Anhaltspunkt für einen geringen

Zusatznutzen festgestellt. Entsprechend der Zulassung von Vandetanib waren für die Nutzenbewertung bei Erwachsenen nur die Daten für Patienten mit aggressivem und symptomatischem Krankheitsbild relevant. Dementsprechend zieht der pharmazeutische Unternehmer für die Extrapolation lediglich die Teilpopulation der Patienten mit progressiver und symptomatischer Erkrankung der Erwachsenenstudien heran.

Bei der pädiatrischen Studie 98 handelt sich um eine einarmige, offene, monozentrische, noch laufende Phase-I/II-Studie, die in den USA durchgeführt wird. Es wurden Patienten im Alter von 5 bis 18 Jahren mit histologisch bestätigtem, hereditärem (MEN2A oder MEN2B) medullären Schilddrüsenkarzinom eingeschlossen, die eine nicht resektable, rezidivierende oder metastasierende Erkrankung hatten. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine bestätigte Mutation im REarranged during Transfection (RET)-Protoonkogen und mindestens eine messbare Läsion aufweisen. Die Patienten erhielten einmal täglich Vandetanib in einer Dosierung von 100 mg/m² oder 150 mg/m² Körperoberfläche.

Insgesamt wurden 16 Patienten im Alter von 9 bis 17 Jahren in die Studie eingeschlossen. Das mittlere Alter der Studienpopulation lag bei 14,2 Jahren. Alle Studienteilnehmer wiesen, entsprechend der Einschlusskriterien, ein keimbahnaktivierende Mutation im RET-Protoonkogen auf und hatten mehrheitlich eine M918T-Mutation (93,8%). Die mediane Behandlungsdauer betrug 107 Wochen. Alle Patienten hatten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits einen chirurgischen Eingriff aufgrund ihrer Erkrankung erhalten; hierbei wurde bei 13 Patienten (81,3 %) eine vollständige oder teilweise Resektion der Schilddrüse vorgenommen.

Primäre Endpunkte der Kinderstudie waren u. a. das Therapieansprechen und unerwünschte Ereignisse. Als sekundärer Endpunkte wurden u. a. das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben erhoben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des präspezifizierten Datenschnitts vom 17. Juli 2011 herangezogen. Der erste Patient wurde am 20. Juli 2007 eingeschlossen.

Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA)² ist zu entnehmen, dass die Kinderstudie einer Reihe von Einschränkungen unterliegt, u.a. aufgrund des Studiendesigns und der geringen Patientenzahl. Gleichzeitig wird jedoch gesehen, dass es sich um eine sehr seltene und schwere Erkrankung bei Jugendlichen und Kindern handelt und alternative Therapiemöglichkeiten nicht vorhanden sind. Wie in dem Bewertungsbericht der EMA beschrieben ist, stützen die Ergebnisse der Erwachsenenstudie diejenigen der Kinderstudie. Diesbezüglich stellt die EMA darauf ab, dass es sich um ein vergleichbares Krankheitsbild und einen vergleichbaren Wirkmechanismus handelt. Im Bewertungsbericht der EMA wird festgestellt, dass die zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung, eine Mutation im RET-Protoonkogen, in beiden Populationen identisch ist. Obwohl die vorgelegten Daten nur eine beschränkte Aussagekraft hinsichtlich der Symptomatik und der Aggressivität der Erkrankung in der pädiatrischen Studie erlaubten, wurde durch die EMA ein aggressiver Verlauf der Erkrankung angenommen, da 93,8% der Patienten eine M918T-Mutation und somit ein MEN2B-Syndrom aufwiesen.

Bezüglich der Wirksamkeit zeigte der Wirkstoff Vandetanib in der Kinder- und Erwachsenenstudie vergleichbare objektive Ansprechraten mit 43,8% bzw. 45,0% (primärer Endpunkt). Diese Ergebnisse werden durch die Daten zur Ansprechrate der Tumormarker Calcitonin und carcinoembryonales Antigen unterstützt, die unter Vandetanib in der

² Variation Assessment Report; EMA/CHMP/199988/2016

Kinderstudie 75% bzw. 50% und in der Erwachsenenstudie 69,3% bzw. 51,5% betrogen (sekundäre Endpunkte). Den Ausführungen zu den Nebenwirkungen ist zu entnehmen, dass zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen Diarrhö (93,8%), QTc-Verlängerungen (93,8%), erhöhte Alanin-Aminotransferasen (81,3%), Proteinurie (81,3%) und Ausschlag (Akne, Akne-ähnlich; 81,3%) zählten. Hierzu stellt die EMA fest, dass Diarrhö und QTc-Verlängerungen auch in der Erwachsenenpopulation häufig auftraten, wenngleich die Häufigkeiten niedriger waren als bei den Kindern. Zu den häufigsten schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE ≥ 3) zählte u.a. Diarrhö, welche auch in der Erwachsenenstudie zu den häufigsten CTCAE ≥ 3 gehörte. Hinsichtlich der Pharmakokinetik wurden zur Zulassung bei der EMA, neben der Kinderstudie 98, weitere ergänzende Studien vorgelegt (ISSZACT0004, IRUSZACT0051). Auf dieser Studiengrundlage wurde eine entsprechend der Körperoberfläche angepasste Dosierung bei Kindern und Jugendlichen bestimmt. Insgesamt unterscheiden sich die pharmakokinetischen Parameter von Vandetanib in der pädiatrischen Population und den Erwachsenen unter Berücksichtigung der angepassten Dosierung nicht.

