

über die 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

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten.....	13
4. Verfahrensablauf.....	13
5. Beschluss.....	16
6. Anhang.....	24
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	24
B. Bewertungsverfahren.....	30
1. Bewertungsgrundlagen.....	30
2. Bewertungsentscheidung.....	30
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	30
2.2 Nutzenbewertung.....	30
2.2 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	30
2.2.1 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	30
2.2.2 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	30
2.3 Therapiekosten.....	30
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	31
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	32
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	37
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	38
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	38
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	39
5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH.....	39

5.2	Stellungnahme des Bundesverbands Schilddrüsenkrebs Ohne Schilddrüse leben e.V.....	143
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.....	160
5.3	Stellungnahme der medac gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	186
5.4	Stellungnahme der Sektion Schilddrüse der Dt. Ges. f. Endokrinologie.....	191
5.5	Stellungnahme der Selbsthilfegruppe C-Zell Karzinom e.V.....	198
6.1	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	204
D.	Anlagen.....	215
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	215
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	240
3.	Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG.....	249

A. Tragende Gründe und Beschluss

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) 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 therapierelevanten 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 vorliegenden 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 Zensierung 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 Effektmodifikation (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 (≥ 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 Ansprechrates, Dauer des objektiven Ansprechens, Krankheitskontrollrate

Die Endpunkte „Objektive Ansprechrates (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 ≥ 3)¹“ 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.

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

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 + 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® 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 Vorprü-

fung auf Vollständigkeit des Dossiers 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 Dossiers 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

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
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

5. Beschluss

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:

Vandetanib

Beschluss vom: 5. September 2013

In Kraft getreten am: 5. September 2013

BAnz AT 11.10.2013 B4

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 Onkologievereinbarung 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

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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:

Vandetanib

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

Gesamtüberleben²

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

Morbidität

Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP)

N	Mediane Zeit bis zur Schmerz- progression [95 %-KI] (Monate)	N	Mediane Zeit bis zur Schmerz- progression [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

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.



Vandetanib + BSC			Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle	
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 Auswertungen⁵							
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.		
Inzidenzdichteverhältnisse (IDR)⁵							
Diarrhoe (SUE)⁸							
N	Patienten mit Ereignis n (n/1 000 Patientenjahre)	N	Patienten mit Ereignis n (n/1 000 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/1 000 Patientenjahre)	N	Patienten mit Ereignis n (n/1 000 Patientenjahre)	IDR [95 %-KI]	p-Wert		
126	10 (55,2)	59	0 (0)	6,79 [0,40; 115,83]	0,186		
Nicht-zeitadjustierte Auswertungen³ (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.		

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.



Vandetanib + BSC		Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle	
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 \geq 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

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 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

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		

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	

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

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

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.



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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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.

Die Nutzenbewertung wurde am 17. Juni 2013 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen in Abschnitt A, Tragende Gründe, S. 19 bis 20.

2.2 Nutzenbewertung

2.2 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.1 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.2 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.3 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [Frühe Nutzenbewertung \(§ 35a SGB V\)](#) /
- [Vandetanib \(Absatz 5b\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vandetanib (Absatz 5b)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Vandetanib
- **Handelsname:** Caprelsa®
- **Therapeutisches Gebiet:** Schilddrüsenneoplasien
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.03.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen
Stellungnahmeverfahrens:** 17.06.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 08.07.2013
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2013

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-03-15-D-059)

- [Modul 1 \(182,4 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-240/2013-03-07_Modul1_Vandetanib.pdf)
- [Modul 2 \(137,6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-241/2013-03-07_Modul2_Vandetanib.pdf)

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/62/>

17.06.2013

- [Modul 3 \(760.1 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-242/2013-03-07_Modul3A_Vandetanib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-242/2013-03-07_Modul3A_Vandetanib.pdf)
- [Modul 4 \(5.2 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-243/2013-03-07_Modul4A_Vandetanib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-243/2013-03-07_Modul4A_Vandetanib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(191.9 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-62/Informationen%20zur%20zVT_Vandetanib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-62/Informationen%20zur%20zVT_Vandetanib.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Caprelsa® (Vandetanib):

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vandetanib zur Behandlung von Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom 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).

Stand der Information: September 2011

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft (5. Kap. § 6 VerfO), in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.06.2013 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(491.3 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-244/2013-06-13_D-059_Vandetanib_5b_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-244/2013-06-13_D-059_Vandetanib_5b_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 08.07.2013
- Mündliche Anhörung: 22.07.2013 oder 23.07.2013

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Vandetanib - 2013-03-15-D-059*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)
(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **08.07.2013** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Vandetanib - 2013-03-15 -D-059* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs. 4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 22.07.2013 oder 23.07.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Der genaue Termin wird den Stellungnahmeberechtigten über die Einladung bekanntgegeben. Bitte melden Sie sich bis zum 15.07.2013 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang September 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.03.2012 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/31/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 23.07.2013 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Vandetanib

Stand: 16.07.2013

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	08.07.2013
Bundesverband Schilddrüsenkrebs Ohne Schilddrüse leben e.V.	07.07.2013
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	08.07.2013
medac gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	24.06.2013
Sektion Schilddrüse der Dt. Ges. f. Endokrinologie	08.07.2013
Selbsthilfegruppe C-Zell Karzinom e.V.	05.07.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	08.07.2013

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
AstraZeneca GmbH	Fr. Dr. Büchner Fr. Dr. Zaun Hr. Dr. Andersohn
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Hr. Prof. Dr. Wörmann
medac gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Hr. Dr. Johannes Hr. Bahr
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Hr. Dr. Dintsios Hr. Dr. Rasch

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	08.07.2013
Stellungnahme zu	Vandetanib/Caprelsa®
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur erneuten Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vandetanib gemäß § 35a Absatz 5b SGB V möchte die AstraZeneca GmbH (kurz: AstraZeneca) zur Nutzenbewertung des IQWiG (Dossierbewertung A13-09) Stellung nehmen.</p> <p>Vandetanib (Handelsname: Caprelsa®) ist indiziert für die Behandlung des aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei erwachsenen Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung [1]. Vandetanib ist die erste Substanz, die zur Behandlung dieser sehr seltenen Erkrankung zugelassen ist und füllt damit seit über einem Jahr eine therapeutische Lücke in der Krebstherapie.</p> <p>Das IQWiG erkennt in seiner Bewertung der Wirksamkeit von Vandetanib von den vorgelegten Studienergebnissen zur Effektivität einzig den Morbiditätsparameter „Zeit bis zur Schmerzprogression“ (Time to Worsening of Pain; TWP) als patientenrelevant an. Für diesen Endpunkt hat das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber Placebo konstatiert – allerdings nur für Patienten unter 65 Jahren [2].</p> <p>Gleichzeitig wird bemängelt, dass für die Endpunktkategorie Sicherheit „bis auf wenige Ausnahmen keine adäquaten Auswertungen“ vorlägen und somit eine Bewertung des Sicherheitsprofils nicht möglich sei.</p> <p>Das Institut sieht aufgrund dieser Unsicherheit in der Gesamtschau einen Zusatznutzen als nicht belegt [2] an.</p> <p>AstraZeneca folgt der Bewertung des IQWiG nicht, sondern ist weiterhin vom Zusatznutzen von Vandetanib überzeugt. Aus Sicht des Unternehmens stellt der Wirkstoff für die betroffenen Patienten eine echte Innovation dar. Die Be-</p>	

<p>wertung des IQWiG wird den im Dossier ausführlich dargestellten positiven Ergebnissen für Vandetanib in keiner Weise gerecht und widerspricht im Grundsatz auch der Zulassung durch die EMA, die für die Patienten der zugelassenen Indikation das Nutzen/Risiko-Verhältnis als positiv beurteilt hat. Wir möchten daher unseren Standpunkt im Folgenden zunächst zusammengefasst darstellen und gehen dann im speziellen Teil auf die einzelnen Kritikpunkte des IQWiG ausführlicher ein.</p> <p>1. Berücksichtigung weiterer patientenrelevanter Endpunkte in der Bewertung</p> <p>2. Zeit bis zur Schmerzprogression: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>3. Unerwünschte Ereignisse: Unter Vandetanib und Placebo häufig, Verträglichkeit jedoch insgesamt gut</p> <p>4. Relevante Studienpopulation: Die Studienergebnisse der Gesamtpopulation sind auf die relevante Teilpopulation übertragbar</p> <p>5. Verzerrungspotential der pivotalen Studie: Studie weist kein hohes Verzerrungspotential auf</p> <p>6. Berücksichtigung der besonderen Schwere der Erkrankung bei der Bewertung</p>	<p>Siehe Anmerkungen auf S. 43 ff.</p> <p>Siehe Anmerkungen auf S. 48 ff.</p> <p>Siehe Anmerkungen auf S. 55 ff.</p> <p>Siehe Anmerkungen auf S. 62 ff.</p> <p>Siehe Anmerkungen auf S. 65 ff.</p> <p>Siehe Anmerkungen auf S. 73 ff.</p>
<p>1. Berücksichtigung weiterer patientenrelevanter Endpunkte in der Bewertung</p> <p>Das IQWiG nimmt in seiner Dossierbewertung mit dem Argument, dass die Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrate (ORR), Dauer des objektiven Ansprechens (DOR), und Krankheitskontrollrate (DCR) alle für den Patienten nicht direkt spürbar und damit irrelevant wären, von einer Bewertung dieser Endpunkte Abstand. AstraZeneca vertritt hingegen die Auffassung, dass alle aufgelisteten Endpunkte patientenrelevant sind und hat dies im Dossier (Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2) [3] auch bereits detailliert und endpunktbezogen begründet.</p>	

Im Rahmen dieser Stellungnahme möchten wir nochmals bekräftigen, dass von den dargestellten Endpunkten nicht nur der Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ patientenrelevant ist. So werden die wichtigen Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrates, sowie Krankheitskontrollrate in erster Linie durch das Auftreten bzw. Nicht-Auftreten einer progressiven Erkrankung gemäß RECIST-Kriterien oder dem Eintreten des Todes definiert. Neben dem Ereignis Tod selbst haben alle klinischen Ereignisse, die das Eintreten einer Progression nach RECIST definieren (Zunahme der Größe des Primärtumors, Neuauftreten von Lymphknotenmetastasen, Neuauftreten von Fernmetastasen), einen nachgewiesenen Einfluss auf die Überlebenschancen beim MTC und damit auch eine direkte Patientenrelevanz, wobei Fernmetastasen mit der schlechtesten Prognose einhergehen [4-6].

In der pivotalen Studie 58 sind in der Studienpopulation bis zum Auswertungszeitpunkt (Studienbericht) 124 Patienten mit Progressionsereignissen nach RECIST beobachtet worden. Davon wurden bei einem überwiegenden Anteil von 109 Patienten (88%) neue Metastasen identifiziert. Am häufigsten handelte es sich hierbei um neue Lebermetastasen (N=50 Patienten; 40%), neue Lymphknotenmetastasen (N=36 Patienten; 29%), oder neue Lungenmetastasen (N=26 Patienten; 21%). Dies belegt erneut die Relevanz der über RECIST-Progression definierten Endpunkte. Selbst wenn man aber – wie das IQWiG – die direkte Patientenrelevanz der Endpunkte PFS, ORR und DCR nicht anerkennt, so belegen die oben zitierten Studien nachdrücklich die Bedeutung der in den RECIST-Kriterien berücksichtigten und in der Studie 58 beobachteten klinischen Ereignisse für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben.

Im Gegensatz zu Surrogatparametern (wie dem biochemischen Ansprechen) haben die mittels RECIST-Kriterien definierten Endpunkte einen direkten, pathophysiologisch nachvollziehbaren (Kausal-) Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf des MTC.

In der Diskussion um die Patientenrelevanz möchten wir weiterhin in Erinnerung rufen, für welche Erkrankung Vandetanib indiziert ist und dies mit den jeweiligen Ergebnissen der Endpunkte in Relation setzen:

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom gehört per definitionem zu den seltenen Erkrankungen. Schätzungen gehen davon aus, dass sich ca. 32% der betroffenen Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium gemäß Indikationsstellung von Vandetanib (aggressives und symptomatisches MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung) befinden (s. Modul 3 vom 07.03.2013, Abschnitt 3.2.3) [7]. Die tatsächliche Zahl an Patienten im Indikationsgebiet innerhalb der GKV lässt sich nur mit sehr hoher Unsicherheit quantifizieren. Die von AstraZeneca in Modul 3 A berechnete (und durch das IQWiG als „plausibel“ bezeichnete) Spanne liegt bei 64 bis 1544 GKV-Patienten [7]. Derzeit treten in der therapeutischen Realität in Deutschland nicht mehr als schätzungsweise 600 Fälle auf, von denen rund 120 Patienten mit Vandetanib (Caprelsa®) therapiert werden. Die Anzahl der therapierten Patienten scheint sich auf diesem Niveau zu stabilisieren.

Die Standardtherapie beim MTC ist die Operation in kurativer Intention. Für das fortgeschrittene bzw. metastasierte MTC existiert neben Vandetanib keine zugelassene bzw. allgemein empfohlene Therapie, so dass bislang die einzige Option eine Versorgung mit *Best supportive Care* (BSC) gewesen ist. Die Patienten leiden körperlich (z. B. Schmerzen, Durchfälle) und psychisch (z. B. Angst, Depression, Verlust an Selbstbestimmung); das mediane Gesamtüberleben beträgt nur noch 2 bis 3 Jahre. Die überwiegende Mehrheit der betroffenen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung verstirbt letztendlich an MTC (s. Modul 3 vom 07.03.2013, Abschnitt 3.2.4) [7].

Für diese Patientengruppe besteht daher ein dringender medizinischer Bedarf für eine Therapie und mit Vandetanib wird erstmals eine für diese Erkrankung zugelassene, d.h. zweckmäßige medikamentöse Therapieoption eröffnet. Dies wurde auch von den Zulassungsbehörden FDA und EMA so bewertet und auch das IQWiG erkennt in der Nutzenbewertung im Abschnitt 3.1.2 an, dass es für die Patienten der Zielpopulation „keine effektive oder anerkannte Behandlungsoption“ gibt [2].

Dies bitten wir zu berücksichtigen, wenn im Folgenden noch einmal kurz exemplarisch für die Endpunkte PFS, ORR und DCR dargelegt wird, warum AstraZeneca diese als direkt patientenrelevant einschätzt.

Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ (PFS)

Gerade in der Palliativsituation vor dem Hintergrund des unausweichlichen Fortschreitens der Erkrankung ist PFS ein patientenrelevanter Endpunkt, der sich direkt in das Hinauszögern zunehmender progressionsbedingter Morbidität überträgt, den Patienten über die Wirksamkeit der Therapie informiert und darüber hinaus ein Frühindikator für den patientenrelevanten Endpunkt „Schmerz“ ist.

Operationalisierung:

Das PFS ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Die Bewertung der Progression erfolgt gemäß der vorhergehenden Festlegung im Studienprotokoll anhand modifizierter RECIST Kriterien [8, 9].

Begründung der Patientenrelevanz

Einem Beitrag zur G-BA Diskussionsrunde „Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel“ im November 2010 zufolge lässt sich der Nutzen eines verlängerten progressionsfreien Überlebens für den Patienten wie folgt zusammenfassen [10]:

1. Die Reduzierung tumorbedingter Symptome aufgrund einer Verringerung der Tumorgöße oder Unterdrückung des fortschreitenden Wachstums.
2. Das Hinauszögern einer möglichen Folgebehandlung mit der Gefahr von zusätzlichen Nebenwirkungen.
3. Die für den Patienten subjektiv als positiv erlebte Stabilisierung der Erkrankung („die Behandlung wirkt“).

In einer retrospektiven Untersuchung an Patientinnen mit Brustkrebs konnte ein direkter Zusammenhang zwischen einer Progression und klinisch relevanten Symptomen und somit auch den Ergebnissen patientenberichteter Erhebungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt werden [11].

Auch das IQWiG betont in einer aktuellen Pressemitteilung zum Thema „Brustkrebs mit Metastasen“ den Zusammenhang zwischen einem Hinauszögern der Progression und der Lebensqualität der Erkrankten [12].

In der deutschen Rechtsprechung wird ebenfalls die Symptomverzögerung bzw. eine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs als Therapieziel bei fortgeschrittenen bzw. lebensbedrohlichen Erkrankungen als gleichberechtigt neben einer Verlängerung des Überlebens behandelt [13, 14].

FDA und EMA haben bereits mehrere neue Medikamente auf Basis einer PFS-Verbesserung zugelassen [15-19]. Gemäß der aktuellen EMA Guideline [20] ist PFS ein akzeptierter Endpunkt, um den Nutzen einer neuen Therapie für Patienten zu zeigen, sofern die Verlängerung des PFS ausreichend lang ist. Diese Einschätzung der Zulassungsbehörde sollte trotz der abweichenden grundlegenden Fragestellung zwischen Nutzenbewertung und Zusatznutzenbewertung auch in der Einschätzung des G-BA Berücksichtigung finden.

Ergebnisse und Bedeutung von PFS im Fall von Vandetanib

Der Befund einer Progression, unabhängig davon, auf welche Weise er zustande kommt, hat für einen Krebspatienten in jedem Fall direkt fühl- bzw. erfahrbare Konsequenzen: in den meisten onkologischen Indikationen ist dieses Ereignis der Auslöser für eine einschneidende Umstellung der Therapie (Zweitlinie, Drittlinie, ...). In einer Indikation wie dem fortgeschrittenen MTC, für das neben Vandetanib keine weiteren therapeutischen Alternativen existieren, stellt ein Progress den Patienten vor die Gewissheit, dass er nur noch mit unterstützenden palliativen Maßnahmen (Best Supportive Care) weiterbehandelt werden kann.

Die Ergebnisse für den Endpunkt PFS zeigen, dass unter der Behandlung mit Vandetanib die zunehmende Morbidität der Patienten erheblich verzögert wird:

Mit Vandetanib wird für die betroffene Patientenpopulation im Vergleich zu Placebo das Fortschreiten der Krebserkrankung (Tumorwachstum; Neubildung von Metastasen) um **ca. ein Jahr** hinausgezögert (HR=0,47; 95%-KI: [0,29;0,77]) und damit den Patienten ein langer Zeitraum gegeben, in dem sie sich in einer annähernd stabilen gesundheitlichen Situation befinden und die perspektivisch nicht von Hoffnungslosigkeit ohne therapeutische Option außerhalb klinischer Studien geprägt ist.

Diese Studienergebnisse werden auch von den Fachgesellschaften in ihren Stellungnahmen zur ersten Nutzenbewertung von Vandetanib gewürdigt:

Die Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie stuft die Ergebnisse der Phase-III-Studie mit der gezeigten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkran-

kung als „bemerkenwert“ ein [21].

Die DHGO schreibt in Ihrer Stellungnahme: „Auch das progressionsfreie Überleben ist ein geeigneter Endpunkt, wenn es sich um eine relevante zeitliche Verlängerung handelt, wenn sie mit Rückbildung der MTC-assoziierten Morbidität und / oder einer messbaren Verbesserung der Lebensqualität assoziiert ist. [...] In der publizierten Studie wurde in der Gesamtgruppe aller mit Vandetanib behandelten Patienten eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit von 11,2 Monaten gegenüber der Placebo-Gruppe erreicht. Das ist ein klinisch relevanter Zeitraum.“ [22]

Diese Meinungen der Fachgesellschaften untermauern noch einmal, dass auch aus ärztlicher Sicht die gezeigte Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als relevant für den Patienten anzusehen ist und stehen damit, im Gegensatz zur IQWiG-Bewertung, im Einklang mit der Zulassungsentscheidung der EMA.

Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ (Objective Response Rate; ORR)

Bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen in der metastasierten Situation stellt die ORR als Maß für das Ansprechen des Tumors auf die Therapie sowohl ein valides Messinstrument als auch ein bedeutsames Therapieziel dar.

Operationalisierung

Die ORR misst die Verringerung der Tumorlast und umfasst sowohl ein komplettes als auch ein partielles Ansprechen, allerdings nicht den Stillstand der Erkrankung [15, 23, 24]. Für die Messung des Tumoransprechens werden bildgebende Verfahren (CT/MRT) verwendet und gemäß den standardisierten und etablierten RECIST-Kriterien bewertet, um die Veränderungen der Tumorgöße im zeitlichen Verlauf darzustellen [8, 9].

Begründung der Patientenrelevanz

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.

Da das Wissen um ein Tumoransprechen und die Metastasenreduktion eine psychische Entlastung und damit einen direkten Nutzen für den Patienten darstellen, ist die ORR ein Parameter für die reduzierte Morbidität.

Darüber hinaus dient auch dieser Endpunkt in vielen Studien als primärer Endpunkt für die Wirksamkeit als Zulassungsgrundlage bei der FDA [15, 24], und man geht davon aus, dass eine verbesserte ORR durch die Verkleinerung des Tumors die Symptome verringern kann und so gegebenenfalls auch ohne Verlängerung der Gesamtüberlebensrate einen patientenrelevanten klinischen Vorteil darstellt [25, 26].

In einigen onkologischen Indikationen gibt es auch Hinweise darauf, dass sich ein gutes Ansprechen positiv auf die Überlebenszeit auswirkt [27].

Ergebnisse und Bedeutung der ORR im Fall von Vandetanib

Mit dem Endpunkt objektive Ansprechrates konnte eine Verringerung der Tumorlast durch Vandetanib gezeigt werden:

In der genäherten Zielpopulation der Patienten mit symptomatischer und progressiver Erkrankung erreichten 44,4% der Patienten auf Vandetanib und 16,7% der Patienten auf Placebo eine partielle Remission (für 9 der 10 im Placebo-Arm ansprechenden Patienten traf dies erst in der offenen Behandlungsphase unter Vandetanib zu, zum Zeitpunkt der lokal festgestellten Progression konnten die Patienten auf Open-Label Vandetanib wechseln). Die Verbesserung der ORR auf Vandetanib verglichen mit Placebo war statistisch signifikant (OR: 4,00; 95%-KI: [1,93;9,01]). Dieses Ergebnis spricht deutlich für eine bessere ORR innerhalb der Vandetanib-Gruppe im Vergleich zu der Placebo-Gruppe.

Endpunkt Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR)

Die Krankheitskontrollrate stellt ein weiteres Maß für den klinischen Nutzen einer Therapie dar, indem sie all jene Patienten einbezieht, bei denen über mindestens ein halbes Jahr kein Progress vorliegt und die damit für einen gewissen Zeitraum von einer Kontrolle des Tumorwachstums durch die Therapie

profitieren.

Operationalisierung

Die DCR ist ein Maß für die Krankheitsstabilisierung und berücksichtigt über die Patienten mit partieller oder kompletter Remission hinaus auch diejenigen Patienten, die durch die Therapie über einen längeren Zeitraum eine Stabilisierung ihrer Erkrankung erleben dürfen.

Begründung der Patientenrelevanz

Die Stabilisierung der Erkrankung stellt eine psychische Entlastung dar und bedeutet, dass Arzt und Patient nicht vor die Situation gestellt werden, den nächstfolgenden Behandlungsschritt entscheiden zu müssen.

Die DCR ist gut und konsistent erhebbar und wird von nachfolgenden Therapiewechseln nicht beeinflusst [28], weshalb sie in breitem Maß in Evaluierungs- und Zulassungsstudien onkologischer Wirkstoffe zum Einsatz kommt [29-31].

Ergebnisse und Bedeutung der DCR im Fall von Vandetanib

Die Krankheitskontrollrate war in der genäherten Zielpopulation mit 84,1% in der Vandetanib-Gruppe im Vergleich zu 68,3% unter Placebo höher. Der Unterschied der Ergebnisse war statistisch signifikant. Das Odds Ratio liegt bei 2,46 mit einem 95%-Konfidenzintervall von [1,19;5,09] und einem p-Wert von 0,0156. Zum Zeitpunkt der lokal festgestellten Progression konnten die Patienten auf Open-Label Vandetanib wechseln. Nicht bei allen Patienten wurde der lokal diagnostizierte RECIST-Progress in der zentralen Auswertung bestätigt. Ohne Berücksichtigung der Daten aus der offenen Behandlungsphase zeigt sich ein noch deutlicherer Effekt für Vandetanib: der Anteil der Patienten mit Krankheitskontrolle betrug 82,5% gegenüber 56,7% (Vandetanib vs Placebo-Gruppe). Das Ergebnis war statistisch signifikant zugunsten der Vandetanib-Gruppe (OR: 3,61; 95%-KI: [1,83;7,26]).

Aufgrund der hohen Effektivität, die im Rahmen der Zulassungsstudie für die Gesamtpopulation und durch zusätzliche post-hoc-Auswertungen auch für die genäherte Zielpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung gezeigt werden konnte, erachtet AstraZeneca es für angezeigt, bei der Bewertung von Vandetanib das erhebliche Ausmaß des Nutzens für die Patienten nicht nur im Hinblick auf die Verbesserung der Schmerzsituation, sondern aus oben genannten Gründen auch im Hinblick auf die besonders lange Dauer der Krankheitsstabilisierung angemessen zu berücksichtigen.

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.

2. Zeit bis zur Schmerzprogression: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

In Bezug auf den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für das Vorliegen eines geringen Zusatznutzens bei Patienten, die 65 Jahre oder jünger sind.

AstraZeneca ist der Auffassung, dass sowohl die Wahrscheinlichkeit, als auch das Ausmaß des Zusatznutzens höher einzuschätzen sind.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Das IQWiG bewertet die Ergebnisse für den Endpunkt Schmerzprogression als potentiell hoch verzerrt und begründet dies mit zwei Argumenten, die aus Sicht von AstraZeneca keine Abwertung des Ausmaßes des Zusatznutzens rechtfertigen:

Erstens würden die durch Krankheitsprogression bedingten Beendigungen der Beobachtungszeit („Zensierungen“) dazu führen, dass die Analyse „potenziell hoch zuungunsten“ von Vandetanib verzerrt sei. Begründet wird dies mit der Annahme, dass eine Krankheitsprogression nach RECIST-Kriterien wahrscheinlich „informativ“ sei, da ein möglicher Zusammenhang zwischen Progression und (späterer) Schmerzprogression bestünde.

Dieses Argument ist insofern inkonsistent, als dass das IQWiG an dieser Stelle indirekt die Patientenrelevanz einer Progression nach RECIST anerkennt, sie aber bei der Betrachtung des Endpunktes PFS als nicht nachgewiesen ablehnt. Dennoch stimmt AstraZeneca dem IQWiG zu, dass der wahre Effekt von

Vandetanib in Bezug auf Verhinderung der Schmerzprogression möglicherweise *unterschätzt* wird. Zu einer Abwertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens kann dieses Argument daher keinesfalls führen, da ein statistisch signifikanter Vorteil von Vandetanib selbst unter diesen ungünstigen Analyse-Bedingungen nachgewiesen werden konnte.

Zweitens kritisiert das IQWiG, dass der Anteil nicht auswertbarer Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt bedeutsam war, d.h. für die entsprechenden Patienten keine Angaben zum schlimmsten Schmerz und / oder Schmerzmittelgebrauch vorlagen. Das IQWiG argumentiert, dass die Richtung einer hierdurch verursachten Verzerrung nicht benannt werden könne.

In der Tat gab es für die patientenberichteten, wöchentlich erhobenen Angaben zum schlimmsten Schmerz fehlende Werte, Angaben zum Ausmaß für die Studienpopulation finden sich (aggregiert) in der nachfolgenden Tabelle 1. Im Gegensatz zum IQWiG ist AstraZeneca jedoch der Auffassung, dass sich bzgl. der Richtung einer potentiellen Verzerrung durch fehlende Werte durchaus Aussagen machen lassen:

Zufällig fehlende Werte würden Vandetanib eher benachteiligen, da sie zu einer Zunahme der Unschärfe der Effektschätzer (95% Konfidenzintervall) führen würden.