Zusammengenommen stellt die EMA fest, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung, ein vergleichbares Erkrankungsbild, sowie auf Basis der Studiendaten aus der Erwachsenenstudie und der Kinderstudie, vergleichbare pharmakokinetische Parameter sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib vorliegt.

Diese Feststellungen der EMA bilden für den G-BA die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für Kinder als auch für Erwachsene ist identisch (Best-Supportive-Care), womit ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung gegeben ist. Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib bei Jugendlichen und Kindern weisen gegenüber den Ergebnissen der Erwachsenenstudie weitestgehend dieselbe Effektrichtung auf.

In der Kinderstudie 98 ist unter Vandetanib bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 17. Juli 2011 ein Todesfall aufgetreten.³ Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 46 Monate. Unerwünschte Ereignisse traten bei allen Patienten auf, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erlitt ein Patient (6,3%), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) ereigneten sich bei 13 Patienten (81,3%). Zu den häufigen unerwünschten Ereignissen bzw. unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse zählten Diarrhö, QTc-Verlängerungen und Ausschlag (Akne, Akne-ähnlich), die bei 15 Patienten (93,8%), 2 Patienten (12,5%) bzw. 13 Patienten (81,3%) auftraten. Kein Patient hat die Behandlung mit Vandetanib aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Der in der Erwachsenenstudie erhobene Morbiditätsendpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ wurde bei Jugendlichen und Kindern nicht erhoben. Weitere Daten zur krankheitsspezifischen Symptomatik sowie zur Lebensqualität wurden ebenfalls nicht erhoben.

Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellten Daten für die Nutzenbewertung ist keine Aussage bezüglich des Verlaufs der Erkrankung von Jugendlichen und Kindern unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care möglich. Obwohl es sich um eine laufende Studie handelt standen Daten auf Basis eines späteren Datenschnitts der Kinderstudie für die Nutzenbewertung nicht zur Verfügung.

³ Version 1.1 der Dossierbewertung des IQWiG (A17-01) vom 01.06.2017

Unter Berücksichtigung der sehr geringen Patientenzahl und den besonderen Anforderungen an die Durchführung pädiatrischer Studien sind (weitere) Studien in der vorliegenden Indikation nicht zu erwarten.

Der mit Beschluss vom 5. September 2013 festgestellte Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber Best-Supportive-Care bei Erwachsenen mit medullärem Schilddrüsenkarzinom war maßgeblich durch Vorteile von Vandetanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Morbiditätsendpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ bestimmt. Der Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ wurde in der Kinderstudie nicht erhoben. Auch geht aus den Daten der Kinderstudie nicht eindeutig hervor, inwieweit die eingeschlossenen Patienten überwiegend eine symptomatische Erkrankung aufwiesen. Die mit Vandetanib behandelten Kinder und Jugendlichen wiesen jedoch nahezu ausnahmslos eine hereditäre M918T-Mutation im RET-Protoonkogen auf. Diese Mutation ist ursächlich für das MEN2B-Krankheitsbild und mit einem aggressiven Krankheitsverlauf assoziiert. Aufgrund der bekannten Pathologie der Erkrankung und unter Berücksichtigung des Stands der medizinischen Erkenntnisse zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ist daher von Schmerzen bei Jugendlichen und Kindern in dem vorliegenden Krankheitsstadium auszugehen. Vor diesem Hintergrund sowie in Anbetracht der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der Kinderstudie, die gegenüber den Ergebnissen der Erwachsenenstudie weitestgehend gleichgerichtete Effekte aufweist und angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapien für beide Populationen, wird von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens des Endpunktes „Zeit bis zur Schmerzprogression“ von der Erwachsenenpopulation auf die pädiatrische Population ausgegangen, der aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten in seinem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.

Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.

Fazit

Auf der Grundlage der Übertragung von Evidenz der Erwachsenenstudie auf die pädiatrische Population stellt der G-BA einen Zusatznutzen von Vandetanib für Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung fest. Auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein.