Selektiv fehlende Werte wären dann problematisch, wenn das Ausmaß fehlender Werte bei Patienten in der Vandetanib-Gruppe größer gewesen wäre als in der Placebo-Gruppe (da in diesem Fall Schmerzprogressionen unter Vandetanib „übersehen“ worden sein könnten). Dies war aber in der vorliegenden Studie nicht der Fall – im Gegenteil fand sich tendenziell eher ein größerer Anteil von fehlenden Werten bei den mit Placebo behandelten Patienten – was erneut wiederum eher Vandetanib benachteiligt. Es gibt zudem keinen Grund anzunehmen, dass sich hinter den fehlenden Werten unter Vandetanib ein substantiell höherer Anteil von Patienten mit Schmerzprogression verbirgt als unter Placebo.

Wie beim ersten Argument führen daher die fehlenden Werte vorwiegend zu einer *Unterschätzung* des Behandlungseffektes von Vandetanib und rechtfertigen daher keine Abwertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Tabelle 1: Anteil fehlender Werte in der patientenberichteten Schmerzerhebung (Brief Pain Inventory, BPI-SF)

Zeitpunkt der Erhebung	Anteil fehlender Werte der Schmerzskala „schlimmster Schmerz“ *	
	Vandetanib	Placebo
Baseline	10,0%	12,0%
Woche 1 bis 12	34,0%	33,4%
Woche 13 bis 24	44,1%	46,2%
Woche 25 bis 36	39,2%	48,5%
Woche 37 bis 48	36,2%	37,7%
Woche 49 bis 60	35,3%	38,5%
Woche 61 bis 72	36,1%	34,4%
Woche 73 bis 84	30,4%	32,1%
Woche 85 bis 96	40,7%	43,2%
Woche 97 bis 108	41,6%	48,8%
Woche 109 bis 120	41,7%	67,5%

*Mittelwert jeweils für die dargestellten 12-Wochen Zeiträume; Werte basierend auf Tab. 11.2.5.3. im Studienbericht der Studie 58 [32]

AstraZeneca vertritt die Auffassung, dass dies bei der Beurteilung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zu berücksichtigen ist.

Ausmaß des Zusatznutzens (Schweregrad der Schmerzsymptome): In der vom IQWiG verwendeten Methode zur Festlegung des Ausmaßes des Zusatznutzens muss zunächst die Einstufung der Morbiditäts-Endpunkte in die Kategorien schwerwiegende oder nicht-schwerwiegende Symptome (bzw. Folge-

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 kombinier-

komplifikationen) und Nebenwirkungen erfolgen. Das IQWiG stuft das Vorliegen von Tumor-Schmerzen aufgrund von MTC als „nicht-schwerwiegendes Symptom“ ein und argumentiert hierbei, dass keine aussagekräftigen Daten zum Ausmaß des Schmerzes im Verlaufe der Studie oder zu Studienende vorgelegen hätten. Insbesondere Auswertungen zur Schwere des Schmerzes für die Patienten in der relevanten Teilpopulation, die eine Schmerzprogression erlitten, wären aus Sicht des IQWiG notwendig gewesen. Da diese nicht vorgelegen hätten, erfolgte die Einstufung als „nicht-schwerwiegendes Symptom“. Das IQWiG stuft in seiner Bewertungslogik also offenbar Symptome bis zum Beweis des Gegenteils als „nicht-schwerwiegend“ ein.

AstraZeneca hält nicht nur dieses Vorgehen, sondern die gesamte IQWiG Methodik zur Quantifizierung des Zusatznutzens in der vorliegenden Form für ungeeignet; nähere Begründungen zu diesem Standpunkt finden sich unter Punkt 6 (Seite 25) / allgemeine Anmerkungen in der vorliegenden Stellungnahme. Ein wesentlicher Kritikpunkt ist, dass die Methode nicht (so wie im Gesetzestext AM-NutzenV §5 [33] gefordert) den Schweregrad der Erkrankung und die Art der vorliegenden Indikation berücksichtigt. Bei der Beurteilung von krankheitsbezogenen Symptomen, wie z. B. Schmerz, dürfen diese nicht losgelöst von der Grunderkrankung interpretiert werden. Ein Symptom „moderater Ausprägung“ wird z. B. vom Patienten im Kontext einer passageren, prinzipiell heilbaren Erkrankung sicherlich anders wahrgenommen als im Kontext der Erkrankungsprogression einer unheilbaren Krebserkrankung mit tödlichem Ausgang; zudem werden die (zu erwartende) Dauer des Symptoms sowie der zu erwartende Verlauf (Progredienz) bei der Einstufung in keiner Weise berücksichtigt, haben aber für den Patienten selbst erhebliche Relevanz.

Selbst wenn man der IQWiG Methodik zur Quantifizierung des Zusatznutzens folgen würde, wäre es aus Sicht von AstraZeneca unangemessen, den Progress eines tumorbedingten Schmerzes als „nicht-schwerwiegendes Symptom“ einzustufen. Um, wie vom IQWiG gefordert, dieses mit Daten zu belegen, wurden in der genäherten Zielpopulation Analysen zum patientenberichteten Ausmaß des Schmerzes, gemessen anhand der Skala (0-10) des BPI-SF, durchgeführt. Diese zeigen, dass der berichtete schlimmste Schmerz der Patienten zum Zeitpunkt einer festgestellten Schmerzprogression im Mittel sowohl im Vandetanib- (5,64) wie auch im Placebo-Arm (6,09) bereits deutlich >5 lag,

te 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 Effektmodifikation (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 (≥ 65 Jahre) war

was in beiden Armen nahezu einer Verdopplung gegenüber Baseline gleichkommt. In diesem Bereich ist davon auszugehen, dass die meisten Aspekte und Funktionen des täglichen Lebens durch den Schmerz bereits relevant beeinträchtigt werden [34-36]. Es sei hier nochmals darauf hingewiesen, dass dieser Zeitpunkt bei Betrachtung der Studienteilnehmer mit symptomatischer und progressiver Erkrankung in der Vandetanib-Gruppe im Mittel fast acht Monate später (11,07 vs. 3,42) erreicht wurde.

Eine summarische Auswertung zum schlimmsten Schmerz in der genäherten Zielpopulation innerhalb der Studie findet sich in Tabelle 7 im spezifischen Teil der Stellungnahme.

AstraZeneca ist der Auffassung, dass diese Daten und Argumente bei der Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens angemessen berücksichtigt werden sollten.

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.

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.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Morbidität, der fehlenden bewertbaren Daten zur Mortalität und Lebensqualität und der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergibt

Getrennte Nutzenbewertung für Patienten <65 bzw. ≥65 Jahre: Die Analysen zum Alter wurden post-hoc durchgeführt und waren im Studienprotokoll nicht präspezifiziert. Die Gruppe der Patienten ≥65 Jahre in der für das Dossier relevanten Teilpopulation war zudem mit 45 Patienten sehr klein. Die Entscheidung des IQWiG, dieses Ergebnis als Grundlage einer durchaus signifikanten Einschränkung einer Nutzensaussage heranzuziehen, kann vor diesem Hintergrund durchaus kritisch gesehen werden. Im klinischen Behandlungsalltag wird ein Arzt die Entscheidung für oder gegen eine antineoplastische Therapie in der Regel nicht am numerischen Alter sondern am „biologischen“ Alter und dem Gesamtbefinden eines Patienten orientieren. Ältere Patienten mit MTC haben per se eine deutlich schlechtere Prognose als jüngere Patienten [4-6]. Für andere Karzinomerkrankungen konnte jedoch gezeigt werden, dass auch ältere Patienten und Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand relevant von einer Therapie mit Tyrosinkinasehemmern, zu deren Klasse auch Vandetanib gehört, profitieren können [37-39]. Ergänzend wird von AstraZeneca erneut auf das Problem von falsch-positiven Befunden, insbesondere in Subgruppenanalysen, hingewiesen. Das IQWiG definiert in seiner Dossierbewertung zu Vandetanib 9 Endpunkte und 6 Subgruppen-definierende Merkmale, was zu einer erforderlichen Gesamtzahl von 54 statistischen Tests allein für Subgruppenanalysen führt.

AstraZeneca ist der Auffassung, dass es nicht im Sinne der betroffenen Patienten ist, eine Altersgrenze für die Therapie mit Vandetanib zu definieren, da sich dies aus den vorgelegten Daten nicht rechtfertigen lässt und damit älteren Patienten möglicherweise die Chance auf eine wirksame Therapie genommen wird.

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.

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 (≥ 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.

3. Unerwünschte Ereignisse: Unter Vandetanib und Placebo häufig, Verträglichkeit jedoch insgesamt gut

Das IQWiG berücksichtigt die von AstraZeneca vorgelegten Informationen zu unerwünschten Ereignissen in der Nutzenbewertung nicht und kritisiert, dass die vom pU über Ereignishäufigkeiten geschätzten relativen Risiken (aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den beiden Behandlungsgruppen) stark zuungunsten von Vandetanib verzerrt seien. Es seien Effektmaße, die mithilfe adäquater Verfahren für Überlebenszeiten geschätzt wurden, anzuwenden. Bei seltenen Ereignissen (und kurzen Beobachtungszeiten) könne die Inzidenzdichte (Ereignisse bezogen auf Patientenzeit unter Risiko) häufig als geeignete Approximation angesehen werden. Die von AstraZeneca mit eingereichten Daten zu Inzidenzdichten seien wegen Inkonsistenzen jedoch nicht verwendet worden.

AstraZeneca stimmt mit dem IQWiG überein, dass die vorgelegten Auswertungen zu Sicherheitsendpunkten sehr konservativ sind und damit Vandetanib gegenüber Placebo tendenziell eher benachteiligen. Die Fokussierung auf den Anteil von Patienten mit Ereignissen fand in Übereinstimmung mit den üblichen Darstellungen unerwünschter Ereignisse in der Fach- und Gebrauchsinformation statt, die sich ebenfalls auf Häufigkeiten und nicht auf Ereignisraten bezieht. Aufgrund der methodischen Einschränkungen dieser Auswertungen wurden zusätzlich, wie vom IQWiG vorgeschlagen, Inzidenzdichten berechnet und mit dem Dossier eingereicht. Diese sind für die Gesamtpopulation im Clinical Study Report zu finden und wurden für die relevante Teilpopulation post-hoc für das Dossier berechnet. Unglücklicherweise wurde dabei für die aus Sicht des IQWiG allein bewertungsrelevante Subgruppe der Patienten in der genäherten Zielpopulation ein Programmierfehler gemacht, der zu einer fehlerhaften Berechnung der Inzidenzdichten führte. AstraZeneca bittet, diesen Berechnungsfehler zu entschuldigen und reicht gemeinsam mit dieser Stellungnahme die korrigierten Werte zu den Inzidenzdichten ein [40]. Die neu vorgelegten, auf einer Cox-Regression basierenden Time-to-Event-Auswertungen (Tabelle 2) bestätigen im Wesentlichen die bereits vorgelegten

Ergebnisse zum Nebenwirkungsprofil, wobei sich in der genäherten Zielpopulation Vandetanib (basierend auf den Time-To-Event Analysen) in den Sicherheitspunkten "Jegliche schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)", sowie "Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Absetzen Vandetanibs führten" nun statistisch nicht mehr signifikant von der Placebogruppe unterschied.

Das IQWiG vertritt die Auffassung, dass Effektmaße, die mithilfe adäquater Verfahren für Überlebenszeiten geschätzt wurden, Inzidenzdichten vorzuziehen seien. Begründet wird dies mit den fraglichen Voraussetzungen für die Verwendung von Inzidenzdichten (Exponentialverteilung der Überlebenszeiten). Das IQWiG fordert zudem, dass „gemäß dem ITT-Prinzip Beobachtungen auch nach Krankheitsprogression erfasst und in die Überlebenszeitanalyse eingeschlossen werden“ sollten (S. 39) [2]. Dieses Vorgehen ist für die vorliegende Studie aus Sicht von AstraZeneca nicht sinnvoll, da in diesem Fall unerwünschte Ereignisse, die bei Patienten in der Placebogruppe nach Cross-Over auf eine offene Behandlung mit Vandetanib aufgetreten sind, dem Placeboarm zugeordnet werden würden. Dieses vom IQWiG vorgeschlagene Vorgehen würde daher Vandetanib in unzulässiger Weise einen Vorteil gegenüber Placebo verschaffen.

Um trotz dieser Einschränkungen den Forderungen des IQWiG nach Überlebenszeitanalysen für Sicherheitsendpunkte zu entsprechen, wurden diese für die Stellungnahme daher unter Beschränkung auf die Personenzeit unter randomisierter Behandlung, d.h. vor Progression nach RECIST, durchgeführt (Tabelle 2). Es ergaben sich insgesamt keine wesentlichen Abweichungen zu den bereits im Dossier vorgelegten Analysen und Schlussfolgerungen.

Tabelle 2: Überlebenszeitanalysen für Sicherheitsendpunkte

	Gesamte Studienpopulation	Teilpopulation Progressiv und symptomatisch
Jegliche UE	HR= 1,76 95% KI: [1,38;2,25]	HR= 1,55 95% KI: [1,11;2,14]
Vandetanib zugeschriebene UE	HR= 2,95 95% KI: [2,30;3,80]	HR= 3,07 95% KI: [2,19;4,30]
UE vom CTCAE Grad 3 oder höher	HR= 2,14 95% KI: [1,52;3,01]	HR= 2,27 95% KI: [1,47;3,52]

Jegliche SUE (einschließlich Ereignisse mit Ausgang = Tod)	HR= 1,80 95% KI: [1,11;2,91]	HR= 1,40 95% KI: [0,74;2,63]
Jegliche SUE mit Ausgang = Tod	HR= 0,81 95% KI: [0,15;4,55]	NC
Jegliche UE, die zur Absetzung Vandetanibs führten	HR= 2,31 95% KI: [1,02;5,20]	HR= 2,75 95% KI: [0,88;8,60]
Alle anderen signifikanten UE	NC	NC
QTc-bezogene UE	HR=2,44 95% KI: [1,22;4,89]	HR= 3,33 95% KI: [1,30;8,53]
Diarrhöen (SUE)	HR= NC 95% KI	HR= NC 95% KI
Hautreaktionen (Rash)	HR= 4,55 95% KI: [3,47;5,98]	HR= 4,33 95% KI: [3,04;6,18]

Quelle: Erweiterte post-hoc-Analysen D4200C00058 [40]. NC= nicht berechenbar. CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Wie im Dossier dargestellt, traten unerwünschte Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen bei über 90% der Patienten auf und sind damit in der Indikation fortgeschrittenes und metastasiertes MTC sehr häufig. Die Ereignisraten waren bei vielen Endpunkten wie insbesondere Diarrhö, Hautausschlag, Übelkeit, Bluthochdruck und Kopfschmerzen unter Vandetanib höher als unter Placebo. Schwere unerwünschte Ereignisse traten bei ca. 31% der Patienten im Vandetanib-Arm auf, unter Placebo bei 13% (Gesamtpopulation) bzw. 17% (genäherete Zielpopulation). Dennoch brachen sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der genähereten Zielpopulation nur 12% der Patienten die Behandlung mit Vandetanib wegen unerwünschter Ereignisse ab, was auf eine akzeptable oder gute Langzeitverträglichkeit der Therapie aus Sicht von nahezu 90% der behandelten Patienten schließen lässt.

Eine Einstufung des Ausmaßes des Schadens basierend auf der vom IQWiG verwendeten Methodik wird von AstraZeneca abgelehnt, da diese losgelöst von Erkrankungsschwere, absoluter Häufigkeit, sowie Dauer und Reversibilität der unerwünschten Ereignisse stattfindet. Neben Effektmaßen (und deren Konfidenzintervallen) muss bei der Beurteilung von unerwünschten Wirkungen auch die Reversibilität der Ereignisse berücksichtigt werden. Dies gilt insbesondere, wenn sie in einer Abwägung von Nutzen und Schaden dem irreversiblen Progress einer fortgeschrittenen Krebserkrankung gegenübergestellt

werden. Die unter Vandetanib am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen Diarrhö, Hautausschlag, Übelkeit, Bluthochdruck und Kopfschmerzen sind durch medizinische Interventionen in den meisten Fällen gut beherrschbar und erscheinen in Relation zur Schwere der Krebserkrankung und den durch die Behandlung gemilderten Symptomen absolut akzeptabel. Das potenzielle Risiko einer QTc-Verlängerung sowie von Torsade de Pointes ist durch Warnhinweise in der Fachinformation berücksichtigt worden, darüber hinaus sieht der europäische Risk-Management-Plan für Vandetanib die Bereitstellung von Informationsmaterialien für Patienten, sowie Schulungsmaterialien und Schulungsmaßnahmen für die auf die Therapie spezialisierte Ärzte durch Astra-Zeneca vor. Es ist anzunehmen, dass eine Berücksichtigung all dieser Maßnahmen maßgeblich dazu beiträgt, bedrohliche Nebenwirkungen zu vermeiden.

Auch nach Einschätzung der DHGO stellen die kardialen Nebenwirkungen die bedrohlichsten Nebenwirkungen dar. Es sei allerdings erfahrenen Klinikern sehr wohl möglich, Patienten mit kardialen Vorerkrankungen herauszufiltern. Darüber hinaus seien die kardialen Nebenwirkungen durch ein engmaschiges Monitoring gut beherrschbar [41]. Dies wird durch die geringe Rate schwerer kardialer Ereignisse in der pivotalen Studie bestätigt, in der genäherten Zielpopulation traten drei Ereignisse im Vandetanibarm gegenüber zwei Ereignissen im Placeboarm auf (2,4% vs 3,4%; 2:1 Randomisierung auf Vandetanib vs Placebo). Zudem hat bereits die EMA mit ihrer Einschränkung der Indikation auf Patienten mit aggressiver und symptomatischer Erkrankung das Nutzen-Risiko-Profil von Vandetanib angemessen berücksichtigt und kommt zu einer (der IQWiG-Position widersprechenden) positiven Nutzen-Risiko-Einschätzung für die gesamte Zulassungspopulation.

Vor dem Hintergrund des ebenfalls nachgewiesenen erheblichen Zusatznutzens ist in der Gesamtschau unter Berücksichtigung der Studienergebnisse und gemäß AM-NutzenV §5 ein Zusatznutzen für Vandetanib anzuerkennen.

Eine simple „Aufrechnung“ des in Kategorien gemessenen Ausmaßes des Nutzens mit dem Ausmaß des Schadens wird der zwangsläufigen Komplexität eines validen Benefit-Risk-Assessments nicht gerecht und spiegelt auch nicht die von der EMA bereits positiv beschiedene Risiko-Nutzen-Bewertung zu Gunsten von Vandetanib wider.

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 Be-

AstraZeneca vertritt die Auffassung, dass bei Berücksichtigung der aufgeführten Aspekte der nachgewiesene Nutzen die Schadensaspekte deutlich überwiegt und der Zusatznutzen in der Gesamtschau damit immer als erheblich einzustufen ist.

obachtungsdauer 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 1000 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 „Diarrhoen“, 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 ≥ 3)²“ 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

² Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Schweregrad von 3 oder höher

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-zeitadjustierte 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; 51,92]). 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 „Diarrhoe“ lagen keine zeitadjustierten Auswertungen vor. Für diesen Endpunkt beobachtet man bei Betrachtung der nicht-zeitadjustierte 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 Inzidenz-dichteverhältnisses für den Endpunkt „Diarrhoe (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 + BSC. Für diesen Endpunkt beobachtet man bei Betrachtung der nicht-zeitadjustierte Auswertung (RR) deutliche 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 ≥ 3)“ beobachtet man bei Betrachtung der nicht-zeitadjustierte 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 ≥ 3)“ zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, allerdings ist dieses Ergebnis sehr unpräzise 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 im Risk-Management-Plan für Vandetanib mitaufgenommen.

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.

	<p>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.</p>
<p>4. Relevante Studienpopulation: Die Studienergebnisse der Gesamtpopulation sind auf die relevante Teilpopulation übertragbar</p> <p>Das IQWiG führt aus, dass es grundsätzlich möglich ist, Ergebnisse einer „nicht für die Fragestellung relevanten Studienpopulation auf eine relevante Teilpopulation“ zu übertragen. Um dies zu prüfen, seien die jeweiligen Ergebnisse für die Gesamtpopulation, sowie die beiden Teilpopulationen (relevant + nicht-relevant) inkl. Interaktionstest erforderlich. Dies sei im vorliegenden Dossier nicht hinreichend gegeben.</p> <p>AstraZeneca ist der Auffassung, dass im Dossier die Übertragbarkeit der Ergebnisse bereits ausführlich dargestellt wurde (Abschnitt 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT). Hier zeigte sich konsistent für die dargestellten Endpunkte, dass sich die beiden Teilpopulationen insbesondere im Hinblick auf die Wirksamkeitseindpunkte nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Das IQWiG kommt zu einer anderen Einschätzung, da sämtliche Wirksamkeitseindpunkte außer TWP vom Institut als nicht bewertungsrelevant eingeschätzt und zudem die Analysen zu den Sicherheitseindpunkten aufgrund methodischer Aspekte abgelehnt werden. Ausgehend von den Forderungen des IQWiG wurden zusätzlich zu den bereits dargestellten Interaktionstests weitere Analysen durchgeführt (Tabelle 3). Hierbei handelt es sich im Einzelnen um Re-Analysen der Sicherheitseindpunkte nach der vom IQWiG vorgeschlagenen Methodik (time-to-event Analysen in Form einer Cox-Regression) unter Einbeziehung der QTc-Zeitverlängerung, schweren Diarrhöen, und Hautreaktionen. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da dieser (sowohl nach Auffassung des IQWiG, wie auch von AstraZeneca) durch den Cross-Over vieler Patienten im Placebo-Arm auf Vandetanib nach Ende der verblindeten Therapie stark verzerrt ist. Interaktionstests für diesen Endpunkt sind daher nicht sinnvoll interpretierbar.</p>	

Tabelle 3: Endpunktbezogene Interaktionstests zwischen den Teilpopulationen der Studie

Wirksamkeits-Endpunkte				
	Gesamte Studienpopulation (n=331)	Teilpopulationen		
		Progressiv und symptomatisch (n=186)	Nicht progressiv und symptomatisch (n=139)	p-Wert Interaktion
Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR=0,46 95%- KI: [0,31;0,69]	HR=0,47 95%- KI: [0,29;0,77]	HR=0,45 95%- KI: [0,22;0,93]	0,9617
Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP)	HR=0,61 95%- KI: [0,43;0,87]	HR=0,62 95%- KI: [0,39;0,99]	HR=0,57 95%- KI: [0,33;0,99]	0,8314
Objektive Ansprechrate (ORR)	OR=5,48 95%- KI: [2,99;10,79]	OR=4,00 95%- KI: [1,93;9,01]	OR=10,15 95%- KI: [3,37;44,03]	0,1910
Krankheitskontrollrate (DCR)	OR=2,64 95%- KI: [1,48;4,69]	OR=2,46 95%- KI: [1,19;5,09]	OR=2,82 95%- KI: [1,03;7,68]	0,8238
Biochemisches Ansprechen (CTN)	OR=72,86 95%- KI: [26,22;303,2]	OR=60,12 95%- KI: [17,56;378,0]	OR=87,54 95%- KI: [17,68;1589]	0,7646
Biochemisches Ansprechen (CEA)	OR=52,03 95%- KI: [15,95;320,3]	OR=NC 95%- KI: NA	OR=24,28 95%- KI: [6,89;154,5]	NC
Sicherheits-Endpunkte				
	Gesamte Studienpopulation (n=330)	Teilpopulationen		
		Progressiv und symptomatisch (n=185)	Nicht progressiv und symptomatisch (n=139)	p-Wert Interaktion
Jegliche UE	HR= 1,76 95% KI: [1,38;2,25]	HR= 1,55 95% KI: [1,11;2,14]	HR= 2,20 95% KI: [1,51;3,20]	0,1495
Vandetanib zuge-schriebene UE	HR= 2,95 95% KI: [2,30;3,80]	HR= 3,07 95% KI: [2,19;4,30]	HR= 3,13 95% KI: [2,12;4,63]	0,7430
UE vom CTCAE Grad 3 oder höher	HR= 2,14 95% KI: [1,52;3,01]	HR= 2,27 95% KI: [1,47;3,52]	HR= 2,00 95% KI: [1,14;3,52]	0,6722
Jegliche SUE (einschließlich Ereignisse mit Ausgang = Tod)	HR= 1,80 95% KI: [1,11;2,91]	HR= 1,40 95% KI: [0,74;2,63]	HR= 2,86 95% KI: [1,31;6,25]	0,0790
Jegliche SUE mit	HR= 0,81			NC

Ausgang = Tod	95% KI: [0,15;4,55]	NC	NC	
Jegliche UE, die zur Absetzung Vandetanibs führten	HR= 2,31 95% KI: [1,02;5,20]	HR= 2,75 95% KI: [0,88;8,60]	HR= 1,87 95% KI: [0,58;6,02]	0,4317
Alle anderen signifikanten UE	NC	NC	NC	NC
QTc-bezogene UE	HR=2,44 95% KI: [1,22;4,89]	HR= 3,33 95% KI: [1,30;8,53]	HR= 1,62 95% KI: [0,57;4,67]	0,1675
Schwere Diarrhöen (SUE)	HR= NC 95% KI:	HR= NC 95% KI	HR= NC 95% KI	NC
Hautreaktionen (Rash)	HR= 4,55 95% KI: [3,47;5,98]	HR= 4,33 95% KI: [3,04;6,18]	HR= 5,05 95% KI: [3,26;7,83]	0,0573

Quelle: Erweiterte post-hoc-Analysen D4200C00058 [40]. NC= nicht berechenbar. CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Die zusätzlichen Analysen bestätigen wiederum eine weitgehende Konsistenz der Ergebnisse in den beiden Teilpopulationen, insbesondere im Hinblick auf die Wirksamkeitsendpunkte. Wie im Dossier dargestellt finden sich für diese keine relevanten Interaktionen. Für den Endpunkt ORR findet sich, wie bereits im Dossier diskutiert, ein Hinweis auf eine quantitative Interaktion mit geringer Effektausprägung ($p=0,1910$). Bezüglich der Sicherheitsendpunkte „Jegliche unerwünschte Ereignisse“, „Jegliche schwere unerwünschte Ereignisse“ sowie „QTc-bezogene unerwünschte Ereignisse“ finden sich ebenfalls quantitative Interaktionen, die jedoch kein konsistentes Muster aufweisen und – wenn überhaupt – eher auf ein besseres Sicherheitsprofil für die relevante Teilpopulation gegenüber den übrigen Patienten hinweisen.

Es war für AstraZeneca nicht vorhersehbar, dass die bereits vorgelegten Interaktionstests vom IQWiG als nicht ausreichend angesehen werden würden. Mit den hier vorgelegten weiteren Analysen wurde daher erneut zur Übertragbarkeit der Effektivitätsergebnisse der Studienpopulation auf die genäherte Zielpopulation Stellung genommen. Für die sicherheitsrelevanten Endpunkte zeigt sich auch in den neuen Daten keine qualitative Interaktion, die durch zusätzliche Analysen gefundenen quantitativen Interaktionen weisen eher auf eine bessere Verträglichkeit von Vandetanib in der genäherten Zielpopulation hin. Die Nichtberücksichtigung von 139 Patienten der Gesamtpopulation hat jedoch

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 vorliegenden Fragestellung zugrunde zu legen ist. Der Anteil der Zielpopulation in der Gesamt-

<p>einen erheblichen Einfluss auf die Schärfe der Effektschätzer (95% Konfidenzintervalle) und stellt aus Sicht von AstraZeneca eine unzulässige Ignorierung vorhandener Evidenz dar.</p> <p>AstraZeneca vertritt daher die Auffassung, dass bei der Beurteilung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens die gesamte Studienpopulation zu berücksichtigen ist und der Zusatznutzen von Vandetanib in der „Zulassungspopulation“ als erheblich einzuschätzen ist.</p>	<p>studienpopulation 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.</p> <p>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.</p> <p>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 patienten-</p>
---	---

	<p>relevant. 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.</p> <p>In Hinblick auf die Nebenwirkungen ergibt sich ein größerer Schaden durch Vandetanib, der eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens rechtfertigt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<p>5. Verzerrungspotential der pivotalen Studie: Studie weist kein hohes Verzerrungspotential auf</p> <p>In der bewertungsrelevanten Studie 58 hatten Patienten in der Placebo-Gruppe nach durch den Prüfarzt festgestellter Progression der Erkrankung die Möglichkeit, eine offene Therapie mit Vandetanib zu erhalten. Das IQWiG sieht diese Tatsache bereits als ausreichend an, um das Verzerrungspotential der gesamten Studie als „hoch“ einzuschätzen. Es sieht die Voraussetzungen für eine pivotalen Studie als nicht erfüllt an und bezieht daher die Position, dass als Gesamtaussage aus dieser Studie nur „Hinweise“ und keine „Belege“ abzulei-</p>	

<p>ten seien.</p> <p>Die Position des IQWiG steht in Widerspruch zur Auffassung der EMA, die auf Grundlage eben dieser (pivotalen) Studie 58 eine Zulassung für Vandetanib erteilt hat. Gemäß der EMA-Leitlinie zu pivotalen Studien [42] wird eine solche Zulassung auf Basis einer einzelnen Studie u.a. nur bei hoher interner Validität der Studie erteilt (wörtlich „There should be no indications of a potential bias“). Im European Public Assessment Report [43], der Grundlage für die Zulassung von Vandetanib war, finden sich zudem keine Hinweise auf das Vorliegen einer relevanten Verzerrung der Studienergebnisse.</p> <p>Die Durchführung einer (aktiven) Behandlung im direkten Anschluss an die Studienteilnahme ist speziell in potentiell lebensbedrohlichen Indikationen aus ethischen und medizinischen Gesichtspunkten alternativlos. Hierbei müssen Einschränkungen in der Interpretierbarkeit von Endpunkten wie Gesamtüberleben in Kauf genommen werden. Im Falle der Studie 58 lagen bereits vor Studienbeginn eindeutige Hinweise aus Phase II Studien vor, dass Vandetanib zu bislang unerreichten Therapieerfolgen in der Indikation MTC führt: In den Studien D4200C00068 und D4200C00008 wies ein überwiegender Teil der Patienten ein partielles Ansprechen oder eine stabile Erkrankung auf. Eine stabile Erkrankung von >24 Wochen Dauer wurde bei 53% der eingeschlossenen Patienten beobachtet [44, 45]. Eine Placebo-kontrollierte Studie erschien daher in Ermangelung anderer Therapiemöglichkeiten ethisch nur akzeptabel, wenn den Patienten in der Placebo-Gruppe nach Fortschreiten der Erkrankung (Progression nach Bewertung des Prüfarztes) die Chance gegeben wurde, eine offene Behandlung mit Vandetanib zu erhalten.</p> <p>AstraZeneca ist der Auffassung, dass ein Cross-Over auf eine aktive Behandlung nach Erkrankungsprogress allein noch nicht die Charakterisierung als Studie mit hohem Verzerrungspotential rechtfertigt. Entscheidend ist vielmehr die angemessene Art der Auswertung für die einzelnen Endpunkte. Insbesondere für den Studien-Primärendpunkt PFS lassen sich keinerlei Hinweise auf ein substantielles Verzerrungspotential durch das Studiendesign feststellen.</p> <p>AstraZeneca sieht in der Studien-Beurteilung durch das IQWiG deutliche Widersprüche zur Bewertung durch die zuständige Zulassungsbehörde (EMA) und bittet den G-BA, bei seiner Entscheidungsfindung die Position</p>	<p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet. Diese Einstufung trägt Unsicherheiten bei der Datenlage zum Zusatznutzen</p>
---	--

<p>der EMA angemessen zu berücksichtigen.</p>	<p>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 Zensierung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als hoch bewertet.</p> <p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) kann somit nicht als "Hinweis" eingestuft werden, sondern ist als "Anhaltspunkt" anzusehen.</p>
<p><u>6. Berücksichtigung der besonderen Schwere der Erkrankung bei der Bewertung</u></p> <p>Seltenes Leiden MTC – Vandetanib stellt die einzige Therapieoption im metastasierten Stadium dar</p> <p>Wie oben bereits angeführt hat das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) an der Gesamtheit der Schilddrüsenkarzinome nur einen Anteil von etwa 3-10% und gehört mit näherungsweise ca. 183 bis 610 Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr per definitionem zu den sog. seltenen Erkrankungen. Schätzungen zufolge ist davon auszugehen, dass sich ca. 32% der Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium gemäß Indikationsstellung von Vandetanib (aggressives und symptomatisches MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung) befinden (s. Modul 3 vom 07.03.2013, Abschnitt 3.2.1 und 3.2.3) [7]. Etwa 120 Patienten werden firmeninternen Schätzungen zufolge derzeit in Deutschland mit Vandetanib behandelt.</p> <p>Für das fortgeschrittene bzw. metastasierte MTC existiert neben Vandetanib keine zugelassene bzw. allgemein empfohlene Therapie, so dass die Versor-</p>	

gung mit Maßnahmen der *Best supportive Care* (BSC) bislang die einzige Option gewesen ist. Die Patienten leiden sowohl physisch (z. B. Schmerzen, Durchfälle) als auch psychisch (z. B. Angst, Depression, Verlust an Selbstbestimmung); das mediane Gesamtüberleben beträgt lediglich noch 2 bis 3 Jahre. Die überwiegende Mehrheit der betroffenen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung verstirbt letztendlich an MTC (s. Modul 3 vom 07.03.2013, Abschnitt 3.2.1 und 3.2.4) [7].

- Für diese Patientengruppe besteht daher ein dringender medizinischer Bedarf für eine Therapie. Mit Vandetanib wird erstmals eine für diese Erkrankung zugelassene, d.h. zweckmäßige medikamentöse Therapieoption eröffnet. Der Zusatznutzen von Vandetanib wurde im direkten Vergleich von Vandetanib mit Placebo, einer im Sinne von BSC zu verwendenden Vergleichstherapie, bewertet (Vandetanib plus BSC vs. Placebo plus BSC). Die beobachteten Unterschiede in den patientenrelevanten Endpunkten PFS, TWP, ORR und DCR sind statistisch signifikant und führten zur positiven Risiko-Nutzen-Bewertung der Zulassungsbehörden. Dies wurde auch vom IQWiG in der Nutzenbewertung vom 13.06.2012 im Abschnitt 2.7.2.3.2 [46] aufgegriffen. Trotz der positiven Bewertung von Vandetanib unter angemessener Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Profiles durch die Einschränkung der Indikation auf Patienten mit aggressiver und symptomatischer Erkrankung, kam das IQWiG im ersten Bewertungsverfahren zu dem Schluss, es gebe keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten in der Zulassungspopulation. AstraZeneca hat bereits im vergangenen Nutzenbewertungsverfahren auf die aus Sicht des IQWiG unzureichende Datenlage reagiert und entsprechende Auswertungen präsentiert. Die Ergebnisse bestätigten die Konsistenz der post-hoc Auswertung für „progressive und symptomatische“ Patienten mit den Daten der in der Studie untersuchten Gesamtpopulation. Es sei an dieser Stelle auch noch einmal darauf hingewiesen, dass sowohl EMA als auch FDA den Endpunkt Progressionsfreies Überleben akzeptieren. Die Gründe hierfür sind u.a. Angemessenheit, Objektivierbarkeit und klinische Relevanz des PFS. Zudem kann dieser Endpunkt innerhalb

eines begrenzten Zeitraumes mit einer realistischen Anzahl an Patienten erhoben werden und wird nicht durch Nachfolgetherapien beeinflusst.

- Die zur Zulassung eingereichte pivotale Studie (Studie 58) mit 331 eingeschlossenen Patienten für diese seltene Erkrankung stellt die bislang erste und größte Phase-III-Studie für die Indikation MTC dar. Eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie dieser Größenordnung ist für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen kein Standard [47, 48]. Doch trotz der für die Indikation sehr umfangreichen Studie ist diese statistisch nicht auf weitere post-hoc Analysen und Auswertungen für Teilpopulationen ausgelegt. Deswegen sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht bewertet werden. Eine Eingrenzung der Zulassungspopulation auf „aggressive und symptomatische“ Patienten war zum Zeitpunkt der Studienplanung nicht vorhersehbar. Die durch das IQWiG geforderten Zusatzanalysen sind daher zwar richtigerweise ohne größere Probleme durchführbar, aus statistischer Sicht jedoch problematisch und führen darüber hinaus durch die Reduktion der untersuchten Population um nahezu 50% gegenüber der ursprünglichen Studienpopulation zwingend zu einer Abnahme der Genauigkeit der Effektschätzer.
- Die Ergebnisse der beiden Endpunkte PFS und TWP zeigen, wie oben dargelegt, dass unter der Behandlung mit Vandetanib die unvermeidbar zunehmende Morbidität der Patienten erheblich verzögert wird:
 - Mit Vandetanib wird für die betroffene Patientenpopulation im Vergleich zu Placebo das Fortschreiten der Erkrankung (Tumorwachstum, Neubildung von Metastasen) um ca. ein Jahr hinausgezögert und damit den betroffenen Patienten ein insbesondere im Vergleich zu anderen onkologischen Erkrankungen langer Zeitraum gegeben, in dem sie sich in einer verhältnismäßig stabilen gesundheitlichen Situation befinden, die nicht durch Hoffnungslosigkeit aufgrund mangelnder Therapieoptionen beeinträchtigt wird.
 - Weiterhin wird unter Vandetanib in Bezug auf den für Patienten ebenfalls sehr relevanten Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression (Time to Worsening of Pain; TWP) gegenüber Placebo

ein höherer Zusatznutzen gezeigt. Damit ist es möglich gewesen, tumorbedingte Schmerzen vergleichsweise besser zu kontrollieren und bei den Patienten eine signifikante Verzögerung der Schmerzprogression zu erreichen.

Für die unheilbar kranken Patienten, für die Vandetanib zugelassen ist, sind die primären Behandlungsziele, das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen und die Lebensqualität so weit und lange wie möglich zu erhalten. Hierfür kann Vandetanib einen erheblichen Beitrag leisten und stellt die zurzeit einzige verfügbare effiziente Behandlungsoption dar. Das Wohl des Patienten sowie die Ausweglosigkeit seiner schicksalhaften Erkrankung sollten bei einer Entscheidung zum Zusatznutzen berücksichtigt werden.

Diese Forderung findet sich auch in der AM-NutzenV wieder. In §5 heißt es, dass „[...] das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens **unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung** [...]“ zu quantifizieren ist [33]. Dieser vom Gesetzgeber geforderten Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung wird die vom IQWiG eingesetzte Methode zur Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens jedoch nicht gerecht. Die Dringlichkeit einer wirksamen Behandlungsmethode wird nicht berücksichtigt. Es werden lediglich Schweregrade der durch Morbiditäts-Endpunkte bedingten Symptomatiken unterschieden, bezüglich des Schweregrades der Grunderkrankung hingegen ist keine Beurteilung erkennbar. Ein derartiges Vorgehen ignoriert – zusätzlich zu der aktuellen Gesetzeslage – die hohen physischen und psychischen Belastungen, die eine derart schwerwiegende Erkrankung für die betroffenen Patienten mit sich bringt. Bei Patienten mit fortgeschrittenem medullärem Schilddrüsenkarzinom mit aggressiver und symptomatischer Erkrankung besteht ein dringender medizinischer Handlungsbedarf; wirksame therapeutische Alternativen liegen bislang nicht vor. Dieser Aspekt muss bei der Gesamtbewertung des Zusatznutzens angemessen berücksichtigt werden.

IQWiG Methode zur Quantifizierung des Zusatznutzens ungeeignet

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Vandetanib wird durch das IQWiG in

ähnlicher Weise quantifiziert wie bereits erstmalig im Rahmen der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ticagrelor, sowie in anderen Nutzenbewertungsverfahren [49]. Das IQWiG-eigene Stellungnahmeverfahren zur Aufnahme dieser Methodik in die Allgemeinen Methoden Version 4.1 läuft noch. Schon aus diesem Grund ist abzulehnen, dass diese wissenschaftlich nicht anerkannte und durchaus umstrittene Methodik zur Grundlage wichtiger Entscheidungen im Rahmen der Nutzenbewertung gemacht wird. In ähnlicher Weise äußerte sich bereits die AkdÄ in ihrer Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Ticagrelor [50] vom 25.10.2011.

Auch die Deutsche Krebsgesellschaft unterstützt den von AstraZeneca vorgebrachten Punkt u.a. im Rahmen der mündlichen Anhörung zu dem Wirkstoff Abirateronacetat und äußert sich kritisch im Hinblick auf die Operationalisierung der Bewertungskriterien: „Die Festlegung der Schwellen für die Bewertungskriterien „erheblich“, „beträchtlich“ und „gering“ hinsichtlich des Endpunkts Mortalität anhand von statistischen Kriterien ist wissenschaftlich nicht fundiert und lässt in der derzeitigen Form die für klinische Entscheidungen überzeugende und nachvollziehbare Diskriminationsfähigkeit vermissen. Letztlich ist die statistische Power immer auch eine Frage der Studiengröße. Daher darf hier nicht der Weg verbaut werden für Fortschritte bei anderen Entitäten, bei denen randomisierte Studien mit 1000 Patienten nicht realistisch sind.“[51].

Einen für die vorliegende Nutzenbewertung zu Vandetanib besonders relevanten Kritikpunkt stellt der Umgang des IQWiG mit der niedrigen Patientenzahl dar: Die IQWiG-Methode zur Quantifizierung des Zusatznutzens berücksichtigt nicht, wie im Gesetzestext AM-NutzenV §5 gefordert, den Schweregrad der Erkrankung und die Art der vorliegenden Indikation. Die AkdÄ spezifiziert, dass der Methode die Flexibilität fehle, „[...] um **verschiedenen Indikationsgebieten** und insbesondere unterschiedlichen absoluten Risiken gerecht zu werden.“ (Hervorhebung durch AstraZeneca) [50]. Insbesondere erscheint problematisch, dass sich aus der IQWiG-Methodik enorm hohe Fallzahlen ergeben, wenn ein erheblicher Zusatznutzen nachgewiesen werden soll [50].

Für seltene Erkrankungen wie das medulläre Schilddrüsenkarzinom bedeutet dies, dass ein erheblicher Zusatznutzen nach diesen Bewertungskriterien schon aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der damit verbundenen, unvermeidbar geringeren Fallzahlen in randomisierten Studien kaum zu errei-

chen ist. Dies wird bei gleichbleibender Methodik eine starke Benachteiligung von Patienten mit seltenen Erkrankungen zur Folge haben, die sicherlich nicht im Sinne des Gesetzgebers ist. Im vorliegenden Dossier wird dies noch einmal dadurch verschärft, dass das IQWiG bei der Quantifizierung des Zusatznutzens nur die genäherte Zielpopulation, nicht aber die gesamte Studienpopulation berücksichtigt, obwohl Interaktionstests darauf hinweisen, dass für Patienten innerhalb und außerhalb der genäherten Zielindikation keine relevanten Unterschiede in Bezug auf Wirksamkeit oder unerwünschte Ereignisse vorliegen. Die Studienergebnisse der Patienten außerhalb der genäherten Zielindikation sind daher ebenfalls ein wesentlicher Bestandteil der verfügbaren Evidenz, die vom IQWiG aber in der Bewertung ignoriert werden. Die Konsequenzen dieses Vorgehens für die Bewertungen des Ausmaßes des Zusatznutzens sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Übersicht des Ausmaßes des Zusatznutzens entsprechend der IQWiG-Methodik und der AM-NutzenV

Endpunkt- kategorie Endpunkt	Gesamtpopulation	Genäherte Zielpopulation	
		Ableitung des Ausmaßes nach IQWiG ^{a)}	Ableitung des Ausmaßes nach AM-NutzenV ^{b)}
Morbidität			
PFS	Erheblich	<i>beträchtlich</i>	erheblich
TWP	Beträchtlich	<i>gering</i>	erheblich
ORR	Erheblich	<i>erheblich</i>	erheblich
Mortalität			
Gesamtüberleben	Zusatznutzen nicht belegt	<i>Zusatznutzen nicht belegt</i>	Zusatznutzen nicht belegt

^{a)} in Anlehnung an die durch das IQWiG verwendete Methodik zur Einstufung des

Ausmaßes des Zusatznutzens und unter Einstufung der Morbiditäts-Endpunkte als „schwerwiegend“ im Sinne der Methodik.

b) Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V Abs. 1 SGB V vom 28.12.2010 [33]

Die Unterschiede in der Bewertung ergeben sich ausschließlich aus der Tatsache, dass die Konfidenzintervalle durch die kleinere Patientengruppe in der Subauswertung statistisch folgerichtig vergrößert und damit nach „IQWiG-Methode“ einer anderen Nutzenkategorie zuzuordnen sind.

Tatsächlich sind die Effektschätzer in der Zulassungspopulation mindestens vergleichbar, in einigen Endpunkten sogar besser als in der Studienpopulation.

Vor dem Hintergrund der Vandetanib-Bewertung in einer Palliativsituation möchten wir zudem an die AMNOG-Gesetzesbegründung (BT 17/3116) [52] vom Oktober 2010 erinnern. Darin heißt es:

Es handelt sich dabei um Entscheidungen, die jenseits der rein wissenschaftlichen Betrachtung auch Wertentscheidungen beinhalten und die daher vom Gemeinsamen Bundesausschuss zu treffen sind. So kann z. B. das Ausmaß des Nutzens eines Arzneimittels durch klinische Maße, Respondermaße oder aggregierte Maße dargestellt werden; um in allen Fällen den spezifischen Erfordernissen einzelner Fragestellungen gerecht zu werden, muss daher festgelegt werden, welche Nutzenparameter von Bedeutung, wie diese nachzuweisen sind und ob sie zu einem Gesamtwert für den Nutzen zusammen zu führen sind. Solche Entscheidungen können das Ergebnis der Bewertung maßgeblich beeinflussen.

Auch Vertreter verschiedener Fachgesellschaften haben bereits in der Vergangenheit gefordert, die Bewertung eines Zusatznutzens nicht ausschließlich an der Überlebenszeit/ Mortalitätsvorteilen zu orientieren:

„Die Überlebenszeit kann nicht der einzig sinnvolle Therapieparameter in der Zweitlinientherapie des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms sein. Die Behandlung mit Cabazitaxel hat keinen signifikanten Vorteil bei der Behandlung von Schmerzen oder in der Zeit bis zum Auftreten von Schmerzen (...). Im jetzigen Bewertungsmaßstab des IQWiG wäre es denkbar, dass Cabazit-

axel der höchstmögliche Nutzen aufgrund der Überlebenszeitverlängerung um einige Monate attestiert wird, ohne Verbesserung der für den Patienten vielleicht am stärksten belastenden Symptomatik!“ [53]

„Mortalität als entscheidendes Kriterium ist in der Onkologie problematisch, da bei Patienten in einer palliativen Situation andere patientenrelevante Ziele wie Verbesserung oder zumindest Erhalt der Lebensqualität eine herausragende Rolle spielen. Hier muss der G-BA mit Patientenvertretern und weiteren Beteiligten wie z. B. Fachgesellschaften eigene Zielkriterien für die Onkologie entwickeln und anwenden.“ [54].

Mit Vandetanib werden in der Gesamtschau der Endpunkte für die Teilpopulation sowohl im patientenrelevanten Endpunkt PFS als auch im patientenrelevanten Endpunkt TWP „eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen“ und somit eine nachhaltige und „bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ in dieser sehr seltenen Erkrankung ohne Therapiealternativen erreicht.

Gemessen an dieser Vorgabe sieht AstraZeneca für alle betrachteten Endpunkte angesichts der eindeutigen und statistisch signifikanten Resultate die Anforderungen für einen **erheblichen** Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber Best Supportive Care als erfüllt an. Weiterhin betrachten wir aus diesen Gründen und da es sich bei der Zulassungsstudie zu Vandetanib um die erste RCT dieser Größe handelt, die bislang auf dem Gebiet des fortgeschrittenen MTC durchgeführt wurde, die Evidenzsicherheit für diese Einschätzung - trotz der Vorlage von nur einer Studie - als **Beleg** für einen erheblichen Zusatznutzen.

Basierend auf den obigen Ausführungen und angesichts der Schwere der Erkrankung, des erheblichen *medical need* in der Zielpopulation und unter Berücksichtigung von § 7 Abs. 2 Satz 5 wonach "die Bewertung (des G-BA) ... den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen" darf [33], ist der Zusatznutzen von Vandetanib auch nach Abwägung der Vorteile und des Schadens in der Gesamtschau als erheblich einzustufen.

Ein Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für das Gesamtüberleben nicht belegt.

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 Zusatz-

	<p>nutzen nicht gerechtfertigt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Es wurden keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vorgelegt. Daher lassen sich keine validen Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt „Lebensqualität“ ableiten.</p> <p>In Hinblick auf die Nebenwirkungen ergibt sich ein größerer Schaden durch Vandetanib, der eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens rechtfertigt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S49, Z. 31ff	<p>Patientenrelevanz der Endpunkte PFS, ORR, DCR und DOR</p> <p>Position IQWiG:</p> <p><i>In Modul 4 (Abschnitte 4.2.1 und 4.2.5.2) stellt der pU dar, warum die Endpunkte PFS, DOR, DCR und ORR aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Der pU ordnet im Dossier Modul 4, Abschnitt 4.2.2 die 4 Endpunkte der Morbidität zu. So beschreibt er für das PFS positive Auswirkungen auf andere patientenrelevante Endpunkte. Hierzu gehören die Reduzierung tumorbedingter Symptome und damit eine geringere psychische Belastung des Patienten sowie die Verzögerung einer Verschlechterung der Lebensqualität. Auch für DOR, DCR und ORR werden positive Auswirkungen auf die Symptomatik beschrieben sowie der positive Einfluss auf die Prognose. Der Schluss, dass die Endpunkte deshalb patientenrelevant seien, ist nicht gerechtfertigt. Die Endpunkte PFS, ORR, DCR und DOR wurden in Studie 58 ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erfasst und sind damit vom Patienten nicht direkt spürbar. Sowohl die Beurteilung, ob ein Progress eingetreten ist, als auch die Beurteilung der Response für die Endpunkte ORR, DCR bzw. DOR wurde in dieser Studie ausschließlich anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST, Version 1.0) vorgenommen. Darüber hinaus sind die Endpunkte, auf die PFS, ORR, DCR und DOR laut den Aussagen des pU Auswirkungen haben, selbst direkt messbar und wurden in Studie 58 teilweise auch direkt gemessen.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Insgesamt ist die Begründung des pU zur Feststellung der Patientenrelevanz</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S50, Z. 14ff	<p><i>daher nicht nachvollziehbar. Die Endpunkte werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich als Surrogatendpunkte gewertet. Daher wurden die Begründungen im Dossier, inklusive aller vom pU zitierten Arbeiten, ebenfalls dahin gehend überprüft, ob es sich bei den Endpunkten PFS, ORR, DCR und DOR um valide Surrogate für patientenrelevante Endpunkte handelt.</i></p> <p><i>Im Abschnitt 4.2.5.2, der Angaben zu den 4 Endpunkten enthält, wurden eine Vielzahl von Arbeiten geliefert (PFS [17-40], ORR [29,33,37,41-44], DCR [45-48] und DOR [49-54]), die aber keine adäquaten Validierungsstudien darstellen. Diese Arbeiten sind nicht geeignet, die Validität der Endpunkte als Surrogate für einen patientenrelevanten Endpunkt nachzuweisen [14].</i></p> <p><i>Die genannten Surrogatendpunkte werden nicht in die Nutzenbewertung einbezogen.</i></p> <p>Position des pU:</p> <p>Das IQWiG argumentiert in seiner Bewertung, dass die Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS), Objektive Ansprechrate (ORR), Krankheitskontrollrate (DCR) und Dauer des objektiven Ansprechens (DOR) allesamt für den Patienten nicht direkt spürbar und damit irrelevant wären. AstraZeneca vertritt hingegen die Auffassung, dass alle aufgelisteten Endpunkte durchaus patientenrelevant sind und hat dies im Dossier (Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2) [3] auch bereits detailliert begründet [40].</p> <p>Im Rahmen dieser Stellungnahme möchten wir nochmals bekräftigen, dass von den dargestellten Endpunkten nicht nur der Endpunkt „Zeit bis zur</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)													
<p>Schmerzprogression“ patientenrelevant ist. So werden die wichtigen Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrage, sowie Krankheitskontrollrate in erster Linie durch das Auftreten bzw. Nicht-Auftreten einer progressiven Erkrankung gem. RECIST-Kriterien oder dem Eintreten des Todes definiert. Wie in Tabelle 5 aufgezeigt wird, haben neben dem Ereignis Tod selbst alle klinischen Ereignisse, die das Eintreten einer Progression nach RECIST definieren, einen nachgewiesenen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit und schon damit eine direkte Patientenrelevanz:</p>															
<p>Tabelle 5: Zusammenhang von Progression nach RECIST und Mortalität</p>															
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 880 595 1023">Klinisches Ereignis, das eine Progression nach RECIST definiert</th> <th data-bbox="595 880 714 1023">Quelle</th> <th data-bbox="714 880 1328 1023">Zusammenhang mit Mortalität</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 1023 595 1289" rowspan="3">Zunahme der Größe des Primärtumors</td> <td data-bbox="595 1023 714 1102">[4]</td> <td data-bbox="714 1023 1328 1102">Tumorgröße hatte einen statisch signifikanten Einfluss auf Gesamtmortalität</td> </tr> <tr> <td data-bbox="595 1102 714 1214">[6]</td> <td data-bbox="714 1102 1328 1214">Tumorgröße (als kontinuierlich Variable) hatte einen statisch signifikanten Einfluss auf Gesamtmortalität</td> </tr> <tr> <td data-bbox="595 1214 714 1289">[5]</td> <td data-bbox="714 1214 1328 1289">Tumorgröße hatte einen statisch signifikanten Einfluss auf Gesamtmortalität</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1289 595 1398">Neuaufreten von Lymphknoten-Metastasen</td> <td data-bbox="595 1289 714 1398">[4]</td> <td data-bbox="714 1289 1328 1398">Jeder zusätzliche positive Lymphknoten war assoziiert mit einer statistisch signifikanten Zunahme der Gesamtmortalität um 5% [95% KI: 2%;</td> </tr> </tbody> </table>			Klinisches Ereignis, das eine Progression nach RECIST definiert	Quelle	Zusammenhang mit Mortalität	Zunahme der Größe des Primärtumors	[4]	Tumorgröße hatte einen statisch signifikanten Einfluss auf Gesamtmortalität	[6]	Tumorgröße (als kontinuierlich Variable) hatte einen statisch signifikanten Einfluss auf Gesamtmortalität	[5]	Tumorgröße hatte einen statisch signifikanten Einfluss auf Gesamtmortalität	Neuaufreten von Lymphknoten-Metastasen	[4]	Jeder zusätzliche positive Lymphknoten war assoziiert mit einer statistisch signifikanten Zunahme der Gesamtmortalität um 5% [95% KI: 2%;
Klinisches Ereignis, das eine Progression nach RECIST definiert	Quelle	Zusammenhang mit Mortalität													
Zunahme der Größe des Primärtumors	[4]	Tumorgröße hatte einen statisch signifikanten Einfluss auf Gesamtmortalität													
	[6]	Tumorgröße (als kontinuierlich Variable) hatte einen statisch signifikanten Einfluss auf Gesamtmortalität													
	[5]	Tumorgröße hatte einen statisch signifikanten Einfluss auf Gesamtmortalität													
Neuaufreten von Lymphknoten-Metastasen	[4]	Jeder zusätzliche positive Lymphknoten war assoziiert mit einer statistisch signifikanten Zunahme der Gesamtmortalität um 5% [95% KI: 2%;													

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td>8%]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>[6]</td> <td>Patienten mit mind. einem positiven Lymphknoten hatten ein ca. 2fach erhöhtes Sterberisiko</td> </tr> <tr> <td></td> <td>[5]</td> <td>Patienten mit Lymphknoten-Beteiligung hatten ein höheres Sterberisiko</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Neuaufreten von Fernmetastasen</td> <td>[4]</td> <td>Patienten mit Fernmetastasen hatten ein ca. 10fach erhöhtes Sterberisiko (Gesamtmortalität)</td> </tr> <tr> <td>[6]</td> <td>Patienten mit Fernmetastasen hatten ein ca. 7fach erhöhtes Sterberisiko (Gesamtmortalität)</td> </tr> <tr> <td>[5]</td> <td>Patienten mit Fernmetastasen hatten ein höheres Sterberisiko</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>N/A</td> <td>per Definitionem</td> </tr> </table> <p>In der Studie 58 sind in der Studienpopulation bis zum Auswertungszeitpunkt (Studienbericht) 124 Patienten mit Progressions-Ereignissen nach RECIST beobachtet worden. Davon wurden bei einem überwiegenden Anteil von 109 Patienten (88%) neue Läsionen identifiziert. Am häufigsten handelte es sich hierbei um neue Lebermetastasen (N=50 Patienten; 40%), neue Lymphknotenmetastasen (N=36 Patienten; 29%), oder neue Lungenmetastasen (N=26 Patienten; 21%). Bei lediglich 12% der Patienten beruhte hingegen die Beobachtung einer RECIST-Progression auf der Größenzunahme des Primärtumors. Dies belegt erneut die Relevanz der über RECIST-Progression definierten Endpunkte.</p>			8%]		[6]	Patienten mit mind. einem positiven Lymphknoten hatten ein ca. 2fach erhöhtes Sterberisiko		[5]	Patienten mit Lymphknoten-Beteiligung hatten ein höheres Sterberisiko	Neuaufreten von Fernmetastasen	[4]	Patienten mit Fernmetastasen hatten ein ca. 10fach erhöhtes Sterberisiko (Gesamtmortalität)	[6]	Patienten mit Fernmetastasen hatten ein ca. 7fach erhöhtes Sterberisiko (Gesamtmortalität)	[5]	Patienten mit Fernmetastasen hatten ein höheres Sterberisiko	Tod	N/A	per Definitionem	
		8%]																			
	[6]	Patienten mit mind. einem positiven Lymphknoten hatten ein ca. 2fach erhöhtes Sterberisiko																			
	[5]	Patienten mit Lymphknoten-Beteiligung hatten ein höheres Sterberisiko																			
Neuaufreten von Fernmetastasen	[4]	Patienten mit Fernmetastasen hatten ein ca. 10fach erhöhtes Sterberisiko (Gesamtmortalität)																			
	[6]	Patienten mit Fernmetastasen hatten ein ca. 7fach erhöhtes Sterberisiko (Gesamtmortalität)																			
	[5]	Patienten mit Fernmetastasen hatten ein höheres Sterberisiko																			
Tod	N/A	per Definitionem																			

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Ergänzung zu den bereits in den allgemeinen Anmerkungen vorgerbachten Argumenten (S. 3ff), wird an dieser Stelle noch zusätzlich auf den Endpunkt Dauer des objektiven Ansprechens eingegangen:</p> <p><u>Endpunkt Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of Response, DOR)</u></p> <p><i>Operationalisierung</i></p> <p>Die Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of Response, DOR) misst den Zeitraum, für den eine erreichte Tumorantwort (komplette oder partielle Remission) bestehen bleibt. Die Dauer des objektiven Ansprechens wurde zum Zeitpunkt der ersten eingetretenen RECIST Progression ermittelt.</p> <p><i>Begründung der Patientenrelevanz</i></p> <p>Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ergibt sich unmittelbar aus der Patientenrelevanz des Ansprechens selbst (siehe oben, ORR): für die Betroffenen spielt es selbstverständlich eine Rolle, dass ein einmal erreichtes Ansprechen ihrer Erkrankung auch möglichst lange aufrechterhalten werden kann.</p> <p>Auch die DOR ist ein Endpunkt in vielen Evaluierungs- und Zulassungsstudien onkologischer Wirkstoffe [55-58] und wird als wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit herangezogen [59, 60].</p> <p><i>Ergebnisse und Bedeutung der DOR im Fall von Vandetanib</i></p> <p>Für beide Behandlungsarme (Vandetanib und Placebo-Gruppe) der genäher-ten Zielpopulation zeigt sich ein lang anhaltendes Ansprechen, wobei ein Ansprechen in der Placebo-Gruppe für 9 von 10 Patienten erst in der offenen Be-</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>handlungsphase unter Vandetanib einsetzte. Die geschätzten medianen Werte für die Dauer des objektiven Ansprechens liegen in der genäherten Zielpopulation unter Vandetanib bei 21,8 Monaten und unter Placebo bei 13,0 Monaten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aufgrund der hohen Effektivität, die im Rahmen der Zulassungsstudie für die Gesamtpopulation und durch zusätzliche post-hoc-Auswertungen auch für die genäherte Zielpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung gezeigt werden konnte, ist bei der Bewertung von Vandetanib das erhebliche Ausmaß des Nutzens für die Patienten nicht nur im Hinblick auf die Verbesserung der Schmerzsituation, sondern auch im Hinblick auf die besonders lange Dauer der Krankheitsstabilisierung angemessen zu berücksichtigen, zumal den betroffenen Patienten neben Vandetanib keine zugelassene therapeutische Alternative zur Verfügung steht.</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
S.15, Z. 14ff	<p>Endpunktübergreifendes Verzerrungspotential (Verzerrungspotential auf Studienebene) aus Sicht des IQWiG hoch</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene abgeleitet hat.</i></p> <p><i>Ein das Verzerrungspotenzial beeinflussender Aspekt ist die Möglichkeit der Patienten, nach Krankheitsprogression und der darauf folgenden Beendigung der doppelblinden randomisierten Behandlungsphase in die offene Behandlung mit Vandetanib zu wechseln. Aus der genäherten Zielpopulation nahmen dies 38 der 60 Patienten im Placebo + BSC-Arm (63,3 %) und 26 der 126 Patienten</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 21, Z. 1ff</p> <p>S. 37, Z. 34ff</p> <p>S. 47, Z.</p>	<p><i>im Vandetanib + BSC-Arm (20,6 %) in Anspruch.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind für Studie 58 nicht erfüllt (siehe Abschnitt 2.7.2.8.1). Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.</i></p> <p><i>Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der aus Studie 58 einen Beleg für einen Zusatznutzen für die relevante Teilpopulation ableitete.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Ein das Verzerrungspotenzial beeinflussender Aspekt ist dagegen die Möglichkeit der Patienten, nach Krankheitsprogression in die offene Behandlung mit Vandetanib zu wechseln. Aus der genäherten Zielpopulation nahmen dies 38 der 60 BSC-Patienten (63,3 %) und 26 der 126 Vandetanib-Patienten (20,6 %) in Anspruch.</i></p> <p><i>Für alle in der Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte mit Ausnahme des Gesamtüberlebens wurde eine Auswertung vorgenommen, die auf die Beobachtungen beschränkt war, die während der ursprünglich zugewiesenen Behandlung gemacht wurden.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Der Einschätzung, dass auf Basis der Studie 58 ein Beleg abgeleitet werden kann, wird nicht gefolgt. Er bezieht sich zwar auf die in den Richtlinien der EMA beschriebenen Anforderungen, diese werden jedoch für die Studie nicht als</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
29ff	<p><i>hinreichend erfüllt angesehen. Insbesondere die interne Konsistenz der Ergebnisse ist für die Studie 58 aufgrund der geringen Power nicht überprüfbar. Dazu wäre eine deutlich höhere Fallzahl notwendig gewesen. Auch die interne Validität der Ergebnisse der Studie wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung anders eingeschätzt als vom pU. Soll aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Nutzenbeleg abgeleitet werden, so ist an diese Studie und deren Ergebnisse die Anforderung einer außerordentlichen Güte zu stellen. Insgesamt werden diese Anforderungen für Studie 58 als nicht erfüllt angesehen (vergleiche hierzu Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden des Instituts [14]).</i></p> <p><i>Als Konsequenz für die Nutzenbewertung ergibt sich daraus, dass auf Basis der Studie 58 grundsätzlich maximal die Ableitung von Hinweisen auf z.B. einen Zusatznutzen möglich ist.</i></p> <p>Position des pU:</p> <p>Das IQWiG argumentiert, die Studie 58 weise ein hohes Verzerrungspotential auf, weil den Patienten nach Krankheitsprogression und der darauf folgenden Beendigung der doppelblinden randomisierten Behandlungsphase die Möglichkeit gegeben wurde, in die offene Behandlung mit Vandetanib zu wechseln. Wie das IQWiG in seinen Allgemeinen Methoden 4.0 [61] darlegt, führt ein endpunktübergreifend als „hoch“ eingeschätztes Verzerrungspotential i.d.R. auch endpunktspezifisch zu einem als hoch einzuschätzenden Verzerrungspotential. Dies ist in der Studie 58 aus Sicht von AstraZeneca allerdings nicht der</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fall. Das primäre Studienziel von Studie 58 bestand in dem Nachweis der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) durch Vandetanib im Vergleich zu Placebo. Dieses konnte durch die Studie 58 belegt werden und es existieren keinerlei Hinweise darauf, dass dieses Ergebnis durch endpunktübergreifende Verzerrungsaspekte der Studie zustande gekommen sein könnte. Insbesondere spielt die vom IQWiG als Begründung angeführte Möglichkeit des Wechsels in die offene Behandlung mit Vandetanib nach Krankheitsprogression keine Rolle.</p> <p>Die Tatsache, dass Vandetanib in einigen Analysen im Sinne einer konservativen Studiauswertung gegenüber Placebo potentiell benachteiligt wurde (wie z.B. für den Endpunkt TWP oder die Sicherheitsendpunkte an anderer Stelle diskutiert), rechtfertigt nicht die generelle Einstufung der Studie 58 als eine Studie mit hohem Verzerrungspotential. Eine derartige Einstufung steht auch in Widerspruch mit der Einschätzung der EMA: Die EMA hat Vandetanib auf Basis dieser einen, pivotalen Studie zugelassen. Laut den eigenen Leitlinien [42] kommt dieses nur infrage, wenn für die Studie von einer besonders hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden kann. Insbesondere überprüft die EMA bei Vorliegen nur einer pivotalen Studie folgende Aspekte der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interne Validität (keine Hinweise auf eine potentielle Studienverzerrung) • Externe Validität (die Studienpopulation sollte geeignet sein, die Ergebnisse auf die behandelten Patienten zu übertragen) • Klinische Relevanz (die Effektgröße sollte ausreichend groß sein, um eine klinische Relevanz zu zeigen) 	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Ausmaß der statistischen Signifikanz • Datenqualität • Interne Konsistenz (ähnliche Effekte in verschiedenen, prä-definierten Sub-Populationen; alle wichtigen Endpunkte zeigen ähnliche Ergebnisse) • Center-Effekte (kein Studienzentrum sollte die Gesamtergebnisse dominieren) • Plausibilität der getesteten Hypothese <p>Aus der erfolgten Zulassung kann gefolgert werden, dass die EMA diese Voraussetzungen für ausreichend erfüllt angesehen hat.</p> <p>Im Falle der Studie 58 erschien es, aufgrund von bereits vorliegenden Informationen zum Ansprechen von Patienten mit MTC auf Vandetanib aus Phase-II Studien, ethisch und medizinisch erforderlich, Patienten nach Progression die Möglichkeit zur offenen Behandlung mit Vandetanib zu geben, da keine Therapiealternative zur Verfügung stand. Hierfür musste eine eingeschränkte Aussagekraft der Studie in Bezug auf Gesamtmortalität in Kauf genommen werden. Diese Situation ist für Studien im Indikationsbereich bösartige Neubildungen häufig, insbesondere wenn keine zugelassenen Therapiemöglichkeiten mehr zur Verfügung stehen. Zu einer Beeinflussung der Studienergebnisse kann es zudem auch durch individuelle Therapieversuche mit noch nicht zugelassenen Substanzen oder durch die Teilnahme an weiteren Studien nach Ende der Studienbehandlung kommen. Dadurch wird, insbesondere bei Krebserkrankungen mit relativ langsamem Tumorwachstum, die Aussagekraft derarti-</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ger Studien in Bezug auf Gesamtmortalität regelmäßig eingeschränkt und die Berücksichtigung alternativer Endpunkte (wie progressionsfreies Überleben) zwingend erforderlich. Beispiele für diese Vorgehensweise finden sich in aktuellen Zulassungsstudien allenthalben (z. B. in [62-65]).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Verzerrungspotential der pivotalen Studie ist endpunktüberreifend als gering zu bewerten. Insbesondere der primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben sowie TWP sind nicht durch die open-Label Behandlung nach Progress berührt. Die Studie weist eine hohe interne und externe Validität sowie eine hohe klinische Relevanz und Datenkonsistenz auf. Damit ist die Aussagekraft der Studie im Hinblick auf die Ergebnissicherheit als hoch zu bewerten.</p>	<p>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 Zensierung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als hoch bewertet.</p> <p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zu-</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		satznutzens) kann somit nicht als "Hinweis" eingestuft werden, sondern ist als "Anhaltspunkt" anzusehen.
S. 15, Z. 27ff S. 18, Z. 13ff	<p>Analysemethode der Sicherheitsendpunkte</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>Die mediane Behandlungsdauer war mit 88,6 Wochen im Vandetanib + BSC-Arm allerdings mehr als doppelt so lang wie im Vergleichsarm mit nur 37,1 Wochen. Aus diesem Grund stellen über naive Proportionen geschätzte relative Risiken hier keine adäquate Auswertung dar. Für den größten Teil der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (UEs) bedeutet dies, dass keine verwertbaren Ergebnisse für die Nutzenbewertung vorlagen. Die in die Bewertung eingeflossenen zeitadjustierten Auswertungen zu UEs wurden wegen der Unsicherheit der Modellannahmen als hoch verzerrt bei unklarer Richtung der Verzerrung eingeschätzt.</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Für einen großen Teil der Endpunkte zu UEs lagen keine verwertbaren Daten vor. Der pU legt in Modul 4 des Dossiers ausschließlich Auswertungen auf Basis des naiven Anteils der Patienten mit mindestens einem Ereignis vor. Diese Auswertungen sind aufgrund der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauer der Patienten in den beiden Behandlungsarmen (mediane Behandlungsdauer 88,6 Wochen im Vandetanib + BSC-Arm bzw. 37,1 Wochen im</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 21, Z. 41ff	<p><i>Vergleichsarm) nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. Auch die vom pU teilweise in den Auswertungen zur relevanten Teilpopulation aufgeführte Rate der Patienten mit mindestens einem Ereignis pro 1000 Patientenjahre (Inzidenzdichte) konnte aufgrund nicht überprüfbarer Widersprüchlichkeiten nicht berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Im Falle seltener Ereignisse wurden eigene Berechnungen der Inzidenzdichte vorgenommen. Für seltene Ereignisse kann diese Auswertung als Approximation für die Auswertung der Zeit bis zu einem Ereignis dienen. Das Verzerrungspotenzial wurde für diese Auswertungen aber ebenfalls als hoch bewertet.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Für die Bewertung der Nebenwirkungen lagen in Modul 4 des Dossiers keine validen Auswertungen vor, die in die Nutzenbewertung berücksichtigt werden konnten. Die vom pU vorgelegten Daten auf Basis der naiven Proportionen (Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis) stellen aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauern mit der Studienmedikation (und damit auch Beobachtungsdauern) in den beiden Behandlungsarmen (mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation 88,6 Wochen im Vandetanib + BSC-Arm bzw. 37,1 Wochen im Vergleichsarm) keine adäquate Auswertung dar. Auch die vom pU teilweise in den Auswertungen zur relevanten Teilpopulation dargestellten Raten der Patienten mit mindestens einem Ereignis pro 1000 Patientenjahre (Inzidenzdichte) konnte aufgrund nicht überprüfbarer Widersprüchlichkeiten (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2) nicht berücksichtigt werden.</i></p> <p><i>Daher wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung die Auswertung der Inzidenzdichte auf Basis eigener Berechnungen herangezogen, jedoch nur im Fal-</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>le seltener Ereignisse (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Als zugehöriges Effektmaß wurde das Inzidenzdichteverhältnis berechnet. Für nicht seltene Ereignisse war auf Basis der im Dossier vorgelegten Daten keine valide Auswertung möglich. Für die Gesamtrate der UEs, für die SUEs, für Therapieabbrüche aufgrund UEs, für die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie für das spezifische UE Hautausschläge lagen aus den oben beschriebenen Gründen keine verwertbaren Auswertungen vor. Ein größerer oder geringerer Schaden von Vandetanib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ist für diese Endpunkte nicht belegt.</i></p> <p><i>Für die spezifischen UEs Verlängerung der QTc-Zeit und Diarrhoen waren Ergebnisse verfügbar, auf deren Basis eigene Berechnungen des Inzidenzdichteverhältnisses möglich waren. Für das UE Verlängerung der QTc-Zeit beruhten die Ergebnisse auf dem Standardised MedDRA Query (SMQ) Torsade de pointes / QTc-Verlängerung derjenigen UEs mit einem CTCAE-Grad ≥ 3. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für das UE Diarrhoen lagen keine entsprechenden Ergebnisse eines SMQ für schwere UEs vor, sodass auf die Diarrhoen, die auf Basis des MedDRA-Preferred Terms „Diarrhoe“ als SUE klassifiziert wurden, zurückgegriffen werden musste. Hier zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, wobei schwerwiegende Diarrhoen bei sehr wenigen Patienten beobachtet wurden.</i></p> <p><i>Insgesamt ist ein größerer oder geringerer Schaden von Vandetanib + BSC im Vergleich zu BSC nicht belegt, wobei die Datenlage sehr unsicher ist.</i></p> <p><i>Die Einschätzungen zu Ergebnissen zu Nebenwirkungen weichen von denjeni-</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 38, Z. 1ff</p> <p>S. 38, Z. 30ff</p>	<p><i>gen des pU ab, der für die Gesamtrate der UEs, für die SUEs sowie für Therapieabbrüche aufgrund UEs einen Beleg für einen größeren Schaden von Vandetanib + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ableitet. Dabei ist zu beachten, dass die Bewertung des pU lediglich auf den Ergebnissen auf Basis der naiven Anteile beruht.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Die mediane Behandlungsdauer war mit 88,6 Wochen in der Vandetanib-Gruppe allerdings mehr als doppelt so lang wie in der Vergleichsgruppe mit nur 37,1 Wochen. Aus diesem Grund stellen über naive Proportionen geschätzte relative Risiken hier keine adäquate Auswertung dar.“</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Die vom pU über naive Proportionen geschätzten relativen Risiken für die Endpunkte zu Nebenwirkungen stellen aufgrund der extrem unterschiedlichen Behandlungsdauer (und damit auch Beobachtungsdauer) keine adäquate Auswertung dar und finden daher keine Berücksichtigung in der Nutzenbewertung. Im Falle von statistisch signifikanten Unterschieden zugunsten von Vandetanib oder aber statistisch nicht signifikanten Unterschieden hätten die Ergebnisse im Sinne einer Worst-Case-Analyse herangezogen werden können. Für die in der Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche wegen UEs liegt jedoch auf Basis des Vergleichs der naiven Anteile der Patienten mit mindestens einem Ereignis ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Vandetanib vor. Entgegen den Angaben in Modul 4, Tabelle 4-119 des Dossiers zeigt sich beim</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 39, Z. 11ff	<p><i>Endpunkt Therapieabbrüche wegen UEs auf Basis einer eigenen Berechnung mittels unbedingt exaktem Test (CSZ-Test2) [7] ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vandetanib ($p = 0,022$). Deshalb kann aus diesen Ergebnissen keine Aussage abgeleitet werden. In der Regel sind bei Ereignisdaten mit variablen Beobachtungszeiten Effektmaße, die mithilfe adäquater Verfahren für Überlebenszeiten geschätzt wurden, anzuwenden. Der Beobachtungsabbruch nach Krankheitsprogression führt hier jedoch zu informativen Zensierungen, die unterschiedlich häufig zwischen den Gruppen auftreten. Daher sollten gemäß dem ITT-Prinzip Beobachtungen auch nach Krankheitsprogression erfasst und in die Überlebenszeitanalyse eingeschlossen werden. Solche Analysen liegen nicht vor.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>In den Analysen zur relevanten Teilpopulation findet sich teilweise als zusätzliche Auswertung die Rate der Patienten mit Ereignissen pro 1000 Patientenjahre (Inzidenzdichte). Die Verwendung von Inzidenzdichten kommt streng genommen nur bei exponentialverteilten Überlebenszeiten infrage. In der Praxis kann dies jedoch bei seltenen Ereignissen und kurzen Beobachtungszeiten häufig als geeignete Approximation angesehen werden.“</i></p> <p><i>Allerdings wurden in den vom pU gelieferten Auswertungen, in denen sowohl die Inzidenzraten der gesamten Zielpopulation als auch die Inzidenzraten aus Subgruppenanalysen vorlagen, Widersprüchlichkeiten gefunden. [...]</i></p> <p>Position des pU:</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>AstraZeneca ist der Auffassung, dass die Analysemethode für die Sicherheitsendpunkte sehr konservativ ist und stimmt mit dem IQWiG überein, dass bei dieser Auswertungsmethode Vandetanib gegenüber Placebo benachteiligt wird. Die Methode stimmt überein mit den üblichen Angaben zu Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen in Fachinformationen oder Packungsbeilagen, die sich ebenfalls auf den Anteil betroffener Patienten und nicht auf eine Personenzahl unter Risiko beziehen. Auch die Berechnungsmethoden Inzidenzdichte oder Überlebenszeitanalysen (=Zeit bis zum ersten Ereignis) haben, wie zum Teil schon vom IQWiG diskutiert, bestimmte Modellannahmen und Voraussetzungen, die nicht immer zutreffen. Die Art der Überlebenszeit-Analyse, die vom IQWiG vorgeschlagen wurde, nach der „gemäß dem ITT-Prinzip Beobachtungen auch nach Krankheitsprogression erfasst und in die Überlebenszeitanalyse eingeschlossen werden“ sollten, wird von AstraZeneca aus folgendem Grund abgelehnt: Mit diesem Vorgehen würde man unerwünschte Ereignisse, die im Placebo-Arm nach Krankheitsprogression unter einer anschließenden offenen Vandetanib-Therapie aufgetreten sind, dem Placebo-Arm zurechnen. Diese Art der Analyse würde daher zugunsten von Vandetanib verzerrt sein.</p> <p>Basierend auf den Kommentaren und Vorschlägen des IQWiG wurde eine erneute Berechnung von Risikoschätzern für unerwünschte Ereignisse mittels Überlebenszeitanalysen (Berechnung von Hazard Ratios basierend auf einer Cox-Regression) durchgeführt [40]. In diesen Analysen wurden die Beobachtungszeiten nach Beendigung der randomisierten Behandlung (Krankheitsprogression) zensuriert. In der Gesamtaussage führten die Methoden zu keiner Än-</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
	<p>derung der Schlussfolgerung (Beleg für einen höheren Schaden unter Vandetanib). Aus Gründen der Übersicht sind die Ergebnisse der Neuberechnungen in der nachfolgenden Tabelle 6 noch einmal dargestellt:</p> <p>Tabelle 6: Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen für unerwünschte Ereignisse</p> <table border="1" data-bbox="295 746 1200 1327"> <thead> <tr> <th></th> <th>Gesamte Studienpopulation</th> <th>Teilpopulation Progressiv und symptomatisch</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Jegliche UE</td> <td>HR= 1,76 95% KI: [1,38; 2,25]</td> <td>HR= 1,55 95% KI: [1,11; 2,14]</td> </tr> <tr> <td>Vandetanib zugeschriebene UE</td> <td>HR= 2,95 95% KI: [2,30; 3,80]</td> <td>HR= 3,07 95% KI: [2,19; 4,30]</td> </tr> <tr> <td>UE vom CTCAE Grad 3 oder höher</td> <td>HR= 2,14 95% KI: [1,52; 3,01]</td> <td>HR= 2,27 95% KI: [1,47; 3,52]</td> </tr> <tr> <td>Jegliche SUE (einschließlich Ereignisse mit Ausgang = Tod)</td> <td>HR= 1,80 95% KI: [1,11; 2,91]</td> <td>HR= 1,40 95% KI: [0,74; 2,63]</td> </tr> <tr> <td>Jegliche SUE mit Ausgang = Tod</td> <td>HR= 0,81 95% KI: [0,15; 4,55]</td> <td>NC</td> </tr> <tr> <td>Jegliche UE, die zur Absetzung Vandetanibs führten</td> <td>HR= 2,31 95% KI: [1,02; 5,20]</td> <td>HR= 2,75 95% KI: [0,88; 8,60]</td> </tr> <tr> <td>Alle anderen signifikanten UE</td> <td>NC</td> <td>NC</td> </tr> <tr> <td>QTC-bezogene UE</td> <td>HR=2,44 95% KI: [1,22; 4,89]</td> <td>HR= 3,33 95% KI: [1,30; 8,53]</td> </tr> <tr> <td>Schwere Diarrhöen (SUE)</td> <td>HR= NC 95% KI:</td> <td>HR= NC 95% KI:</td> </tr> <tr> <td>Hautreaktionen (Rash)</td> <td>HR= 4,55 95% KI: [3,47; 5,98]</td> <td>HR= 4,33 95% KI: [3,04; 6,18]</td> </tr> </tbody> </table> <p>NC= nicht berechenbar. CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events</p>		Gesamte Studienpopulation	Teilpopulation Progressiv und symptomatisch	Jegliche UE	HR= 1,76 95% KI: [1,38; 2,25]	HR= 1,55 95% KI: [1,11; 2,14]	Vandetanib zugeschriebene UE	HR= 2,95 95% KI: [2,30; 3,80]	HR= 3,07 95% KI: [2,19; 4,30]	UE vom CTCAE Grad 3 oder höher	HR= 2,14 95% KI: [1,52; 3,01]	HR= 2,27 95% KI: [1,47; 3,52]	Jegliche SUE (einschließlich Ereignisse mit Ausgang = Tod)	HR= 1,80 95% KI: [1,11; 2,91]	HR= 1,40 95% KI: [0,74; 2,63]	Jegliche SUE mit Ausgang = Tod	HR= 0,81 95% KI: [0,15; 4,55]	NC	Jegliche UE, die zur Absetzung Vandetanibs führten	HR= 2,31 95% KI: [1,02; 5,20]	HR= 2,75 95% KI: [0,88; 8,60]	Alle anderen signifikanten UE	NC	NC	QTC-bezogene UE	HR=2,44 95% KI: [1,22; 4,89]	HR= 3,33 95% KI: [1,30; 8,53]	Schwere Diarrhöen (SUE)	HR= NC 95% KI:	HR= NC 95% KI:	Hautreaktionen (Rash)	HR= 4,55 95% KI: [3,47; 5,98]	HR= 4,33 95% KI: [3,04; 6,18]	
	Gesamte Studienpopulation	Teilpopulation Progressiv und symptomatisch																																	
Jegliche UE	HR= 1,76 95% KI: [1,38; 2,25]	HR= 1,55 95% KI: [1,11; 2,14]																																	
Vandetanib zugeschriebene UE	HR= 2,95 95% KI: [2,30; 3,80]	HR= 3,07 95% KI: [2,19; 4,30]																																	
UE vom CTCAE Grad 3 oder höher	HR= 2,14 95% KI: [1,52; 3,01]	HR= 2,27 95% KI: [1,47; 3,52]																																	
Jegliche SUE (einschließlich Ereignisse mit Ausgang = Tod)	HR= 1,80 95% KI: [1,11; 2,91]	HR= 1,40 95% KI: [0,74; 2,63]																																	
Jegliche SUE mit Ausgang = Tod	HR= 0,81 95% KI: [0,15; 4,55]	NC																																	
Jegliche UE, die zur Absetzung Vandetanibs führten	HR= 2,31 95% KI: [1,02; 5,20]	HR= 2,75 95% KI: [0,88; 8,60]																																	
Alle anderen signifikanten UE	NC	NC																																	
QTC-bezogene UE	HR=2,44 95% KI: [1,22; 4,89]	HR= 3,33 95% KI: [1,30; 8,53]																																	
Schwere Diarrhöen (SUE)	HR= NC 95% KI:	HR= NC 95% KI:																																	
Hautreaktionen (Rash)	HR= 4,55 95% KI: [3,47; 5,98]	HR= 4,33 95% KI: [3,04; 6,18]																																	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die vom IQWiG vorgeschlagenen zusätzlichen Sicherheitsendpunkte wurden – wenn möglich – ebenfalls Risikoschätzer berechnet. Das IQWiG begründet die Auswahl der zusätzlichen Endpunkte damit, sie seien der Fachinformation entnommen und es handle sich um „Warnhinweise bzw. besonders hervorgehobene Risiken der genannten Substanz“ (S. 44, letzte Zeile). Die unter den Warnhinweisen gelisteten Nebenwirkungen in der Fachinformation umfassen jedoch die folgenden UE:</p> <ul style="list-style-type: none">- QTc-Verlängerung und Torsade de pointes- Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom- Hautreaktionen- Diarrhöen- Hämorrhagie- Herzinsuffizienz- Hypertonie- Erhöhungen der Alaninaminotransferase- Interstitielle Lungenerkrankung <p>Die Auswahl der durch das IQWiG genannten zusätzlichen Endpunkte erscheint daher willkürlich und war von AstraZeneca nicht vorhersehbar.</p> <p>AstraZeneca stimmt mit dem IQWiG überein, dass bei der Berechnung der Ereignisraten (Inzidenzdichten) für die verschiedenen Kategorien unerwünsch-</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ter Ereignisse in der genäherten Zielpopulation Inkonsistenzen vorlagen. Diese basierten, wie eine nachträgliche Analyse gezeigt hat, auf einem Programmierfehler bei der Berechnung der exponierten Personenzahl in der jeweiligen Analyse. AstraZeneca bittet, diesen Fehler zu entschuldigen und reicht als Anhang zu dieser Stellungnahme die korrigierten Tabellen mit ein [40].</p> <p>Das IQWiG kommt zu der Schlussfolgerung, dass ein größerer Schaden für Vandetanib im Vergleich zu Placebo nicht belegt sei, wobei die „Datenlage sehr unsicher“ sei. AstraZeneca sieht im Gegensatz zum IQWiG keine Hinweise auf eine unsichere Datenlage und weist darauf hin, dass sämtliche Analysen, die für Ereignisraten für die Studienpopulation vorgelegt wurden (im Studienbericht der Studie 58 [8]) korrekt sind. Sie hätten aus Sicht von AstraZeneca für die Bewertung verwendet werden können.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Durch die vorgelegten Unterlagen bestätigt sich ein positives Risiko-/Nutzenverhältnis unter Vandetanib gegenüber Placebo bzw. BSC. Insgesamt belegen die zusätzlichen Analysen und die Korrektur der Ereignisraten in der genäherten Zielpopulation die im Dossier getroffenen Aussagen zu unerwünschten Ereignissen. Die Bewertung der Sicherheitsendpunkte sollte daher unter Berücksichtigung der zusätzlichen/korrigierten Daten noch einmal neu vorgenommen werden.</p>	<p>Den positiven Effekten von Vandetanib stehen unerwünschte Ereignisse (UE) gegenüber.</p> <p>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 indivi-</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>duelle 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 1000 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 „Diarrhoen“, operationalisiert aufgrund bevorzugter Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>, PT), lagen keine Angaben zur Überlebenszeitanalyse vor, sodass für diese beiden Endpunkte die IDR-Berechnungen berücksichtigt wurden.</p> <p>Auch die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers dargestellten, über naive Proportionen geschätzten, relativen Risiken (RR) für die Endpunkte zu</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Nebenwirkungen sind als hoch verzerrt zu betrachten. Sie werden jedoch in dem vorliegenden Fall mitberücksichtigt.</p> <p><i>Gesamtrate UE</i></p> <p>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.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p><i>Schwere UE</i></p> <p>Im Vandetanib-Arm zeigt die zeitadjustierte Auswertung für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)³“ gegenüber dem Kontrollarm ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Vandetanib + BSC. Für diesen Endpunkt beobachtet man bei Betrachtung der nicht-zeitadjustierte 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 +</p>

³ Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Schweregrad von 3 oder höher

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>BSC belegt.</p> <p><i>Therapieabbrüche aufgrund UE</i></p> <p>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-zeitadjustierte 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; 51,92]). Für diesen Endpunkt ist ein größerer oder geringerer Schaden von Vandetanib + BSC nicht belegt.</p> <p><i>Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>(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.</p> <p>Für den Endpunkt „Diarrhoe“ lagen keine zeitadjustierten Auswertungen vor. Für diesen Endpunkt beobachtet man bei Betrachtung der nicht-zeitadjustierte 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 „Diarrhoe (SUE)“ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diesen Endpunkt ist ein größerer oder geringerer Schaden von Vandetanib + BSC nicht belegt.</p> <p>Für den Endpunkt „QTc-Verlängerung“ zeigte die zeitadjustierte Auswertung ein statistisch signifikantes Ergebnis zwischen den Behandlungsgruppen zuun-</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>gunsten von Vandetanib + BSC. Für diesen Endpunkt beobachtet man bei Betrachtung der nicht-zeitadjustierte Auswertung (RR) deutliche 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 ≥ 3)“ beobachtet man bei Betrachtung der nicht-zeitadjustierte 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 ≥ 3)“ zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, allerdings ist dieses Ergebnis sehr unpräzise 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 im Risk-Management-Plan für Vandetanib mitaufgenommen.</p> <p>In Hinblick auf die Nebenwirkungen ergibt sich damit ein größerer Schaden durch Vandetanib, der eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens rechtfertigt.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Schmerz und / oder Schmerzmittelgebrauch vorlagen. Zudem liegen keine Informationen darüber vor, welche Patienten jeweils davon betroffen waren. Da die Richtung einer potenziell hierdurch verursachten Verzerrung nicht benannt werden kann, werden die Ergebnisse für den Endpunkt Schmerzprogression daher insgesamt als potenziell hoch verzerrt bewertet, ohne dabei eine Aussage über die Richtung der Verzerrung treffen zu können.</i></p> <p>Position des pU:</p> <p>AstraZeneca stimmt mit dem IQWiG überein, dass Vandetanib in der vorgelegten Analyse tendenziell gegenüber Placebo benachteiligt ist, wenn informative Zensierungen aufgetreten sind. Es erscheint aber unwahrscheinlich, dass dieser Effekt so stark ausgeprägt ist, dass er die Einschätzung „hohes Verzerrungspotential“ rechtfertigt. Da aber die potentielle Verzerrung ohnehin zuungunsten von Vandetanib auftreten würde, stellt der Effektschätzer eine potentielle Unterschätzung des wahren Behandlungseffektes von Vandetanib dar. Eine Abwertung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Zusatznutzens für Vandetanib ist daher mit dieser potentiellen Verzerrung nicht begründbar.</p> <p>Wie in der Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten bereits dargestellt (S. 11ff), führen fehlende Werte wiederum eher zu einem Nachteil von Vandetanib (Zunahme des Unsicherheitsbereichs; mehr fehlende Werte unter Placebo als unter Vandetanib). Es erscheint hoch unwahrscheinlich, dass sich unter den fehlenden Werten der Vandetanib-Gruppe überproportional mehr Schmerzprogressionsereignisse befinden als unter den fehlenden Werten der Placebo-</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gruppe – hierzu müsste es einen direkten Zusammenhang zwischen der (verblindeten) Therapie und dem Fehlen hoher Schmerzpunkte geben. Hinweise auf einen derartigen Zusammenhang finden sich nicht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: AstraZeneca ist aus den genannten Gründen der Auffassung, dass das Verzerrungspotential für TWP als gering einzustufen ist. Im Falle einer potentiellen Verzerrung ist deren zu erwartende Richtung (zu Ungunsten von Vandetanib) zu berücksichtigen. Eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ist damit unbegründet.</p>	<p>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 Zensierung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als hoch bewertet.</p> <p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) kann somit nicht als "Hinweis" eingestuft werden, sondern ist als "Anhaltspunkt" anzusehen.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 43, Z. 12ff	<p>Schweregrad des Schmerzes</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>„Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktebene musste eine Einteilung des Endpunktes Schmerzprogression entweder in die Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome oder schwerwiegende / schwere Symptome erfolgen. Es lagen keine aussagekräftigen Daten zum Ausmaß des Schmerzes im Verlaufe der Studie oder zu Studienende vor. Insbesondere Auswertungen zur Schwere des Schmerzes für die Patienten in der relevanten Teilpopulation, die eine Schmerzprogression erlitten, wären notwendig gewesen. Eine Veränderung der Schwere des schlimmsten Schmerzes um mindestens 2 Punkte allein wird nicht als ausreichend angesehen, um die Charakterisierung als „schweres Symptom“ zu begründen.</i></p> <p>Position des pU:</p> <p>Es ist aus Sicht von AstraZeneca unangemessen, den Progress eines tumorbedingten Schmerzes im Allgemeinen als „nicht-schwerwiegendes Symptom“ einzustufen. Im speziellen Fall lagen für die Studie 58 dem IQWiG bereits Informationen vor, die auf das Ausmaß des Schmerzes der eingeschlossenen Patienten schließen ließen. Laut Angaben im Dossier hatte in der genäherten Zielpopulation etwa jeder fünfte Studienteilnehmer bereits zu Beginn der Studie so starke Schmerzen, dass ≥ 10mg Morphinsulfat-Äquivalent täglich zur Behandlung erforderlich waren (von N=158 Patienten mit Angaben zu Opiatge-</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																						
	<p>brauch bei Baseline benötigten N=29 Opioiden in einer täglichen Dosis von ≥ 10mg Morphinsulfat-Äquivalent). Um die bereits vorgelegten Informationen zur Schmerzsituation der Studienpatienten weiter zu spezifizieren, wurden – entsprechend der Forderung des IQWiG – neue Analysen zum Ausmaß des Schmerzes in der genäherten Zielpopulation durchgeführt. Die Ergebnisse hierzu finden sich in der nachfolgenden Tabelle 7:</p> <p>Tabelle 7: Schlimmster Schmerz im Verlauf, genäherte Zielpopulation progressive und symptomatische Patienten (N=Patienten mit auswertbaren Daten aus dem BPI-SF)</p> <table border="1" data-bbox="295 882 1339 1318"> <thead> <tr> <th>Therapiearm</th> <th>Erhebungszeitpunkt</th> <th>Anzahl (N)</th> <th>Mittelwert BPI</th> <th>SD</th> <th>Median (min - max)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Vandetanib</td> <td>Baseline</td> <td>113</td> <td>3,22</td> <td>2,722</td> <td>2,80 (0,0 - 9,0)</td> </tr> <tr> <td>Baseline für Pat. mit TWP Ereignis</td> <td>60</td> <td>3,18</td> <td>2,703</td> <td>2,65 (0,0 - 9,0)</td> </tr> <tr> <td>Zeitpunkt TWP Ereignis</td> <td>59</td> <td>5,64</td> <td>2,132</td> <td>5,00 (0,0 - 10,0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Placebo</td> <td>Baseline</td> <td>55</td> <td>3,41</td> <td>3,019</td> <td>3,00 (0,0 - 8,8)</td> </tr> <tr> <td>Baseline für Pat. mit TWP Ereignis</td> <td>33</td> <td>3,85</td> <td>2,182</td> <td>3,30 (0,0 - 8,8)</td> </tr> <tr> <td>Zeitpunkt TWP Ereignis</td> <td>33</td> <td>6,09</td> <td>2,185</td> <td>6,00 (3,0 - 10,0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>BPI, Brief Pain Inventory (BPI-SF); SD, Standardabweichung</p>	Therapiearm	Erhebungszeitpunkt	Anzahl (N)	Mittelwert BPI	SD	Median (min - max)	Vandetanib	Baseline	113	3,22	2,722	2,80 (0,0 - 9,0)	Baseline für Pat. mit TWP Ereignis	60	3,18	2,703	2,65 (0,0 - 9,0)	Zeitpunkt TWP Ereignis	59	5,64	2,132	5,00 (0,0 - 10,0)	Placebo	Baseline	55	3,41	3,019	3,00 (0,0 - 8,8)	Baseline für Pat. mit TWP Ereignis	33	3,85	2,182	3,30 (0,0 - 8,8)	Zeitpunkt TWP Ereignis	33	6,09	2,185	6,00 (3,0 - 10,0)	
Therapiearm	Erhebungszeitpunkt	Anzahl (N)	Mittelwert BPI	SD	Median (min - max)																																			
Vandetanib	Baseline	113	3,22	2,722	2,80 (0,0 - 9,0)																																			
	Baseline für Pat. mit TWP Ereignis	60	3,18	2,703	2,65 (0,0 - 9,0)																																			
	Zeitpunkt TWP Ereignis	59	5,64	2,132	5,00 (0,0 - 10,0)																																			
Placebo	Baseline	55	3,41	3,019	3,00 (0,0 - 8,8)																																			
	Baseline für Pat. mit TWP Ereignis	33	3,85	2,182	3,30 (0,0 - 8,8)																																			
	Zeitpunkt TWP Ereignis	33	6,09	2,185	6,00 (3,0 - 10,0)																																			

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Auswertungen zum patientenberichteten Ausmaß des Schmerzes, gemessen mit dem Brief Pain Inventory BPI-SF anhand einer Skala von 0 bis 10, zeigen, dass Patienten der genäherten Zielpopulation in beiden Therapiearmen, Vandetanib und Placebo, ähnliche Baseline-Werte für stärksten Schmerz hatten (3,22 und 3,41). Zum Zeitpunkt einer festgestellten Schmerzprogression stieg die Schmerzintensität auf einen Messwert von >5 (im Vandetanibarm auf 5,64, im Placeboarm auf 6,09), was eine Zunahme um deutlich mehr als 2 Punkte auf der Schmerzskala bedeutet. Vorangegangene Studien zum BPI-SF haben gezeigt, dass ein Schmerz-Score von 5 oder größer für die betroffenen Patienten einen messbaren negativen Einfluss auf Funktionen des täglichen Lebens mit sich bringt und eine relevante Beeinträchtigung bedeutet [34-36].</p> <p>An dieser Stelle sei nochmals darauf hingewiesen, dass der Zeitpunkt der Schmerzverschlimmerung bei Betrachtung der Studienteilnehmer mit symptomatischer und progressiver Erkrankung in der Vandetanib-Behandlungsgruppe im Mittel fast acht Monate später (11,07 vs. 3,42) erreicht wurde. Das Symptom Schmerz kann zudem nicht losgelöst von der Grunderkrankung interpretiert werden. Im Kontext der Erkrankungsprogression einer unheilbaren Krebserkrankung mit tödlichem Ausgang haben die (zu erwartende) Dauer des Symptoms sowie der zu erwartende Verlauf (Progredienz) für den Patienten eine erhebliche Relevanz.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>In Studie 58 wurde der Endpunkt „Zeit bis zur</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>AstraZeneca ist der Auffassung, dass die vorgelegten Daten dazu führen sollten, MTC-bedingten Schmerz in der Bewertung als schwerwiegendes Symptom zu berücksichtigen.</p>	<p>Schmerzprogression (<i>Time to Worsening of Pain, TWP</i>)“ als kombinierter Endpunkt, abgeleitet aus der Bewertung für den stärksten Schmerz basierend auf dem validierten Schmerzfragebogen BPI-SF (<i>Brief Pain Inventory-Short Form</i>) 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).</p> <p>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 Schmer-</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zes bei den Patienten mit Schmerzprogression vorgelegt. Sie sind dem Stellungnahmeverfahren des pharmazeutischen Unternehmers und dem Addendum des IQWiG zu entnehmen.</p> <p>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 Effektmodifikation (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 (≥ 65</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p>
S. 27, Z. 1ff	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>Auf der Grundlage der verfügbaren bzw. verwertbaren Ergebnisse verbleibt für die Gruppe der Patienten mit einem Alter von unter 65 Jahre in der Gesamtschau auf Endpunktebene ausschließlich ein positiver Effekt. Dieser besteht in einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für einen Endpunkt in der Kategorie nicht schwerwiegender / nicht schwerer Symptome (Zeit bis zur</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 30, Z. 23ff</p> <p>S. 30, Z. 39ff</p> <p>S. 31, Z.</p>	<p><i>Schmerzprogression). Für Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen auf Endpunktebene. Bei der Betrachtung der Subgruppen ist jedoch zu beachten, dass aufgrund fehlender verwertbarer Daten zu Subgruppenanalysen nicht überprüft werden kann, ob eventuelle Effektunterschiede über mehrere Endpunkte, insbesondere auch in Hinblick auf Nebenwirkungen, konsistent sind.“</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Es fehlen jedoch Gründe für die Auswahl der untersuchten Effektmodifikatoren und Gründe für die Wahl der Trennpunkte bei quantitativen Merkmalen.“</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Für die Endpunkte Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen stellt der pU in Modul 4 keine Ergebnisse zu Subgruppenanalysen dar. Dies begründet der pU mit der Gefahr von zufällig statistisch signifikanten Ergebnissen aufgrund von multiplem Testen. Dem kann prinzipiell zugestimmt werden. Die Untersuchung von möglichen Effektmodifikatoren im Rahmen systematischer Übersichten sollte allerdings nicht auf einzelne Endpunkte beschränkt werden, da so nicht überprüft werden kann, ob eventuelle Effektunterschiede über mehrere Endpunkte, insbesondere auch in Hinblick auf Nebenwirkungen, konsistent sind.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Die Subgruppenergebnisse zu unerwünschten Ereignissen waren ebenfalls nicht verwertbar, weil sie auf den rohen Anteilen der Patienten mit mindestens einem Ereignis basieren bzw. die Berechnung der Inzidenzdichten nicht über-</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
13ff S. 31, Z. 17ff S. 31, Z. 20ff	<p><i>prüfbarer Widersprüchlichkeiten unterlag (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).</i></p> <p><i>Für den Endpunkt Gesamtüberleben fehlten entsprechende Subgruppenanalysen vollständig. Eine Begründung hierfür liefert der pU nicht.</i></p> <p><i>Verwertbare Subgruppenanalysen liegen demnach nur für den Endpunkt Schmerzprogression vor. Eine umfassende Untersuchung möglicher konsistenter Effektunterschiede über mehrere Endpunkte ist deshalb nicht möglich.</i></p> <p>Position des pU:</p> <p>AstraZeneca vertritt die Auffassung, dass Subgruppenauswertungen, insbesondere, wenn diese post-hoc definiert wurden, mit besonderer Vorsicht zu interpretieren und in ihrer Anzahl auf ein sinnvolles und notwendiges Maß zu beschränken sind, um die Gefahr von falsch-positiven Befunden zu reduzieren. Das IQWiG definiert in seiner Dossierbewertung zu Vandetanib 9 Endpunkte und 6 Subgruppen-definierende Merkmale, was zu einer Gesamtzahl von 54 benötigten statistischen Tests allein für Subgruppenanalysen führt.</p> <p>Die Gefahr falsch positiver Befunde erhöht sich neben der Anzahl an durchgeführten Tests noch einmal durch die laut IQWiG-Methodik zu verwendende Signifikanzschwelle von 0,2 für einen „Hinweis“ auf Interaktion.</p> <p>AstraZeneca ist der Überzeugung, dass eine (post-hoc) nach numerischem Alter stratifizierte Nutzenbewertung den Daten nicht angemessen ist, ebenso wenig wie die vorgeschlagene Auswertung von Subgruppen für den Endpunkt</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>Gesamtüberleben. Zum Zeitpunkt der Analyse waren erst 15% der Patienten in der Studie verstorben, hier stellt sich also noch mehr als für den Endpunkt TWP das Problem kleiner Gruppen, insbesondere in der genäherten Zielpopulation mit 31 verstorbenen Patienten zum Auswertungszeitpunkt. Zudem ist der Endpunkt aufgrund der Möglichkeit einer offenen Behandlung mit Vandetanib nach Progression stark verzerrt, was eine sinnvolle Interpretation von Interaktionstests nicht zulässt.</p> <p>Um dennoch die Bewertung des IQWiG angemessen zu reflektieren, nach der ein Zusatznutzen von Vandetanib lediglich in der Altersgruppe der Patienten <65 Jahre besteht, werden aus Gründen der Vollständigkeit für die Studienpopulation und die genäherte Zielpopulation ergänzende, nach Alter stratifizierte Auswertungen zu allen Endpunkten im Anhang vorgelegt [40], und für die genäherte Zielpopulation unten dargestellt (Tabelle 8).</p> <p>Tabelle 8: Auswertungen zu allen Endpunkten, stratifiziert nach Alter (<65 Jahre; ≥65 Jahre) in der genäherten Zielpopulation</p> <table border="1" data-bbox="295 1102 1205 1391"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">Genäherte Zielpopulation</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Alter <65 Jahre N=141</th> <th>Alter ≥65 Jahre N=45</th> <th>p-Wert Interaktion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Progressionsfreies Überleben (PFS)</td> <td>HR= 0,48 95% KI: [0,27;0,84]</td> <td>HR= 0,40 95% KI: [0,15;1,08]</td> <td>p=0,7090</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP)</td> <td>HR= 0,52 95% KI: [0,31;0,88]</td> <td>HR= 1,19 95% KI: [0,41;3,49]</td> <td>p=0,1980</td> </tr> <tr> <td>Objektive Ansprechrates (ORR)</td> <td>OR= 5,73 95% KI:</td> <td>OR= 1,30 95% KI:</td> <td>p=0,1116</td> </tr> </tbody> </table>		Genäherte Zielpopulation				Alter <65 Jahre N=141	Alter ≥65 Jahre N=45	p-Wert Interaktion	Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR= 0,48 95% KI: [0,27;0,84]	HR= 0,40 95% KI: [0,15;1,08]	p=0,7090	Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP)	HR= 0,52 95% KI: [0,31;0,88]	HR= 1,19 95% KI: [0,41;3,49]	p=0,1980	Objektive Ansprechrates (ORR)	OR= 5,73 95% KI:	OR= 1,30 95% KI:	p=0,1116	
	Genäherte Zielpopulation																					
	Alter <65 Jahre N=141	Alter ≥65 Jahre N=45	p-Wert Interaktion																			
Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR= 0,48 95% KI: [0,27;0,84]	HR= 0,40 95% KI: [0,15;1,08]	p=0,7090																			
Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP)	HR= 0,52 95% KI: [0,31;0,88]	HR= 1,19 95% KI: [0,41;3,49]	p=0,1980																			
Objektive Ansprechrates (ORR)	OR= 5,73 95% KI:	OR= 1,30 95% KI:	p=0,1116																			

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		[2,45;15,15]	[0,31;6,81]		
	Krankheitskontrollrate (DCR)	OR= 4,37 95% KI: [1,72;11,86]	OR= 1,25 95% KI: [0,31;4,82]	p=0,1351	
	Biochemisches Ansprechen (CTN)	OR= 121,1 95% KI: [24,46;2199]	OR= 13,20 95% KI: [2,19;255,5]	p=0,1682	
	Biochemisches Ansprechen (CEA)	OR= NC 95% KI:	OR= NC 95% KI:	p=NC	
	Jegliche UE	HR= 1,48 95% KI: [1,02;2,13]	HR= 1,83 95% KI: [0,86;3,89]	p=0,4703	
	Vandetanib zuge-schriebene UE	HR= 2,84 95% KI: [1,94;4,16]	HR= 4,10 95% KI: [1,98;8,50]	p=0,5082	
	UE vom CTCAE Grad 3 oder höher	HR= 2,35 95% KI: [1,42;3,89]	HR= 2,07 95% KI: [0,82;5,22]	p=0,8920	
	Jegliche SUE (einschließlich Ereignisse mit Ausgang = Tod)	HR= 1,46 95% KI: [0,69;3,09]	HR= 1,24 95% KI: [0,38;4,10]	p=0,9143	
	Jegliche SUE mit Ausgang = Tod	HR= NC 95% KI:	HR= NC 95% KI:	p=NC	
	Jegliche UE, die zur Absetzung Vandetanibs führten	HR= 2,55 95% KI: [0,70;9,39]	HR= NC 95% KI:	p=NC	
	Alle anderen signifikanten UE	HR= NC 95% KI:	HR= NC 95% KI:	p=NC	
	QTc-Zeit-Verlängerung	HR= 3,44 95% KI: [1,28;9,26]	HR= NC 95% KI:	p=NC	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Schwere Diarrhöen (SUE)	HR= NC 95% KI:	HR= NC 95% KI:	p=NC	
	Hautreaktionen (Rash)	HR= 4,52 95% KI: [3,01;6,79]	HR= 3,78 95% KI: [1,79;7,96]	p=0,9544	
	<p>Bezüglich der Sicherheitsendpunkte erscheint erwähnenswert, dass sich aus den zusätzlichen Analysen keine Hinweise auf eine besondere Gefährdung älterer Patienten durch die Therapie mit Vandetanib ergaben. AstraZeneca vertritt weiterhin die Auffassung, dass post-hoc definierte Subgruppenanalysen mit besonderer Vorsicht interpretiert werden müssen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>AstraZeneca ist der Auffassung, dass post-hoc definierte Subgruppenanalysen in nicht vorher definierten Teilpopulationen (hier in der genäherten Zielpopulation) nicht dazu geeignet sind, tragfähige Aussagen zum Effekt einer Therapie sowie zum Effektausmaß zu generieren. Die Bewertung der Wirksamkeit von Vandetanib sollte vordringlich anhand der präspezifizierten Populationen und Endpunkte erfolgen.</p>				<p>Für das Merkmal Alter zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation (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 (≥ 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</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		nach Altersgruppen getrennt vorgenommen.
S. 27, Z. 9ff	<p>Gesamtaussage Zusatznutzen</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>Für die Endpunkte auf Schadensseite liegen bis auf wenige Ausnahmen keine adäquaten Auswertungen vor. Daher lässt sich zum Schaden keine abschließende Aussage treffen. Auch ein größerer Schaden von Vandetanib lässt sich nicht ausschließen. Aufgrund der großen Unsicherheit auf der Schadensseite ist auch nicht ausgeschlossen, dass negative Effekte die positiven Effekte aufwiegen. Die beschriebenen Unsicherheiten führen dazu, dass in der Gesamtschau kein Beleg für einen Zusatznutzen von Vandetanib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in der Behandlung des aggressiven und symptomatischen MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung abgeleitet werden kann.</i></p> <p>Position des pU:</p> <p>Die Einschätzung des IQWiG in Bezug auf die Unsicherheit des Schadens wird von AstraZeneca nicht geteilt, detaillierte Ausführungen zu Sicherheitsendpunkten finden sich in der Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (S. 15ff), sowie in der Stellungnahme zu speziellen Aspekten weiter oben (S. 44ff). Eine Einstufung des Ausmaßes des Schadens basierend auf der vom IQWiG verwendeten Methodik wird von AstraZeneca abgelehnt, da diese losgelöst von Erkrankungsschwere, absoluter Häufigkeit, sowie Dauer und Reversibilität der</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unerwünschten Ereignisse stattfindet und die Vorgaben der AM-NutzenV §5 [33] nicht angemessen reflektiert.</p> <p>Vor dem Hintergrund des nachgewiesenen erheblichen Zusatznutzens ist in der Gesamtschau unter Berücksichtigung der Studienergebnisse und gemäß AM-NutzenV §5 ein Zusatznutzen anzuerkennen. Eine simple „Aufrechnung“ des in Kategorien gemessenen Ausmaßes des Nutzens mit dem Ausmaß des Schadens, wie vom IQWiG angeführt, wird der zwangsläufigen Komplexität eines validen Benefit-Risk-Assessments nicht gerecht und spiegelt auch nicht die von der EMA bereits positiv beschiedene Risiko-Nutzen-Bewertung zu Gunsten von Vandetanib wider.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>AstraZeneca sieht in der Einschätzung zum Zusatznutzen durch das IQWiG deutliche Widersprüche zur Bewertung durch die zuständige Zulassungsbehörde (EMA) und bittet den G-BA, bei seiner Entscheidungsfindung die Position der EMA angemessen zu berücksichtigen. Auch gemäß AM-NutzenV §5 überwiegt der nachgewiesene Nutzen die Schadensaspekte deutlich.</p> <p>Der Zusatznutzen von Vandetanib ist aus Sicht von AstraZeneca in der Gesamtschau als erheblich einzustufen.</p>	<p>Ein Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für das Gesamtüberleben nicht belegt.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Es wurden keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vorgelegt. Daher lassen sich keine validen Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt „Lebensqualität“ ableiten.</p> <p>In Hinblick auf die Nebenwirkungen ergibt sich ein größerer Schaden durch Vandetanib, der eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens rechtfertigt.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Morbidität, der fehlenden bewertbaren Daten</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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</p>
S. 36, Z. 15ff	<p>Übertragbarkeit Gesamtpopulation auf genäherte Zielpopulation</p> <p>Position des IQWiG:</p> <p><i>Grundsätzlich ist es möglich, dass Ergebnisse einer nicht für die Fragestellung relevanten Studienpopulation auf eine relevante Teilpopulation übertragen werden. Dazu bedarf es jedoch ausreichender Informationen dazu, dass die Ergebnisse in der relevanten Teilpopulation und der Gesamtpopulation vergleichbar sind. Um dies zu prüfen, sind zum einen mindestens die jeweiligen Ergebnisse der Gesamtpopulation, der relevanten Teilpopulation und der entsprechenden nicht relevanten Teilpopulation sowie entsprechende Interaktionstests für das die relevante Teilpopulation bestimmende Merkmal nötig. Dies ist im vorliegenden Fall jedoch nicht hinreichend gegeben. Zum einen liegen für einen Großteil der Endpunkte keine adäquaten Interaktionstests vor. Bezo-</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>gen auf die für die Bewertung relevanten Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3) liegen entsprechende Interaktionstests nur für den Endpunkt Schmerzprogression vor. Für die meisten Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen legt der pU zwar Interaktionstests vor, jedoch nur für Auswertungen auf Basis der naiven Anteile der Patienten mit mindestens einem Ereignis. Diese sind aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauer und damit Beobachtungsdauer für die vorliegende Bewertung nicht verwertbar. Für die Endpunkte QTc-Zeitverlängerung und Diarrhoen lagen im Dossier keine Interaktionstests vor. Wegen unzureichender Informationen war eine eigene Berechnung von adäquaten Interaktionstests auf Basis von Inzidenzraten nicht möglich (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Zum einen fehlen Angaben zur Beobachtungsdauer für die nicht relevante Teilpopulation. Für den Endpunkt Diarrhoen fehlte für diese Population darüber hinaus die Angabe über die Anzahl der Patienten mit Ereignis. Eine Berechnung der entsprechenden Werte über die Differenz der für die Gesamtpopulation und die relevante Teilpopulation gemachten Angaben war nicht möglich, da 6 Patienten wegen fehlender Werte zu Studienbeginn keiner der beiden Teilpopulationen zugeordnet wurden. Für den Endpunkt Gesamtüberleben legt der pU keine Ergebnisse von Interaktionstests vor. Somit liegen für einen Großteil der für die vorliegende Bewertung relevanten Endpunkte keine hinreichenden Informationen vor. Doch auch für den Endpunkt Schmerzprogression selbst ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse fraglich. Bezogen auf die Effektschätzer in der relevanten Teilpopulation und der entsprechenden nicht relevanten Teilpopulation (nicht symptomatisch und progressiv) zeigen sich zwar nur geringe Unterschiede und auch der Interaktionstest zeigt mit $p = 0,831$ keinerlei Hinweise auf eine Effektmodifikation. Hinsicht-</i></p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>lich der Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich in der relevanten Teilpopulation der Patienten mit progressiver und symptomatischer MTC ein Hinweis auf eine Effektmodifikation, der in der Gesamtpopulation der Studie 58 nicht beobachtet werden konnte (p-Wert des Interaktionstests 0,628), sodass für diesen Endpunkt primär die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation heranzuziehen sind. Insgesamt ist die Übertragbarkeit nicht hinreichend nachgewiesen, aus diesem Grund werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der Patienten mit progressiver und symptomatischer MTC berücksichtigt.</i></p> <p>Position des pU:</p> <p>Wie auch im Allgemeinen Teil beschrieben ist AstraZeneca der Auffassung, dass die insgesamt gute Übertragbarkeit der Effektivitätsergebnisse bereits ausführlich dargestellt wurde (Abschnitt 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT [3]).</p> <p>Zusätzlich werden in dieser Stellungnahme neue Analysen vorgelegt, die die vom IQWiG geforderten alternativen Analysemethoden zu Sicherheitsendpunkten (Überlebenszeitanalysen mittels Cox-Regression zur Schätzung von Hazard Ratios) berücksichtigen. Die Ergebnisse aller Analysen sind in der nachfolgenden Tabelle 9 noch einmal gemeinsam dargestellt:</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
	<p>Tabelle 9: Endpunktbezogene Interaktionstests zwischen den Teilpopulationen der Studie (progressiv und symptomatisch; nicht progressiv und symptomatisch)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Wirksamkeits-Endpunkte</th> </tr> <tr> <th></th> <th rowspan="2">Gesamte Studienpopulation (n=331)</th> <th colspan="3">Teilpopulationen</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Progressiv und symptomatisch (n=186)</th> <th>Nicht progressiv und symptomatisch (n=139)</th> <th>p-Wert Interaktion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Progressionsfreies Überleben (PFS)</td> <td>HR=0,46 95%- KI: [0,31;0,69]</td> <td>HR=0,47 95%- KI: [0,29;0,77]</td> <td>HR=0,45 95%- KI: [0,22;0,93]</td> <td>0,9617</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP)</td> <td>HR=0,61 95%- KI: [0,43;0,87]</td> <td>HR=0,62 95%- KI: [0,39;0,99]</td> <td>HR=0,57 95%- KI: [0,33;0,99]</td> <td>0,8314</td> </tr> <tr> <td>Objektive Ansprechrate (ORR)</td> <td>OR=5,48 95%- KI: [2,99;10,79]</td> <td>OR=4,00 95%- KI: [1,93;9,01]</td> <td>OR=10,15 95%- KI: [3,37;44,03]</td> <td>0,1910</td> </tr> <tr> <td>Krankheitskontrollrate (DCR)</td> <td>OR=2,64 95%- KI: [1,48;4,69]</td> <td>OR=2,46 95%- KI: [1,19;5,09]</td> <td>OR=2,82 95%- KI: [1,03;7,68]</td> <td>0,8238</td> </tr> <tr> <td>Biochemisches Ansprechen (CTN)</td> <td>OR=72,86 95%- KI: [26,22;303,2]</td> <td>OR=60,12 95%- KI: [17,56;378,0]</td> <td>OR=87,54 95%- KI: [17,68;1589]</td> <td>0,7646</td> </tr> <tr> <td>Biochemisches Ansprechen (CEA)</td> <td>OR=52,03 95%- KI: [15,95;320,3]</td> <td>OR=NC 95%- KI: NA</td> <td>OR=24,28 95%- KI: [6,89;154,5]</td> <td>NC</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sicherheits-Endpunkte</p>	Wirksamkeits-Endpunkte						Gesamte Studienpopulation (n=331)	Teilpopulationen				Progressiv und symptomatisch (n=186)	Nicht progressiv und symptomatisch (n=139)	p-Wert Interaktion	Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR=0,46 95%- KI: [0,31;0,69]	HR=0,47 95%- KI: [0,29;0,77]	HR=0,45 95%- KI: [0,22;0,93]	0,9617	Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP)	HR=0,61 95%- KI: [0,43;0,87]	HR=0,62 95%- KI: [0,39;0,99]	HR=0,57 95%- KI: [0,33;0,99]	0,8314	Objektive Ansprechrate (ORR)	OR=5,48 95%- KI: [2,99;10,79]	OR=4,00 95%- KI: [1,93;9,01]	OR=10,15 95%- KI: [3,37;44,03]	0,1910	Krankheitskontrollrate (DCR)	OR=2,64 95%- KI: [1,48;4,69]	OR=2,46 95%- KI: [1,19;5,09]	OR=2,82 95%- KI: [1,03;7,68]	0,8238	Biochemisches Ansprechen (CTN)	OR=72,86 95%- KI: [26,22;303,2]	OR=60,12 95%- KI: [17,56;378,0]	OR=87,54 95%- KI: [17,68;1589]	0,7646	Biochemisches Ansprechen (CEA)	OR=52,03 95%- KI: [15,95;320,3]	OR=NC 95%- KI: NA	OR=24,28 95%- KI: [6,89;154,5]	NC	
Wirksamkeits-Endpunkte																																														
	Gesamte Studienpopulation (n=331)	Teilpopulationen																																												
		Progressiv und symptomatisch (n=186)	Nicht progressiv und symptomatisch (n=139)	p-Wert Interaktion																																										
Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR=0,46 95%- KI: [0,31;0,69]	HR=0,47 95%- KI: [0,29;0,77]	HR=0,45 95%- KI: [0,22;0,93]	0,9617																																										
Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP)	HR=0,61 95%- KI: [0,43;0,87]	HR=0,62 95%- KI: [0,39;0,99]	HR=0,57 95%- KI: [0,33;0,99]	0,8314																																										
Objektive Ansprechrate (ORR)	OR=5,48 95%- KI: [2,99;10,79]	OR=4,00 95%- KI: [1,93;9,01]	OR=10,15 95%- KI: [3,37;44,03]	0,1910																																										
Krankheitskontrollrate (DCR)	OR=2,64 95%- KI: [1,48;4,69]	OR=2,46 95%- KI: [1,19;5,09]	OR=2,82 95%- KI: [1,03;7,68]	0,8238																																										
Biochemisches Ansprechen (CTN)	OR=72,86 95%- KI: [26,22;303,2]	OR=60,12 95%- KI: [17,56;378,0]	OR=87,54 95%- KI: [17,68;1589]	0,7646																																										
Biochemisches Ansprechen (CEA)	OR=52,03 95%- KI: [15,95;320,3]	OR=NC 95%- KI: NA	OR=24,28 95%- KI: [6,89;154,5]	NC																																										

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Gesamte Studienpopulation (n=330)	Teilpopulationen		
			Progressiv und symptomatisch (n=185)	Nicht progressiv und symptomatisch (n=139)	p-Wert Interaktion
	Jegliche UE	HR= 1,76 95% KI: [1,38; 2,25]	HR= 1,55 95% KI: [1,11; 2,14]	HR= 2,20 95% KI: [1,51; 3,20]	0,1495
	Vandetanib zuge-schriebene UE	HR= 2,95 95% KI: [2,30; 3,80]	HR= 3,07 95% KI: [2,19; 4,30]	HR= 3,13 95% KI: [2,12; 4,63]	0,7430
	UE vom CTCAE Grad 3 oder höher	HR= 2,14 95% KI: [1,52; 3,01]	HR= 2,27 95% KI: [1,47; 3,52]	HR= 2,00 95% KI: [1,14; 3,52]	0,6722
	Jegliche SUE (einschließlich Ereignisse mit Ausgang = Tod)	HR= 1,80 95% KI: [1,11; 2,91]	HR= 1,40 95% KI: [0,74; 2,63]	HR= 2,86 95% KI: [1,31; 6,25]	0,0790
	Jegliche SUE mit Ausgang = Tod	HR= 0,81 95% KI: [0,15; 4,55]	NC	NC	NC
	Jegliche UE, die zur Absetzung Vandetanibs führten	HR= 2,31 95% KI: [1,02; 5,20]	HR= 2,75 95% KI: [0,88; 8,60]	HR= 1,87 95% KI: [0,58; 6,02]	0,4317
	Alle anderen signifikanten UE	NC	NC	NC	NC
	QTc-bezogene UE	HR=2,44 95% KI: [1,22; 4,89]	HR= 3,33 95% KI: [1,30; 8,53]	HR= 1,62 95% KI: [0,57; 4,67]	0,1675
	Schwere Diarrhöen (SUE)	HR= NC 95% KI:	HR= NC 95% KI	HR= NC 95% KI	NC
	Hautreaktionen (Rash)	HR= 4,55 95% KI: [3,47; 5,98]	HR= 4,33 95% KI: [3,04; 6,18]	HR= 5,05 95% KI: [3,26; 7,83]	0,0573

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>NC=nicht berechenbar</p> <p>Die zusätzlichen Analysen bestätigen wiederum eine weitgehende Konsistenz der Ergebnisse in den beiden Teilpopulationen im Hinblick auf die Wirksamkeitsendpunkte. Wie im Dossier dargestellt finden sich für die Effektivitätseindpunkte keine relevanten Interaktionen. Für den Endpunkt ORR findet sich, wie bereits diskutiert, ein Hinweis auf eine quantitative Interaktion, wenn man den vom IQWiG angewandten Effektschätzer von 0,2 ansetzt. Bezüglich der Sicherheitsendpunkte „Jegliche unerwünschte Ereignisse“, „Jegliche schwere unerwünschte Ereignisse“ sowie „QTc-bezogene unerwünschte Ereignisse“ finden sich ebenfalls quantitative Interaktionen, die (mit der Ausnahme von QTc-bezogenen unerwünschten Ereignissen) eher auf ein eher besseres Sicherheitsprofil für die relevante Teilpopulation gegenüber den übrigen Patienten hinweisen.</p> <p>Es war für AstraZeneca nicht vorhersehbar, dass die bereits vorgelegten Interaktionstests vom IQWiG als nicht ausreichend angesehen werden würden. Mit den hier vorgelegten weiteren Analysen wurde daher erneut zur Übertragbarkeit der Effektivitätsergebnisse der Studienpopulation auf die genäherte Zielpopulation Stellung genommen. Für die sicherheitsrelevanten Endpunkte zeigt sich auch in den neuen Daten keine qualitative Interaktion, die durch zusätzliche Analysen gefundenen quantitativen Interaktionen weisen kein einheitliches Muster auf und sprechen – wenn überhaupt – eher für eine bessere Verträglichkeit von Vandetanib in der genäherten Zielpopulation. Die Nichtberücksichtigung von 139 Patienten hat jedoch einen erheblichen Einfluss auf die Schärfe</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Effektschätzer (95% Konfidenzintervalle) und stellt aus Sicht von AstraZeneca eine unzulässige Ignorierung vorhandener Evidenz dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: AstraZeneca vertritt daher die Auffassung, dass bei der Beurteilung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens die gesamte Studienpopulation zu berücksichtigen und der Zusatznutzen von Vandetanib in der „Zulassungspopulation“ als erheblich einzuschätzen ist.</p>	<p>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 vorliegenden 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.</p> <p>Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vandetanib-Arm und</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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 Vor-</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>teil 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 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.</p> <p>In Hinblick auf die Nebenwirkungen ergibt sich ein größerer Schaden durch Vandetanib, der eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens rechtfertigt.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Morbidität, der fehlenden bewertbaren Daten</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p>
S. 34, Z. 26ff	<p>Definition der genäherten Zielpopulation</p> <p>Position des IQWiG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Als progressiv galten Patienten mit Progression innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn (gemäß Angabe durch den Prüfarzt). <input type="checkbox"/> Für das Kriterium symptomatisch wurden typische MTC-Symptome zu Studienbeginn herangezogen: Diarrhoe, Hautrötung, Erschöpfung, Schmerzen, Atemwegssymptome, Übelkeit, Gewichtsverlust, Dysphagie oder Dysphonie zu Studienbeginn. <p>Die vom pU aufgeführten Kriterien insbesondere für einen progressiven Krankheitsverlauf sind ungenauer gefasst als die von der EMA im Verlauf des Zulassungsverfahrens definierten Kriterien:</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>□ Vorliegen von krankheitsbedingten Hauptsymptomen zu Studienbeginn (z.B. Tumorschmerzen [höchster Schmerz-Score > 4, Opioidgebrauch], Diarrhoen, Hautrötung).</i></p> <p><i>□ Anzeichen von progressiver Erkrankung / Progression zu Studienbeginn (z.B. [CEA]- und CTN- Werte, CEA- und CTN- Verdopplungszeit, Tumorgröße, Metastasen).“</i></p> <p><i>Anhand dieser Angaben ist zunächst unklar, ob die vom pU im Dossier herangezogene Teilpopulation derjenigen aus dem EPAR entspricht. Eine Begründung für diese Abweichungen in der Definition liefert der pU nicht. Weitere Ausführungen in Modul 4 belegen im Abgleich mit den Angaben im EPAR jedoch, dass der pU für die Nutzenbewertung die während des Zulassungsverfahrens identifizierte und als relevant erachtete Teilpopulation heranzieht. Insgesamt umfasst die relevante Teilpopulation 186 Patienten. Dies stimmt mit Angaben im EPAR zu Vandetanib überein [5].</i></p> <p>Position des pU:</p> <p>Es ist richtig, dass die EMA im EPAR ausgeführt hat, welche Merkmale auf den Progress eines MTC hinweisen können. Diese Hinweise wurden, wie vom IQWiG richtig festgestellt, im Verlauf des Zulassungsverfahrens verfasst. Da sie keine Cut-off Werte für die Bewertung einer biochemischen Progression (Höhe der CEA/CTN-Werte, Verdopplungszeiten von CEA/CTN) oder die Beurteilung in Bezug auf ein Tumorwachstum oder (neue) Metastasen geben, sind sie allerdings unpräzise und können lediglich als Hilfestellungen in der Bewer-</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tung einer Progression dienen.</p> <p>Für die post-hoc Analysen zur progressiven und symptomatischen Erkrankung im Rahmen des Zulassungsverfahrens einigten sich die EMA und der pU darauf, die Definition „Progression innerhalb der letzten 12 Monate“ heranzuziehen (Vgl. Modul 4) [3]. Diese Patientengruppe ließ sich aus den erhobenen Daten der Studie 58 nachträglich wie folgt identifizieren:</p> <p>Zum Zeitpunkt des Einschlusses von Patienten in die Studie wurden unter anderem folgende Daten erfasst: Zeitpunkt der Erstdiagnose, Tumorstadium (TNM), sowie der Zeitpunkt der letzten Progression. Die Beurteilung dieser Progression wurde vom Prüfarzt vorgenommen. Nach welchen Kriterien dieser Progress zu beurteilen sei, wurde im Prüfplan nicht vorgegeben. Daten zur Art der letzten Progression vor Studieneinschluss (Progress nach RECIST, biochemischer Progress) wurden nicht erhoben, dies schien zum Zeitpunkt des Entwurfs von Studie und Erhebungsbögen (2005/2006) nicht von besonderer Relevanz. Im Studienprotokoll wurden jedoch an verschiedenen Stellen Angaben zur Definition einer Tumorprogression gemäß RECIST sowie Angaben zu der Bewertung eines Biomarker-Progresses (Anstieg von CEA/CTN um 50%, nachweisbar über vier Wochen) gemacht. Insofern ist es richtig, dass die Teilpopulation derjenigen entspricht, auf die sich EMA und pU im Zulassungsverfahren geeinigt hatten (Progression innerhalb der letzten 12 Monate, gemessen am vom Prüfarzt angegebenen Datum für die letzte festgestellte Progression vor Baseline) und dass für die Beurteilung dieser letzten Progression vor Studieneinschluss keine spezifischen Vorgaben (Höhe der CEA/CTN-Werte, CEA/CTN-Verdopplungszeit, Ausmaß eines Tumorwachstums, Auftreten neuer</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Metastasen) im Studienprotokoll oder Erhebungsbogen gemacht wurden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: AstraZeneca sieht durch die gewählte Definition der „progressiven Erkrankung“ als durch den Prüfarzt dokumentierte Progression innerhalb der letzten 12 Monate vor Studieneinschluss keine spezifische Beeinflussung der Aussagekraft der vorgelegten Studienergebnisse.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Vandetanib nach § 35a SGB V.</p>
S. 44, Z. 22ff	<p>Ausschluss von Endpunkten aus der Nutzenbewertung Position des IQWiG: <i>„SUEs, die zum Tode führten: nicht eingeschlossen</i> <i>Dieser Endpunkt ist durch andere eingeschlossene Endpunkte, insbesondere das Gesamtüberleben, hinreichend berücksichtigt.“</i></p> <p>Position des pU: Die Berücksichtigung von schweren unerwünschten Ereignissen (SUE), die zum Tode führten, ist aus Sicht von AstraZeneca ein wichtiger Aspekt bei der Beurteilung des Sicherheitsprofils eines Arzneimittels. Das Gesamtüberleben</p>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist in der vorliegenden Indikation stark von einer Todesursache dominiert, nämlich den Folgen der Grunderkrankung MTC, und zudem noch durch das Studiendesign verzerrt. Würde ein Arzneimittel in einer derartigen Situation zu einer Zunahme von tödlichen SUE führen, aber keinen nachgewiesenen Effekt auf die Gesamtmortalität haben (da diese stark durch andere Todesursachen dominiert ist), so wäre dies als sehr relevantes, problematisches Ergebnis zu bewerten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: AstraZeneca ist daher der Auffassung, dass dieser Sicherheitsendpunkt in der Bewertung berücksichtigt werden sollte. Es fanden sich in der Studie 58 keine Hinweise, dass tödlich verlaufende SUE unter Vandetanib häufiger auftraten als unter Placebo.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Vandetanib nach § 35a SGB V.</p>

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
BPI-SF	Patientenberichtete Schmerzerfassung (Brief Pain Inventory – Short Form)
BSC	Best Supportive Care
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTN	Calcitonin
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DOR	Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of objective Response)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Bedeutung
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer)
NC	nicht berechenbar (not calculable)
OR	Odds Ratio (Quotenverhältnis)
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QTc	Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria for Solid Tumors
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	TNM-System zur Tumorstadienklassifizierung (TNM: T=Tumor; N=Nodes (Lymphknoten); M=Metastasen)
TWP	Zeit bis zur Schmerzprogression (Time to Worsening of Pain)
UE	Unerwünschtes Ereignis

Literaturverzeichnis

- [1] Fach- und Gebrauchsinformation Caprelsa® 100 mg/300 mg Filmtabletten [Online-Datenquelle]. 2013. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR - Product Information/human/002315/WC500123555.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002315/WC500123555.pdf).
- [2] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vandetanib: Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V - Auftrag A13-09. Köln: IQWiG-Berichte. 2013.
- [3] AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Vandetanib (Caprelsa®). Modul 4 A. 2013.
- [4] Kandil E, Gilson MM, Alabbas HH, Tufaro AP, Dackiw A, Tufano RP. Survival implications of cervical lymphadenectomy in patients with medullary thyroid cancer. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(4):1028-34. Epub 2010/11/04.
- [5] 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. The GETC Study Group. *Groupe d'etude des tumeurs a calcitonine. Clinical endocrinology*. 1998;48(3):265-73. Epub 1998/05/14.
- [6] 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):2134-42. Epub 2006/10/05.
- [7] AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Vandetanib (Caprelsa®). Modul 3 A. 2013.
- [8] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. 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. D4200C00058 Clinical Study Report: Protocol and protocol amendments. 2010.
- [9] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205-16. Epub 2000/02/03.
- [10] Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa). vfa-Beitrag zur G-BA Diskussionsrunde "Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel". Berlin: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.; 2010.
- [11] Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health and quality of life outcomes*. 2011;9:46. Epub 2011/06/22.
- [12] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Brustkrebs mit Metastasen: Wie Frauen auch mit einer schweren Erkrankung leben können. Köln: IQWiG Pressemitteilungen 2012. 2012.
- [13] Bundesverfassungsgericht (BVerfG): Leitsatz zum Beschluss des Ersten Senats vom 6. Dezember 2005 - 1 BvR 347/98 -, 1 BvR 347/98 2005.
- [14] LSG Baden-Württemberg: Möglichkeit der Inanspruchnahme einer Substanz ohne oder außerhalb ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung (off-label-use) zu

Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung - Bestehen eines Anspruchs auf Versorgung mit dem Medikament Herceptin - Behandlung von Patienten mit metastasierendem Mammakarzinom, L 5 KR 4180/05 ER-B 2005.

- [15] Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Food and Drug Administration (FDA). 2007:1-19.
- [16] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). METHODOLOGICAL CONSIDERATIONS FOR USING PROGRESSION-FREE SURVIVAL (PFS) AS PRIMARY ENDPOINT IN CONFIRMATORY TRIALS FOR REGISTRATION - APPENDIX 1 TO THE GUIDELINE ON THE EVALUATION OF ANTICANCER MEDICINAL PRODUCTS IN MAN. London: European Medicines Agency, 2008.
- [17] Di Leo A, Bleiberg H, Buyse M. Overall survival is not a realistic end point for clinical trials of new drugs in advanced solid tumors: a critical assessment based on recently reported phase III trials in colorectal and breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(10):2045-7. Epub 2003/05/14.
- [18] Gastineau T. FDA Guidance Document Focuses on Cancer Trial Endpoints. *Applied Clinical Trials Online* [Internet]. 2006 [Zugriffsdatum: 01.12.2011]. Verfügbar unter: <http://appliedclinicaltrialsonline.findpharma.com/appliedclinicaltrials/article/articleDetail.jsp?id=324334>.
- [19] Mayfield E. Progression-Free Survival: Patient Benefit or Lower Standard? *NCI Cancer Bulletin*. 2008.
- [20] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95. London: European Medicines Agency; 2012.
- [21] Luster M. Stellungnahme – Vandetanib. Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. In: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Hrsg. *Endokrinologie Informationen: Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012. S. 73-4.
- [22] Wörmann B, Schmoll H-J, Fassnacht M, Müller S, Spitzweg C. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V: Vandetanib. In: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Hrsg. *Berlin: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)*; 2012.
- [23] McCain jr. JA. The Ongoing Evolution of Endpoints in Oncology. *Managed Care* [Internet]. 2010 [Zugriffsdatum: 11.10.2011]; May, 2010(Supplement). Verfügbar unter: <http://www.nxtbook.com/nxtbooks/medimedia/oncologyendpoints/index.php?starticid=Cover1>.
- [24] Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21. Epub 2008/06/17.
- [25] Bureau of Metabolism Oncology and Reproductive Science (BMORS), Oncology Division. The use of progression-free survival as the efficacy endpoint for approval of targeted and chemotherapeutic agents for advanced cancer. *Health Canada, Issues Analysis Summary*. 2007.
- [26] Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009;20(3):460-4. Epub 2008/12/20.

- [27] Dy GK, Krook JE, Green EM, Sargent DJ, Delaunoy T, Morton RF, et al. Impact of complete response to chemotherapy on overall survival in advanced colorectal cancer: results from Intergroup N9741. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(23):3469-74. Epub 2007/08/10.
- [28] Li X, Liu S, Gu H, Wang D. Surrogate end points for survival in the target treatment of advanced non-small-cell lung cancer with gefitinib or erlotinib. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138(11):1963-9. Epub 2012/07/06.
- [29] Asahina H, Oizumi S, Inoue A, Kinoshita I, Ishida T, Fujita Y, et al. Phase II study of gefitinib readministration in patients with advanced non-small cell lung cancer and previous response to gefitinib. *Oncology*. 2010;79(5-6):423-9. Epub 2011/04/09.
- [30] Ciliberto D, Botta C, Correale P, Rossi M, Caraglia M, Tassone P, et al. Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer*. 2013;49:593-603. Epub 2012/09/20.
- [31] Tsao AS, Liu S, Lee JJ, Alden C, Blumenschein G, Herbst R, et al. Clinical Outcomes and Biomarker Profiles of Elderly Pretreated NSCLC Patients from the BATTLE Trial. *J Thorac Oncol*. 2012;7(11):1645-52. Epub 2012/10/13.
- [32] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. 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. D4200C00058 Clinical Study Report. 2010.
- [33] Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV), 2010.
- [34] Cleeland CS. The impact of pain on the patient with cancer. *Cancer*. 1984;54(11 Suppl):2635-41. Epub 1984/12/01.
- [35] Cleeland CS. Measurement of Pain by Subjective Report. In: Chapman CR, Loeser JD, Hrsg. *Issues in Pain Measurement*. New York: Raven Press; 1989. S. 391-403.
- [36] Li KK, Harris K, Hadi S, Chow E. What should be the optimal cut points for mild, moderate, and severe pain? *Journal of palliative medicine*. 2007;10(6):1338-46. Epub 2007/12/22.
- [37] Asami K, Koizumi T, Hirai K, Ameshima S, Tsukadaira A, Morozumi N, et al. Gefitinib as first-line treatment in elderly epidermal growth factor receptor-mutated patients with advanced lung adenocarcinoma: results of a Nagano Lung Cancer Research Group study. *Clin Lung Cancer*. 2011;12(6):387-92. Epub 2011/07/07.
- [38] Kobayashi M, Matsui K, Katakami N, Takeda K, Moriyama A, Iwamoto Y, et al. Phase II study of gefitinib as a first-line therapy in elderly patients with pulmonary adenocarcinoma: West Japan Thoracic Oncology Group Study 0402. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41(8):948-52. Epub 2011/07/01.
- [39] Lee SM, Khan I, Upadhyay S, Lewanski C, Falk S, Skales G, et al. First-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer unsuitable for chemotherapy (TOPICAL): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(11):1161-70. Epub 2012/10/20.
- [40] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. 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 - Consolidated post-hoc Analyses for benefit assessment pursuant to Section 35a of the German Social Code Book V (SGB V). Extended post-hoc Analyses D4200C00058. 2013.
- [41] Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Vandetanib. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012.
- [42] Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to Consider on Application with 1. Meta-Analyses; 2. One Pivotal Study. London: European Medicines Agency, 2001.
- [43] Assessment Report Caprelsa [Online-Datenquelle]. European Medicines Agency. 2011. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002315/WC500123603.pdf.
- [44] Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, Vasselli J, Haddad R. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2664-71. Epub 2010/04/08.
- [45] Wells SA, Jr., Gosnell JE, Gagel RF, Moley J, Pfister D, Sosa JA, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010;28(5):767-72. Epub 2010/01/13.
- [46] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vandetanib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A12-09. Köln: IQWiG-Berichte. 2012.
- [47] Buckley BM. Clinical trials of orphan medicines. *Lancet.* 2008;371(9629):2051-5. Epub 2008/06/17.
- [48] Kesselheim AS, Myers JA, Avorn J. Characteristics of clinical trials to support approval of orphan vs nonorphan drugs for cancer. *Jama.* 2011;305(22):2320-6. Epub 2011/06/07.
- [49] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aktualisierung einiger Abschnitte der Allgemeinen Methoden Version 4.0 sowie neue Abschnitte zur Erstellung der Allgemeinen Methoden Version 4.1. Entwurf vom 18.04.2013. In: IQWiG, Hrsg. Köln: IQWiG; 2013.
- [50] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Ticagrelor/Brilique®, Nr 96, A11-02, Version 1.0, 29.09.2011. In: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Hrsg. 2011.
- [51] Bokemeyer C, Honecker F, Albers P. Stellungnahme der Deutschen Krebsgesellschaft zum Bewertungsverfahren Abirateronacetat. In: Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Abirateronacetat. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2012. S. 203-10.
- [52] Deutscher Bundestag. Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG). Berlin 2010.
- [53] Wörmann B, Schaefer RM, Bokemeyer C, Honecker F. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V: Cabazitaxel. In: Deutsche

Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Hrsg. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO); 2012.

- [54] Bokemeyer C, Honecker F, Albers P. Stellungnahme der Deutschen Krebsgesellschaft zum Bewertungsverfahren Cabazitaxel. In: Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Cabazitaxel. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2012. S. 124-31.
- [55] Barnes J, Jacobsen E, Feng Y, Freedman A, Hochberg E, Lacasce A, et al. Everolimus in combination with rituximab induces complete responses in heavily pretreated diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2012. Epub 2012/11/13.
- [56] Jimenez B, Trigo JM, Pajares BI, Saez MI, Quero C, Navarro V, et al. Efficacy and safety of weekly paclitaxel combined with cetuximab in the treatment of pretreated recurrent/metastatic head and neck cancer patients. *Oral oncology*. 2013;49:182-5. Epub 2012/10/03.
- [57] Savvides P, Nagaiah G, Lavertu PN, Fu P, Wright JJ, Chapman R, et al. Phase II Trial of Sorafenib in Patients with Advanced Anaplastic Carcinoma of the Thyroid. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2013;23(5):600-4. Epub 2012/11/02.
- [58] Siegel DS, Martin T, Wang M, Vij R, Jakubowiak AJ, Lonial S, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(14):2817-25. Epub 2012/07/27.
- [59] Sheikh N, Chambers CR. Efficacy vs. effectiveness: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2012. Epub 2012/11/24.
- [60] Van Damme V, Govaerts E, Nackaerts K, Doods C, Wauters I, Vansteenkiste J. Clinical factors predictive of long-term survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2013;79:73-6. Epub 2012/10/23.
- [61] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 4.0 vom 23.09.2011. In: IQWiG, Hrsg. Köln: IQWiG; 2011.
- [62] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947-57. Epub 2009/08/21.
- [63] Mulders P, Hawkins R, Nathan P, de Jong I, Osanto S, Porfiri E, et al. Cediranib monotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma: results of a randomised phase II study. *Eur J Cancer*. 2012;48(4):527-37. Epub 2012/01/31.
- [64] Reichardt P, Blay JY, Gelderblom H, Schlemmer M, Demetri GD, Bui-Nguyen B, et al. Phase III study of nilotinib versus best supportive care with or without a TKI in patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to or intolerant of imatinib and sunitinib. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(7):1680-7. Epub 2012/02/24.
- [65] Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2385-94. Epub 2013/06/04.

5.2 Stellungnahme des Bundesverbands Schilddrüsenkrebs Ohne Schilddrüse leben e.V.

Datum	7.7.2013
Stellungnahme zu	Vandetanib/Caprelsa
Stellungnahme von	<i>Bundesverband Schilddrüsenkrebs Ohne Schilddrüse leben e.V.</i>

1. Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Obgleich wir auch im mündlichen Anhörungsverfahren Stellung nehmen können, möchten wir vorab eine schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung aus unserer Perspektive als Patienten abgeben.</p> <p>Ohne Wertung möchten wir feststellen: Es liegt in der Natur der Sache, dass ein pharmazeutisches Unternehmen (pU) nach positiven Effekten seines neuen Produkts sucht und diese darstellt. Dem hat der Gesetzgeber in Deutschland mit dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Eröffnung Februar 2005) und dem Gesetz zur frühen Nutzenbewertung (AMNOG) (am 1.1.2011 in Kraft getreten), ein Gegengewicht gegeben. In der Natur des IQWiG liegt es, Schwächen in der Nutzenbewertung durch das pU aufzuzeigen. Hieraus bekommt das IQWiG seine Existenzberechtigung. Das IQWiG überprüft nach anerkannten wissenschaftlichen, statistischen Methoden, die durch das pU vorgelegten Daten. Das IQWiG ist hier ein wichtiger Dienstleister. In die Berichte des IQWiG fließen jedoch nicht die konkrete Versorgungssituation und der konkrete Alltag von Patienten ein. Aus diesem Grund kann das IQWiG nur Vorschläge zur Nutzenbewertung machen. Die Entscheidung über den Nutzen fällt der G-BA. In diesen Entscheidungsprozess im G-BA sind wir als Patientenvertreter mit einbezogen, um eben die konkrete Versorgungssituation und die Alltagssituation von Patienten einzubringen, was durch die IQWiG-Berichte nicht erfolgen kann.</p> <p>Seltene Erkrankung und bisher keine Therapieoptionen</p> <p>In unserem Bundesverband Schilddrüsenkrebs – Ohne Schilddrüse leben e.V. tauschten wir uns das erste Mal über den Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Vandetanib im März 2006 aus. Für das fortgeschrittene medulläre, nicht operable Schilddrüsenkarzinom gab es damals keine Therapieoption. Wir freuten uns daher sehr, dass erstmals eine Studie zu einem Tyrosinkinase-Inhibitor auch in Deutschland stattfinden sollte, und so erstmals für diese Patientengruppe die Chance bestand, an ei-</p>	

1. Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ner solchen internationalen Studie teilnehmen zu können. Alle Vorläuferstudien fanden in den USA oder in unseren europäischen Nachbarländern statt.</p> <p>Die Studie begann dann in Deutschland im Dezember 2006 mit der Rekrutierung, wobei sie in Deutschland erst im Frühjahr 2007 begann. Die Studie zu Vandetanib ist die erste prospektive randomisierte Studie beim medullären Schilddrüsenkarzinom. Auch wenn aus heutiger Sicht, die Kriterien zur Aufnahme in die Studie zu weich erscheinen (progressiv oder symptomatisch vs. progressiv und symptomatisch), erschien einigen unter uns die Kriterien damals zu hart, da sie trotz steigendem Tumormarker (Calcitonin) und vorhandenen Metastasen nicht in die Studie aufgenommen werden konnten, weil in der Bildgebung kein Progress der Tumormasse nach RECIST nachweisbar war.</p> <p>Diese internationale Studie wurde in 31 Ländern an 73 Studienorten (Quelle: clinicaltrials.gov) durchgeführt. In die Studie wurden insgesamt 331 Patienten (progredient oder symptomatisch) aufgenommen. Nimmt man nur die Patienten, deren Tumor progredient war und die Symptome hatten, so sind es 186 Patienten. Dies sind dann im Durchschnitt gerade mal 2 bis 3 Patienten pro Studienstandort.</p> <p>In Deutschland wurde die Studie an den Unikliniken in Essen, Halle und Würzburg durchgeführt.</p> <p>Dies nur zur Verdeutlichung, wie sehr sich die Betroffenen wünschten, wenigstens an Studien teilnehmen zu können und dafür auch gerne weitere Strecken zurücklegten.</p> <p>Verblindung nahezu unmöglich</p> <p>Da Vandetanib wie die anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren zu den typischen Nebenwirkungen „Hand-Fuß-Syndrom“ führt, mag zwar die Studie doppel-verblindet angelegt sein, de facto dürften jedoch fast alle Ärzte und Patienten gewusst haben, ob die Patienten das Verum oder</p>	

1. Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>das Placebo bekommen haben (ca. 80%; Rückschluss, da bei 20,6 % die Vandetanib bekamen, eine Entblindung durchgeführt wurde).</p> <p>Eine doppel-verblindete Studie lässt sich unter diesen Bedingungen nicht nach Lehrbuch durchführen.</p> <p>Wir möchten daher zu bedenken geben, dass alle Patienten in der Studie von ihrer (nun) lebensbedrohlichen Erkrankung wussten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mehr als 90% von ihnen werden an diesem Krebs sterben - der ansteigende Tumormarker wurde durch Bildgebung bestätigt, dass <ul style="list-style-type: none"> o nicht chirurgisch entfernbare Metastasen vorliegen o die Metastasen ein Wachstum nach RECIST-Kriterien haben - und (für die durch die EMA zugelassene Gruppe) bereits Beschwerden durch die Metastasen vorhanden sind. - Der überwiegende Teil (ca. 80%) dürfte gewusst haben, ob sie Vandetanib oder Placebo bekamen. <p>Ferner war durch die Vorläuferstudien bekannt, dass es durch Vandetanib zu einem Stillstand des Wachstums der Tumormasse oder gar zu einer Reduzierung der Tumormasse kommen kann. Was mit den oben aufgeführten Punkten allein schon zu einer psychischen Stabilisierung und Wohlbefinden der Patienten beiträgt (Es handelt sich hier nicht mehr um einen harmlosen, beschwerdefreien Krebs, dessen lebensbedrohliche Entwicklung in Frage steht).</p> <p>Nun wird allgemein eingeräumt, dass durch den möglichen Wechsel aus dem Placebo-Arm in den Vandetanib-Arm die Studie methodische Schwächen hat.</p> <p>Wir möchten jedoch zu bedenken geben, dass die Betroffenen im Pla-</p>	

1. Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>cebo-Arm der Studie, die in den Vandetanib-Arm wechseln konnten (63%), im anderen Fall zu einem großen Teil Studienabbrecher geworden wären. Wieso soll man sich die Strapazen einer Studienkontrolle unterziehen, wenn man weiß, man bekommt nur ein Placebo, die Tumormasse wächst weiter und die Beschwerden werden mehr?</p> <p>Dass Vandetanib ganz konkret zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen kann, möchten wir durch einen Bericht eines Patienten verdeutlichen.</p> <p>Der Betroffene nahm zunächst 3 Monate das Placebo in der Studie und sein Gesundheitszustand verschlechterte sich in dieser Zeit massiv. Nach Entblindung bekam er Vandetanib und ein tastbarer Lymphknoten verkleinerte sich deutlich. Das gesamte Gesundheitsbefinden verbesserte sich, obgleich nun die bekannten Nebenwirkungen von Vandetanib auftraten. Zwei Jahre blieb dieser Zustand dann stabil, der Patient konnte in dieser Zeit wieder arbeiten, ein Haus bauen und seine Lebenspartnerin für den Falle seines Ablebens absichern. (Nach dem Vande-</p>	<p>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 Zensierung ausgegangen werden. Daher wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als hoch bewertet.</p> <p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) kann somit nicht als "Hinweis" eingestuft werden, sondern ist als "Anhaltspunkt" anzusehen.</p>

1. Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tanib nicht mehr wirkte, hatte er das Glück in die Phase-III-Studie zu Cabozantinib aufgenommen zu werden. Er war dort allerdings wieder im Placebo-Arm und verstarb dann bald.)</p> <p>Diese und andere Erfahrungen haben nach unserer Kenntnis das pU bewogen, schon vor Ende der Studie (voraussichtlich 2016) eine Zulassung zu beantragen.</p> <p>Von uns wird dieses Engagement des pU sehr begrüßt, da nach Beendigung der Rekrutierungsphase dieser Studie für Patienten in Deutschland diesen Patienten wieder keine Therapie zur Verfügung stand. Patienten mit fortgeschrittenen und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinom bekamen vor der EMA-Zulassung von Vandetanib daher andere Tyrosinkinase-Inhibitoren (z.B. Sorafenib) im Off-Label-Use, obgleich hier die Datenlage dünner und die Nebenwirkungen – nach unseren Erfahrungen – meist stärker als bei Vandetanib sind. Die weitere Forschung wird sich mit Fragen beschäftigen müssen, welcher TKI in Erst-Therapie verwendet wird, welcher bessere Wirkungen (Überleben) hat und wie dies im Verhältnis zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität steht.</p> <p>Nach unserer Erfahrung nimmt das Hand-Fuß-Syndrom bei Vandetanib in seiner Intensität nach ca. einem Jahr ab, manche Nebenwirkungen verschwinden sogar ganz.</p> <p>Geringe Power der Studie</p> <p>Die FDA hat eine Zulassung entsprechend der Studie ausgesprochen, allerdings mit der Maßgabe, dass in einer Studie untersucht wird, ob die</p>	<p>In Studie 58 wurden Daten zur Lebensqualität mit dem FACT-G, <i>Functional Assessment of Cancer Therapy General Scale</i>, 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.</p> <p>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.</p>

1. Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nebenwirkung von Vandetanib besser gemanagt werden können (NCT01298323). Diese Studie läuft an 33 Studienstandorten, rekrutiert jedoch keine Patienten mehr.</p> <p>Nach unserer Kenntnis, war ein Hintergrund für die eingeschränkte Zulassung der EMA von Vandetanib (symptomatisch und progredient) u.a., um einen zu frühen Einsatz in der Versorgung zu verhindern.</p> <p>Wir teilen diese Sorge, halten diesen Ansatz jedoch, um einen zu frühen Einsatz von Vandetanib in der Versorgung zu verhindern, für unzureichend und falsch.</p> <p>Durch diese Einschränkung der Zulassung der EMA ist die Anzahl der Studienteilnehmer weiter geschrumpft, so dass das pU einräumen muss, dass vielfach keine statische Auswertung möglich ist.</p>	<p>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 vorliegenden 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.</p> <p>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).</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist, der EMA weitere umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels Caprelsa® 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 Wirk-</p>

1. Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunkte für die Nutzenbewertung</p> <p>Vom IQWiG wurden eine ganze Reihe von Endpunkten, die vom pU angeführt werden, für die Nutzenbewertung ausgeschlossen, mit dem Hinweis diese seien nicht patientenrelevant.</p> <p>Wir teilen diesen Standpunkt nur teilweise und eingeschränkt. Natürlich reichen allein durch Bildgebung messbare Endpunkte wie progressionsfreie Überleben (PFS), objektive Ansprechrate, Krankheitskontrollrate (DCR) und Dauer des objektiven Ansprechens (DOR) nicht aus, um per se als patientenrelevante Endpunkte zu gelten. Hier ist es sicherlich wünschenswert, dass die Erfahrung von Patienten (und Ärzten), dass</p>	<p>samkeit 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

1. Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit diesen Endpunkten auch eine bessere Lebensqualität einhergeht, sich durch statistische Methoden bestätigen lässt. Das pU räumt ein, dass es beim Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität eine hohe Verzerrung gibt und dieser daher keine formale statistische Analyse liefert.</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt daher diese Punkte in der Nutzenbewertung überhaupt nicht (siehe Dossierbewertung des IQWiG, Seite 40). Aus unserer Sicht wäre es wünschenswert, dass das IQWiG diese Punkte würdigt, mit der bekannten methodischen Einschränkung.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>In Studie 58 wurden Daten zur Lebensqualität mit dem FACT-G, <i>Functional Assessment of Cancer Therapy General Scale</i>, 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 „Lebens-</p>

1. Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In diesem Zusammenhang ein anderes Fallbeispiel von einem Mitglied unseres Vereins.</p> <p>Bei der Patientin wurde 2000 das medulläre Schilddrüsenkarzinom sehr spät diagnostiziert, da bereits Lymph- und Lungenmetastasen vorhanden waren.</p> <p>Die Patientin war gegenüber Vandetanib sehr zurückhaltend, da sie die Nebenwirkungen fürchtete, die bei uns im Verein sehr offen diskutiert werden. Da sie jedoch mit extremen Durchfällen verursacht durch den Calcitonin produzierenden Tumor zu kämpfen hatte, konnte ihr Arzt sie davon überzeugen, mit der Therapie von Vandetanib vor ca. 3 Monaten zu beginnen.</p> <p>Die Therapie mit Vandetanib schlug wie bei den meisten, von denen wir Erfahrungsberichte haben, innerhalb weniger Tage an, da das Calcitonin deutlich gefallen ist. Nach 3 Monaten hat sie 6 Kilo zugenommen. Sie hat die bekannten Nebenwirkungen (Pickel im Gesicht und Nacken; Sonnenempfindlichkeit). Insgesamt ist sie glücklich, dass sie mit der Therapie mit Vandetanib begonnen hat. Sie ist Mitte 30 und voll berufstätig.</p> <p>Durch das IQWiG wurden eine ganze Reihe von direkten patientenrelevanten Endpunkten nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gewichtszunahme <p>Die Gewichtszunahme wurde durch das IQWiG nicht eingeschlossen, weil eine Gewichtsabnahme nicht erfasst wurde (IQWiG S.41). Es ist sicherlich bedauerlich, dass durch die Studie die Gewichtsabnahme nicht erfasst wurde. Für die Betroffenen ist eine Gewichtszunahme über einen bestimmten Zeitraum sehr wohl ein Gewinn an Lebensqualität. Eine Gewichtsabnahme</p>	<p>qualität“ ableiten.</p>

1. Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vom IQWiG auch nicht mit Einschränkung berücksichtigt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduzierung des Schmerzmittelgebrauchs <p>Auch eine vorübergehende Reduzierung des Schmerzmittelgebrauchs stellt eine Verbesserung der Lebensqualität dar. Das IQWiG berücksichtigt dies nicht, weil eine Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs nicht berücksichtigt wurde (S.43).</p> <p>Den völligen Ausschluss auch dieses patientenrelevanten Endpunkts durch das IQWiG halten wir für nicht gerechtfertigt.</p> <p>Zusammenfassend stimmen wir dem IQWiG zu, dass ein Zusatznutzen derzeit nur durch Ableitung von Hinweisen abzuleiten ist. Wir hätten uns gewünscht, dass das IQWiG aufgrund der oben dargelegten Schwierigkeiten, eine solche Studie durchzuführen, wenigstens einschränkend auch deskriptive Darstellungen eines Zusatznutzens berücksichtigten würde.</p> <p>In der Versorgungspraxis werden die meisten Patienten sehr schnell sehen, ob mit Beginn einer Behandlung mit Vandetanib eine Verbesserung der Lebensqualität eintritt, die nach unserer Erfahrung in der Regel auch mit einem Stillstand bzw. Rückgang der Tumormasse einhergeht, was zusätzlich zu einer Verbesserung der psychischen Lebensqualität führt, auch wenn noch nicht sicher ist, dass dies auch zu einer Verlängerung des Lebens führt. Bei strenger Überwachung bezüglich der Nebenwirkungen gehen wir davon aus, dass es für diese Patientengruppe (ohne Altersbegrenzung) Hinweise für einen deutlichen Nutzen</p>	<p>vor. Für diesen Endpunkt beobachtet man bei Betrachtung der nicht-zeitadjustierte 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 „Diarrhoe (SUE)“ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diesen Endpunkt ist ein größerer oder geringerer Schaden von Vandetanib + BSC nicht belegt.</p> <p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Vandetanib nach § 35a SGBV.</p>

1. Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bezüglich der Lebensqualität gibt (diese erfahren und erleben diese ja auch ganz konkret).</p> <p>Bei Patienten, bei denen es nicht innerhalb relativ kurzer Zeit zu einer konkreten Verbesserung der Lebensqualität kommt, sehen wir den Nutzenhinweis ähnlich fraglich wie das IQWiG.</p> <p>Verhinderung eines zu frühen Einsatzes von Vandetanib</p> <ul style="list-style-type: none"> Wir schlagen vor, dass Vandetanib nur in Konsultation mit Ärzten erfolgen darf, die wenigstens 20 Patienten mit dem medullären Schilddrüsenkarzinom behandeln, bzw. zur Zweit-Meinung sehen. Kontaktdaten zur Selbsthilfe müssen weitergegeben werden. Die Wichtigkeit des Erfahrungsaustausches, um mit dem Krebs leben zu lernen, muss dem Patienten verdeutlicht werden. <p>Dass die Tumormarker Calcitonin und CEA keine sehr guten Surrogatmarker sind, dürfte spätestens nach Lektüre des Dossiers des pU und des IQWiG-Berichts allgemein bekannt sein.</p> <p>Die Tumormarker Calcitonin und CEA haben dennoch eine wichtige Funktion für die Nachsorge und das psychische Befinden der Patienten.</p> <p>Bei der Frage, ob ein Patient nach initialer chirurgischer Entfernung der Schilddrüse als geheilt gelten kann, ist der Tumormarker von sehr großer Bedeutung für die Betroffenen. Und im anderen Falle bei der Frage, wann weitere bildgebende Verfahren</p>	<p>In Studie 58 wurden Daten zur Lebensqualität mit dem FACT-G, <i>Functional Assessment of Cancer Therapy General Scale</i>, 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.</p> <p>Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.</p> <p>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 <i>Rearranged during Transfection</i>-(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.</p> <p>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 Fachärz-</p>

1. Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>durchgeführt werden sollen (in Abhängigkeit der Verdoppelungsrate) (siehe Recommendation 1 (b) in [1] Schlumberger 2012) sind sie ebenfalls von großer Bedeutung.</p> <p>Patienten mit leicht ansteigenden Tumormarkern haben Aussicht noch relativ lange bei guter Lebensqualität zu leben, wenngleich immer die Gefahr besteht, dass sich der Tumor weiter entdifferenziert und es zu einem Progress kommt, und sie als nicht geheilte, auch mit hoher Wahrscheinlichkeit irgendwann – früher oder später – auch an diesem Krebs sterben werden.</p> <p>Dies ist eine enorme psychische Belastung. Für diese Gruppe von Betroffenen besteht die Notwendigkeit, dass sie lernen müssen, mit dem Krebs zu leben. Wir als Selbsthilfe sind hier eine wichtige Hilfe, indem wir Betroffene dieser sehr seltenen Erkrankung für den Erfahrungsaustausch zusammenbringen.</p>	<p>tin/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.</p> <p>Das durch den Zulassungsinhaber zur Verfügung gestellte Schulungsmaterial soll folgendes enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) und Packungsbeilage • Schulungsmaterial für Ärzte • Patientenpass (Wortlaut wie mit dem CHMP vereinbart) <p>Das Schulungsmaterial für Ärzte soll folgende Kernbotschaften enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vandetanib verlängert das QTc-Intervall und kann Torsade de pointes und plötzlichen Herztod auslösen • Vandetanib darf nicht bei Patienten angewendet werden: <ul style="list-style-type: none"> • 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 wer-

1. Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aufbau eines Patientenregisters</p> <p>Alle Patienten müssen in einem noch aufzubauenden Register gemeldet werden, in dem auch gesundheitsbezogene Daten zur Lebensqualität kontinuierlich erfasst werden.</p> <p>Wir fordern den G-BA auf, für Vandetanib einen Nutzen auszusprechen und bitten darum unsere oben aufgeführten Vorschläge für die Versorgung zu berücksichtigen.</p>	<p>den, nachdem das QTc-Intervall im EKG nachweislich wieder den gleichen Status wie vor der Behandlung erreicht hat und der Elektrolythaushalt ausgeglichen wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>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 Anhalts-</p>

1. Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>punkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. Schlumberger, M., et al., *2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer*. Eur Thyroid J, 2012. 1: p. 5-14.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	8. Juli 2013
Stellungnahme zu	Vandetanib (Absatz 5b)
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Im vergangenen Jahr hatte der pharmazeutische Unternehmer (pU) einen Antrag auf Nutzenbewertung von Vandetanib [Caprelsa®] bei Patienten mit fortgeschrittenem medullärem Schilddrüsenkarzinom gestellt. In der Festlegung des G-BA vom 6. September 2012 gilt der Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt, weil die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden waren.</p> <p>Wesentlicher Hintergrund dieser Entscheidung war das Dossier, in dem die Festlegung eines Zusatznutzens für <u>alle</u> Patienten mit fortgeschrittenem medullärem Schilddrüsenkarzinom beantragt wurde. Die Zulassung für Vandetanib beschränkt sich auf Patienten mit aggressivem und symptomatischem Verlauf. Diese Beschränkung entspricht auch den internationalen Leitlinien und der Meinung der deutschen Fachgesellschaften [1].</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat jetzt eine erneute Nutzenbewertung für Patienten mit aggressivem und symptomatischem Verlauf eines fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms beantragt. Er beantragt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens. Der IQWiG Bericht sieht für Patienten <65 Jahre einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, für Patienten ≥ 65 Jahre keinen Zusatznutzen.</p> <p>Vandetanib ist das erste hoch wirksame und zugelassene Medikament bei Patienten mit aggressivem und symptomatischem Verlauf eines fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms. Unsere Kritikpunkte sind:</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien entspricht dem Stand des Wissens. • Die Gesamt-Überlebenszeit ist wegen der hohen Zahl von Crossover-Patienten nicht zuverlässig beurteilbar. • Vandetanib führt zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,47) und einer Erhöhung der Ansprechrate. Die Unterschiede sind statistisch hoch signifikant und klinisch relevant. • Vandetanib führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Zeit bis zur Schmerzprogression. • Die Nebenwirkungen von Vandetanib sind relevant, beherrschbar und generell reversibel. <p>Die im IQWiG vorgeschlagene, getrennte Nutzenbewertung von Patienten <65 vs \geq 65 Jahre ist klinisch nicht sinnvoll und methodisch nicht nachvollziehbar.</p>	<p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten</p>
<p>2. Einleitung</p> <p>Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist ein seltener, von den C Zellen der Schilddrüsen ausgehender Tumor. MTC machen etwa 5% aller neu diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome aus. Bei einer geschätzten Zahl von 6.100 Neuerkrankten an Schilddrüsenkarzinom in Deutschland für das Jahr 2012 kann die Zahl von MTC Patienten auf 300-400 pro Jahr angesetzt werden [2]. Bei einem Viertel der Patienten besteht eine genetische Prädisposition im Rahmen eines hereditären, autosomal dominant vererbten Tumor-Syndroms.</p> <p>Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im lokal begrenzten Stadium besteht</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
<p>eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation. Der individuelle Krankheitsverlauf von MTC Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung ist sehr variabel. Chemotherapie ist wenig effektiv. Die Remissionsraten liegen unter 20% [3,4]. Die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit werden durch Chemotherapie nicht verlängert.</p>										
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die aktuellen Fortschritte in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem MTC basieren auf der Entdeckung molekularer Ursachen der Krankheitsentstehung. Die drei, mit der gehäuften Entstehung von MTC assoziierten, familiären Tumor-Syndrome werden durch Keimbahnmutationen im <i>RET</i> Gen verursacht. RET ist ein Rezeptormolekül, funktionell eine Tyrosinkinase. <i>RET</i> Mutationen werden auch bei etwa der Hälfte der Patienten mit sporadisch auftretenden MTC nachgewiesen, davon bei 85% der Patienten als <i>M918T</i> Mutation. Neben RET spielen andere Tyrosinasen eine wichtige Rolle in der Progression und der Metastasierung des medullären Schilddrüsenkarzinoms [5].</p> <p>Bisher liegen die Ergebnisse von zwei multizentrischen Phase III Studien zur Wirksamkeit von Tyrosinkinase-Inhibitoren vor. Sie sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 1: Erstlinientherapie bei Patienten mit aggressivem und symptomatischem Verlauf eines medullären Schilddrüsenkarzinoms</i></p> <table border="1" data-bbox="147 1337 1173 1378"> <thead> <tr> <th>Erstautor</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrol-</th> <th>Neue</th> <th>N¹</th> <th>Cross</th> <th>RR² (OR³)</th> <th>PFÜ⁴ (HR³)</th> <th>ÜLZ⁵</th> </tr> </thead> </table>	Erstautor	Patienten	Kontrol-	Neue	N ¹	Cross	RR ² (OR ³)	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵	
Erstautor	Patienten	Kontrol-	Neue	N ¹	Cross	RR ² (OR ³)	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵		

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
/ Jahr		le	Thera- pie		over im Kon- trol- larm			(HR ³)	
Wells, 2012 [6]	fortge- schritten	Placebo	Vande- tanib	331	58 %	13 vs 45 ⁸ p < 0,001	19,3vs30,5 0,46 ¹⁰ p < 0,001	0,89 n. s. 9	
Dossier zu Vande- tanib, 2013	fortge- schritten, aggressiv und symp- tomatisch	Placebo	Vande- tanib	186	63,3%	16,7vs 44,4 4,00 ¹⁰ p < 0,0001	16,0vs n.e. 0,47 ¹⁰ p < 0,0024	1,06 n. s. 9	
Schöff- ski, 2012 [7]	fortge- schritten, Progress in der Bildge- bung	Placebo	Cabo- zanti- nib	330	nicht zuge- lassen	0 vs 28 p < 0,0001	4,0 vs 11,2 0,28 p < 0,0001	n. s.	

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio, OR – Odds Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁷ Therapie: Cab – Cabozantinib, Van – Vandetanib; ⁸ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie**; ; ⁹ n.s. – nicht signifikant; ¹⁰ **Hazard Ratio bzw. Odds Ratio für Neue Therapie**;

Als erste Substanz wurde Vandetanib (Caprelsa®) in Europa zur Therapie des aggressiven und symptomatischen, fortgeschrittenen MTC zugelassen. Cabozantinib (Cometriq®) wurde im November 2012 von der FDA zugelassen.

Der Verlauf von Patienten mit fortgeschrittenem MTC ist interindividuell sehr unterschiedlich. Auch unter Berücksichtigung der potenziellen Nebenwirkun-

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gen medikamentöser Tumortherapie wird der Beginn einer systemischen Behandlung erst empfohlen bei</p> <ul style="list-style-type: none">- progredienter Erkrankung mit hoher Tumorlast und / oder- ausgeprägter Symptomatik. <p>Weitere Kriterien für einen Therapiebeginn können sein</p> <ul style="list-style-type: none">- große Tumorlast- drohende Komplikationen	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

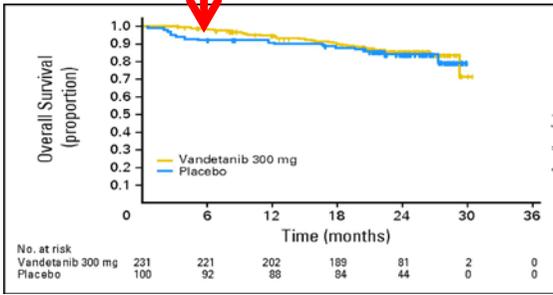
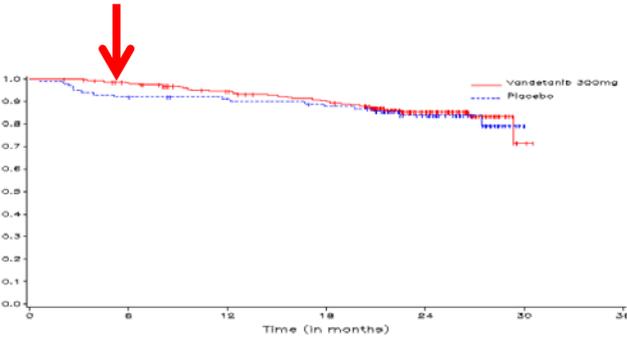
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Vandetanib</p> <p>4. 1. Patienten und Behandlung - Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland</p> <p>Die D4200C00058 Studie wurde in Australien, Europa (17 Länder), Nordamerika und Asien durchgeführt. Aus Deutschland wurden 28 Patienten eingeschlossen. Aus den Ein- und Ausschlusskriterien ergeben sich keine Hinweise auf eine für die Bewertung kritische Diskrepanz zwischen der berichteten Studienpopulation und der Population der in Deutschland potenziell mit Vandetanib zu behandelnden Patienten. Auch im Kontrollarm (Placebo + Best Supportive Care) ist keine Abweichung erkennbar.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Vandetanib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p>4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Standard war bisher Best Supportive Care bei Patienten mit aggressivem und symptomatischem Verlauf. Das entspricht der Festlegung des G-BA.</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>								
		<p>Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten, aber kein primär kuratives Behandlungsziel verfolgen.</p>								
	<p>4. 3. Qualität der Studie</p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Vandetanib beruht auf einer singulären, der D4200C00058 Studie. Diese war randomisiert (2:1), multizentrisch und Placebo-kontrolliert. Primärer Endpunkt war Progressionsfreies Überleben. Die Studie war darauf angelegt, einen HR <0,5 auf einem Signifikanzniveau von 5% zu entdecken. Soweit aus den Unterlagen erkennbar, ist die Studie korrekt durchgeführt. Es zeigt sich in den Studienarmen keine signifikante Heterogenität hinsichtlich der Patientencharakteristika.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Vandetanib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>								
	<p>4. 4. Patienten-relevante Endpunkte</p> <p>Die Patienten-relevanten Endpunkte sind in Tabelle 2 zusammengefasst:</p> <p><i>Tabelle 2: Patienten-relevante Endpunkte aus Sicht der Fachgesellschaft</i></p> <table border="1" data-bbox="264 1262 1473 1382"> <thead> <tr> <th>Relevante Endpunkte</th> <th>untersucht</th> <th>HR¹ oder OR²</th> <th>p Wert (KI³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Überleben</td> <td>X</td> <td>1,06</td> <td>n.s.</td> </tr> </tbody> </table>	Relevante Endpunkte	untersucht	HR ¹ oder OR ²	p Wert (KI ³)	Überleben	X	1,06	n.s.	
Relevante Endpunkte	untersucht	HR ¹ oder OR ²	p Wert (KI ³)							
Überleben	X	1,06	n.s.							

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Progressionsfreies Überleben	X	0,47 (HR) ⁴	0,0024	
	Ansprechrate	X	4,0 (OR)	<0,0001	
	Symptomatik (PRO) (Zeit bis zur Schmerzprogression)	X	0,62 (HR)	0,0446	
	Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3/4)	X	2,28 (OR) ⁵	1,05 – 4,96 (KI)	
	Lebensqualität	-	-	-	
	¹ HR - Hazard Ratio; ² OR – Odds Ratio; ³ KI - Konfidenzintervall; ⁴ Ergebnis zugunsten neuer Therapie; ⁵ Ergebnis zuungunsten Neuer Therapie;				
	4. 4. 1. Gesamt-Überlebenszeit Einen besonders hohen Wert für die Beurteilung des Nutzens einer neuen medikamentösen Therapie hat die Verlängerung der Überlebenszeit. In der D4200C00058 Studie war Crossover vorgesehen und wurde bei 63,3% der Patienten im Kontrollarm durchgeführt. Bei dieser hohen Zahl von Crossover-Patienten und der hohen Wirksamkeit des Medikamentes auch im Kontrollarm ist die Gesamt-Überlebenszeit als Endpunkt in diesem Verfahren der Nutzenbewertung nicht geeignet. Eine Analyse der Überlebenskurven aller Patienten aus der Publikation [6] legt nahe, dass				

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Patienten im Kontrollarm innerhalb der ersten 12 Monate eine erhöhte Sterblichkeit hatten. Der ähnliche Kurvenverlauf aus dem Dossier des pU bestätigt, dass dieser ungünstigere Verlauf auch bei den Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC besteht, siehe Abbildung 1.</p> <p>Abbildung 1: Gesamt-Überlebenszeit</p> <p>alle Patienten [6]</p>  <p>symptomatische Patienten [Dossier des pU]</p> 	<p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. 2. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit ist besonders dann ein wichtiger Parameter der Wirksamkeit eines Arzneimittels, wenn die Überlebenszeit nach der Krankheitsprogression mehr als 12 Monate beträgt und/oder die Überlebenszeit wegen Crossover nicht bewertbar ist. In der D4200C00058 Studie wurde die progressionsfreie Überlebenszeit durch Vandetanib statistisch signifikant verlängert. Der Median des progressionsfreien Überlebens wurde im Vandetanib-Arm noch nicht erreicht, beträgt also mehr als 12 Monate im Vergleich zur Kontrolle. Dieser Unterschied ist klinisch relevant.</p> <p>Die Feststellung des Krankheitsprogresses beruht auf den RECIST Kriterien. Diese Kriterien sind international anerkannt und validiert. Sie sind der bestmögliche Standard zur Feststellung des Krankheitsprogresses. Eine diesbezügliche Kritik im IQWiG Bericht ist nicht nachvollziehbar.</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		im vorliegenden Fall nicht direkt patientenrelevante Endpunkt PFS das Ergebnis zum Zusatznutzen, das sich hierdurch allerdings nicht ändert.
	<p>4. 4. 3. Ansprechrate</p> <p>Die Ansprechrate nach RECIST Kriterien war unter Vandetanib signifikant höher als in der Vergleichstherapie (16,7 vs 44,4%). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant.</p>	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.
	<p>4. 4. 4. Symptomatik</p> <p>Als Parameter der klinischen Symptomatik im Sinne der Dokumentation eines Patient-Reported-Outcome wurde die Zeit bis zur Schmerzprogression gewählt. Aus Patientensicht ist dieser Parameter ein sehr relevanter Endpunkt, allerdings nur eines der vielfältigen Symptome von Patienten mit fortgeschrittenem medullärem Schilddrüsenkarzinom. Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen ist statistisch signifikant und klinisch hoch relevant (3,4 vs 11,1 Monate).</p>	In Studie 58 wurde der Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression (<i>Time to Worsening of Pain</i> , TWP)“ als kombinierter Endpunkt, abgeleitet aus der Bewertung für den stärksten Schmerz basierend auf dem validierten Schmerzfragebogen BPI-SF (<i>Brief Pain Inventory-Short Form</i>) sowie

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die vom IQWiG eingesetzten Methoden zur Berechnung von Heterogenität ergaben bei der Symptomatik unterschiedliche Effekte für Patienten <65 vs \geq 65 Jahre. Da die Gruppe der über 65Jährigen im Placebo-Arm aus 12 Patienten besteht, halten wir eine Berechnung auf der Basis dieser Subgruppenbildung für nicht sinnvoll.</p>	<p>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).</p> <p>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 pharma-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zeitische 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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ist patientenrelevant. Für das Merkmal Alter zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation (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 (≥ 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.</p> <p>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 Krankheitssymp-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		toms erreicht wird. Es handelt sich dabei um keine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Deshalb ist eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.
	<p>4. 4. 5. Nebenwirkungen</p> <p>Leider sind dem Dossier des pU nur Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 in der Gesamtgruppe der Studienpatienten, nicht aber zu den Patienten mit aggressivem und symptomatischem Verlauf zu entnehmen. Nebenwirkungen aller CTCAE Grade, die bei mehr als 5% der mit Vandetanib behandelten Patienten und signifikant häufiger im Therapie- als im Placebo-Arm auftraten, waren Diarrhoe (+30,4%), Hautausschlag (+35,6%), Hypertonie (+22,5%) und Cephalgie (+16,0%). Eine spezifische Nebenwirkung ist die Verlängerung der QTc-Zeit im EKG (+14,2%). Bei 2 Patienten (1,6%) erreichte sie CTCAE Grad 3/4.</p> <p>Die Therapie dieser Nebenwirkungen ist symptomatisch. EKG Überwachung und kritische Beachtung der Komedikation gehört zum Standard der Überwachung von Vandetanib-Patienten.</p> <p>In einer klinisch orientierten Bewertung sind die Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> - relevant - behandelbar 	<p>Den positiven Effekten von Vandetanib stehen unerwünschte Ereignisse (UE) gegenüber.</p> <p>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 Stellungnahmeverfahren 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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - generell reversibel. 	<p>Inzidenzdichten eingereicht. Das Inzidenzdichteverhältnis (IDR, Incidence Density Ratio) ist das Verhältnis der Anzahl an Patienten, die pro 1000 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 „Diarrhoen“, operationalisiert aufgrund bevorzugter Bezeichnung (<i>Preferred Term</i>, PT), lagen keine Angaben zur Überlebenszeitanalyse vor, sodass für diese beiden Endpunkte die IDR-Berechnungen berücksichtigt wurden.</p> <p>Auch die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers dargestellten, über naive Proportionen geschätzten, relativen Risi-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ken (RR) für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind als hoch verzerrt zu betrachten. Sie werden jedoch in dem vorliegenden Fall mitberücksichtigt.</p> <p><i>Gesamtrate UE</i></p> <p>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.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p> <p>Der Vergleich der zeitadjustierten Ergeb-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>nisse 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.</p> <p><i>Schwere UE</i></p> <p>Im Vandetanib-Arm zeigt die zeitadjustierte Auswertung für den Endpunkt „Schwere</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)⁴ gegenüber dem Kontrollarm ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Vandetanib + BSC. Für diesen Endpunkt beobachtet man bei Betrachtung der nicht-zeitadjustierte 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.</p> <p><i>Therapieabbrüche aufgrund UE</i></p> <p>Im Vandetanib-Arm zeigt die zeitadjustierte Auswertung für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund UE“ gegenüber dem Kontrollarm kein statistisch signifikantes</p>

⁴ Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) -Schweregrad von 3 oder höher

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Ergebnis zwischen den Behandlungsgruppen. Für diesen Endpunkt liegt auch bei Betrachtung der nicht-zeitadjustierte 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; 51,92]). Für diesen Endpunkt ist ein größerer oder geringerer Schaden von Vandetanib + BSC nicht belegt.</p> <p><i>Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse</i></p> <p>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,</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>RR und KI nicht berechnet). Für diesen Endpunkt ist ein größerer Schaden von Vandetanib + BSC belegt.</p> <p>Für den Endpunkt „Diarrhoe“ lagen keine zeitadjustierten Auswertungen vor. Für diesen Endpunkt beobachtet man bei Betrachtung der nicht-zeitadjustierte 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 „Diarrhoe (SUE)“ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für diesen Endpunkt ist ein größerer oder geringerer Schaden von Vandetanib + BSC nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für den Endpunkt „QTc-Verlängerung“ zeigte die zeitadjustierte Auswertung ein statistisch signifikantes Ergebnis zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Vandetanib + BSC. Für diesen Endpunkt beobachtet man bei Betrachtung der nicht-zeitadjustierte Auswertung (RR) deutliche 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 ≥ 3)“ beobachtet man bei Betrachtung der nicht-zeitadjustierte 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 ≥ 3)“ zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, allerdings ist dieses Ergebnis sehr unpräzise KI [0,4; 115,83]. Für</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>diesen Endpunkt wird daher ein größerer Schaden von Vandetanib + BSC mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen. Die QTc-bedingten unerwünschten Ereignisse wurden zudem von der EMA im Risk-Management-Plan für Vandetanib mitaufgenommen.</p> <p>In Hinblick auf die Nebenwirkungen ergibt sich damit ein größerer Schaden durch Vandetanib, der eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens rechtfertigt.</p>
	<p>4. 4. 6. Lebensqualität</p> <p>Daten im Sinne eines Patient-Reported Outcome (PRO) wurden bei der Symptom-Analyse zur Schmerzprogression erfasst. Daten zur allgemeinen Lebensqualität wurden mittels des FACT-G Fragebogens erhoben. Hierzu liegt im Dossier des pU nur eine exploratorische Analyse vor. Sie zeigt einen stabilen Verlauf der Lebensqualität (Tabelle 4-111).</p>	<p>In Studie 58 wurden Daten zur Lebensqualität mit dem FACT-G, <i>Functional Assessment of Cancer Therapy General Scale</i>, 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.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 5. Patientenzahl und Therapiedauer</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzten Patientenzahlen sind nachvollziehbar. Eine exakte Angabe der Behandlungsdauer ist nicht möglich, da der Median des progressionsfreien Überlebens in der bisherigen Auswertung nicht erreicht wurde. Bei Patienten ohne Krankheitsprogression unter Therapie mit Vandetanib ist von einer Dauertherapie auszugehen.</p>	<p>Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. DGHO Stellungnahme Vandetanib, 2012.
<http://www.dgho.de/informationen/nachrichten/Vandetanib%20IQWIG%20Bericht%20DGH0.pdf>
 2. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2005 - 2006, Häufigkeiten und Trends: Schilddrüse, 8. Auflage; 100 – 103, 2012.
 3. Roman S, Lin R, Sosa JA: Prognosis of medullary thyroid cancer. Cancer 107:34-42, 2006. DOI 10.1002/cncr.22244
 4. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H et al.: 2012 Thyroid Association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. Eur Thyroid J 1:5-14, 2012. DOI: 10.1159/000336977
 5. Almeida MQ, Hoff AO: Recent advances in the molecular pathogenesis and targeted therapies of medullary thyroid cancer. Curr Opin Oncol 24:229-234, 2012. DOI:10.1097/CCO.0b013e328351c71a
 6. Wells Jr SA, Robinson BG, Gagel RF et al.: Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol 30:134-141, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5040
- Schoeffski P, Elisei R, Müller S et al.: An international, double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial (EXAM) of cabozantinib (XL184) in medullary thyroid carcinoma (MTC) patients (pts) with documented RECIST progression at baseline. ASCO Abstract, J Clin Oncol 30, Suppl: abstr 5508, 2012.
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=94113

5.3 Stellungnahme der medac gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	19.Juni.2013
Stellungnahme zu	Vandetanib/Caprelsa
Stellungnahme von	medac gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Christoph Erdmann, Dr. Isabell Fischer-Kilbienski

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ist die Vergleichstherapie mit Best Supportive Care in der Behandlung des aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung angemessen?</p>	<p>Zu 1. Für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms sind keine Wirkstoffe zugelassen.</p> <p>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.</p> <p>zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse vor.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Dr. Christoph Erdmann, Dr. Isabell Fischer-Kilbienski

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Schmoll et al. [1] beschreiben, dass der Versuch einer systemischen Chemotherapie in der Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei deutlicher Progression und der Gefahr, dass die Metastrierung symptomatisch wird, gerechtfertigt ist.

Dabei sollten Patienten mit disseminierter Erkrankung, höherem Alter, schlechterem Allgemeinzustand eine Doxorubicin Monotherapie erhalten. Besonders bei jungen Patienten in guten Allgemeinzustand und dringenden Therapiewunsch sollte eine Doxorubicin/Cisplatin-haltige Therapie gewählt werden.

Carr et al [2] beschreiben die Wirksamkeit eines Multityrosinkinase Inhibitors (Sunitinib) in der Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) betrug 12,8 Monate (95% CI, 8,9 Monate bis zum damaligen Zeitpunkt noch nicht erreicht) und eine Tumorkontrollrate von 77% wurde erreicht.

Lam et al. [3] überprüfte die Wirksamkeit eines Tyrosinkinase Inhibitors (Sorafenib) in der Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms. In dieser Untersuchung wurde ein medianes progressionsfreies Überleben von 17,9 Monaten bestimmt.

Auch wird im Dossier [4] des Herstellers im Modul 3, Seite 18 beschrieben, dass eine Vielzahl der weltweit zur Verfügung stehenden zytotoxischen Agenzien, die zur Chemotherapie von unterschiedlichsten Krebserkrankungen eingesetzt werden, sind auch zur Behandlung von MTC in verschiedenen Kombinationen in klinischen Untersuchungen erprobt wurden. Dabei konnten Ansprechraten von bis zu 27% erzielt werden.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] Schmoll H.-J, Höffken K., K. Posinger in "Kompendium Internistische Onkologie-Standards in Diagnostik und Therapie Teil 2, Therapiekonzepte maligner Tumoren" umab in Patients with Metastatic Melanoma. 4. Auflage 2006, 4080-4089

[2] Laurie L. Carr, David A. Mankoff, Bernardo H. Goulart, Keith D. Eaton, Peter T. Capell, Elizabeth M. Kell, Julie E. Bauman, and Renato G. Martins: Phase II Study of Daily Sunitinib in FDG-PET Positive, Iodine Refractory, Differentiated Thyroid Cancer and Metastatic

Medullary Carcinoma of Thyroid with Functional Imaging in Correlation Clin Cancer Res. 2010 November 1; 16(21): 5260–5268. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-0994.

[3] Elaine T. Lam, Matthew D. Ringel, Richard T. Kloos, Thomas W. Prior, Michael V. Knopp, Jiachao Liang, Steffen Sammet, Nathan C. Hall, Paul E. Wakely Jr, Vasyl V. Vasko, Motoyasu Saji, Pamela J. Snyder, Lai Wei, Daria Arbogast, Minden Collamore, John J. Wright, Jeffrey F. Moley, Miguel A. Villalona-Calero, and Manisha H. Shah: Phase II Clinical Trial of Sorafenib in Metastatic Medullary

Thyroid Cancer in J Clin Oncol 28:2323-2330, 2010

[4] Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3a
Vandetanib (Caprelsa®) Astra Zeneca

Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Stand: 07.03.2012), Seite 18 ff

5.4 Stellungnahme der Sektion Schilddrüse der Dt. Ges. f. Endokrinologie

Datum	<< 08.Juli.2013 >>
Stellungnahme zu	<< <i>Vandetanib</i> /Caprelsa >>
Stellungnahme von	<< Sektion Schilddrüse der Dt. Ges. f. Endokrinologie >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sektion Schilddrüse der Dt. Ges. f. Endokrinologie; Sprecher Prof. Dr. Markus Luster, Marburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In Deutschland ist Vandetanib (Caprelsa®) seit Februar 2012 für Patientinnen und Patienten mit medullärem Schilddrüsenkrebs (MTC) zur Behandlung zugelassen. Das Medikament ist nach der Fachinformation indiziert zur Therapie des aggressiven und symptomatischen MTC bei Patienten mit nicht resektabler lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat in seiner jüngsten Stellungnahme Folgendes festgestellt:</p> <p><i>„Auf der Grundlage der verfügbaren bzw. verwertbaren Ergebnisse verbleibt für die Gruppe der Patienten mit einem Alter von unter 65 Jahre in der Gesamtschau auf Endpunktebene ein positiver Effekt. Dieser besteht in einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für einen Endpunkt in der Kategorie nicht schwerwiegender / nicht schwerer Symptome (Zeit bis zur Schmerzprogression). Für Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, ist ein Zusatznutzen auf Endpunktebene nicht belegt. Bei der Betrachtung der Subgruppen ist jedoch zu beachten, dass aufgrund fehlender verwertbarer Daten zu Subgruppenanalysen nicht überprüft werden kann, ob eventuelle Effektunterschiede über</i></p>	

Stellungnehmer: Sektion Schilddrüse der Dt. Ges. f. Endokrinologie; Sprecher Prof. Dr. Markus Luster, Marburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>mehrere Endpunkte, insbesondere auch in Hinblick auf Nebenwirkungen, konsistent sind. Für die Endpunkte auf Schadensseite liegen bis auf wenige Ausnahmen keine adäquaten Auswertungen vor. Daher lässt sich zum Schaden keine abschließende Aussage treffen. Auch ein größerer Schaden von Vandetanib lässt sich nicht ausschließen. Aufgrund der großen Unsicherheit auf der Schadensseite ist auch nicht ausgeschlossen, dass negative Effekte die positiven Effekte aufwiegen.</i></p> <p>Die beschriebenen Unsicherheiten führen dazu, dass in der Gesamtschau ein Zusatznutzen von Vandetanib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in der Behandlung des aggressiven und symptomatischen MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung nicht belegt ist.“</p> <p>Erneut stehen bei dieser Bewertung in erster Linie formale Aspekte im Vordergrund; die vom Hersteller in einem Dossier vorgelegten Daten, die nun auch die Auswertung eines Subkollektivs mit symptomatischen und progressivem medullären Schilddrüsenkarzinom enthalten, werden zum größten Teil als verzerrt bezeichnet, hauptsächlich durch die Möglichkeit der Open-Label-Behandlung. Als „Nutzenendpunkte“ wurden</p>	

Stellungnehmer: Sektion Schilddrüse der Dt. Ges. f. Endokrinologie; Sprecher Prof. Dr. Markus Luster, Marburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>das progressionsfreie Überleben, die objektive Ansprechrate, die Krankheitskontrollrate, die Dauer des objektiven Ansprechens und eine evtl. Gewichtszunahme nicht eingeschlossen. Als einziger valider Endpunkt wurde das Gesamtüberleben herangezogen.</p> <p>Wir stimmen der herausragenden Bedeutung des Gesamtüberlebens als wichtigstem Endpunkt in Phase III-Studien bei onkologischen Therapien im Allgemeinen zu. Es sollte jedoch in der Gesamtschau berücksichtigt werden, dass es sich beim MTC um eine Tumorentität handelt, die zum einen sehr selten ist und zum anderen einen sehr variablen spontanen Verlauf zeigt. Die in Rede stehende (Zulassungs-)Studie stellt die größte dar, die in einem entsprechenden Kollektiv durchgeführt wurde und belegt die Wirksamkeit des Medikamentes. Die Datenlage für andere Medikamente der gleichen Stoffgruppe (Tyrosinkinasehemmer) beschränkt sich derzeit auf Phase II-Studien, die „konventionelle“ Chemotherapie gilt als weitgehend unwirksam. Somit gibt es kein anderes verfügbares systemisches Therapeutikum mit entsprechender Zulassung.</p> <p>Von Seiten der mit Betreuung non MTC-Patienten beschäftigten Ärzte ist der objektive Bedarf für eine entsprechende Behandlungsmöglichkeit („unmet medical need“) unbestritten.</p>	

Stellungnehmer: Sektion Schilddrüse der Dt. Ges. f. Endokrinologie; Sprecher Prof. Dr. Markus Luster, Marburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu Recht hat die europäische Zulassungsbehörde, European Medicines Agency (EMA), bei der Anwendung von „Targeted Therapies“ auf die Notwendigkeit einer positiven Nutzen-Risiko-Balance hingewiesen. Hauptproblem in der Einschätzung der der Krankheitsaktivität ist hierbei die eindeutige Definition der verwendeten Termini („aggressiv“ bzw. „progressiv und symptomatisch“). Die Betrachtung der Tumorgroße nach „RECIST“-Kriterien, der zeitliche Verlauf der