Unter Berücksichtigung der nicht verfügbaren Therapiealternativen bei Kindern und Jugendlichen, dem Schweregrad und der Seltenheit der Erkrankung und des therapeutischen Ziels der Behandlung liegt trotz der vorliegenden deutlichen Limitationen der verfügbaren Evidenz ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die genannten Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der Unsicherheiten sind jedoch sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

2.3 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: 24. Mai 2017):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vandetanib soll durch in der Therapie von Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Vandetanib zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt / medizinisches Fachpersonal
- Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten bzw. dessen Eltern

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 (D4200C00104), um dies zu untersuchen. Für Kinder unter 9 Jahren liegen darüber hinaus keine klinischen Daten zur Anwendung von Vandetanib vor. In die Kinderstudie (Studie 98) wurden 16 Patienten im Alter von 9 bis 17 Jahren eingeschlossen. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2017).

Die Dosierungen von Vandetanib für Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter erfolgt in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF, m²) in mg pro m². Die KOF wird anhand der Körpergröße und des Körpergewichts des Patienten bestimmt. Bei Patienten unter 18

Jahren variieren die Körpergewichte und -größen sehr stark. Durchschnittswerte für die einzelnen Altersgruppen aus der amtlichen Repräsentativstatistik⁴ ergeben keine von den Vorgaben der Fachinformation abweichenden Spannen, sodass die Kostenberechnung daher auf Grundlage der in der Fachinformation angegebenen KOF-Spanne erfolgt, wobei hierfür die Therapien für Patienten mit einer KOF von 0,7 bis < 0,9, von 1,2 bis < 1,6 sowie von $\geq 1,6$ zugrunde gelegt werden.

Behandlungsdauer:

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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vandetanib KOF 0,7 bis < 0,9	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 8-wöchige Anfangsdosis: jeden 2. Tag 100 mg Ab Woche 9: 1 x täglich 100 mg	8-wöchige Anfangsdosis: jeden 2. Tag Ab Woche 9: 1 x täglich	337
	<u>Folgejahr:</u> 1 x täglich 100 mg	1 x täglich	365
Vandetanib KOF 1,2 bis < 1,6	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 8-wöchige Anfangsdosis: 1 x täglich im Wechsel 100 mg/200 mg Ab Woche 9: 1 x täglich 200 mg	8-wöchige Anfangsdosis: 1 x täglich Ab Woche 9: 1 x täglich	365
	<u>Folgejahr:</u> 1 x täglich 200 mg	1 x täglich	365
Vandetanib KOF $\geq 1,6$	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 8-wöchige Anfangsdosis: 1 x täglich 200 mg Ab Woche 9: 1 x täglich 300 mg	8-wöchige Anfangsdosis: 1 x täglich Ab Woche 9: 1 x täglich	365
	<u>Folgejahr:</u> 1 x täglich 300 mg	1 x täglich	365

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2013, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich		

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vandetanib KOF 0,7 bis < 0,9	100 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr</u> r: 100 mg	1 x 100 mg	337	337 Tabl. mit 100 mg
		<u>Folgejahr:</u> 100 mg	1 x 100 mg	365	365 Tabl. mit 100 mg
Vandetanib KOF 1,2 bis < 1,6	100 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr</u> r: 8-wöchige Anfangsdosis: 100 mg/ 200 mg im Wechsel Ab Woche 9: 200 mg	8-wöchige Anfangsdosis: 1 x 100 mg/ 2 x 100 mg Ab Woche 9: 2 x 100 mg	365	702 Tabl. mit 100 mg
		<u>Folgejahr:</u> 200 mg	2 x 100 mg	365	730 Tabl. mit 100 mg
Vandetanib KOF ≥ 1,6	100 mg, 300 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr</u> r: 8-wöchige Anfangsdosis: 200 mg Ab Woche 9: 300 mg	8-wöchige Anfangsdosis: 2 x 100 mg Ab Woche 9: 1 x 300 mg	365	112 Tabl. mit 100 mg, 309 Tabl. mit 300 mg
		<u>Folgejahr:</u> 300 mg	1 x 300 mg	365	365 Tabl. mit 300 mg

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Vandetanib	2 407,98 € ⁵ 100 mg, 30 Tabletten	2 271,96 € [1,77 € ⁶ ; 134,25 € ⁷]
	4 758,63 € 300 mg, 30 Tabletten	4 488,37 € [1,77 € ⁶ ; 268,49 € ⁷]
Best-Supportive-Care	<i>patientenindividuell unterschiedlich</i>	

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2017

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

⁵ Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer)

⁶ Rabatt nach § 130 SGB V

⁷ Rabatt nach § 130a SGB V

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Ein Beratungsgespräch fand nicht statt.

Am 13. Januar 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Vandetanib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. Januar 2017 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 Dossiers zum Wirkstoff Vandetanib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. April 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 18. April 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 9. Mai 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Mai 2017 statt.

Am 1. Juni 2017 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 01. Juni 2017 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 12. April 2017 und wurde dem Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 20. Juni 2017 zur Kenntnis gegeben. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

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 20. Juni 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	16. Mai 2017	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. Mai 2017 13. Juni 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahme- verfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	20. Juni 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Juli 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Juli 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken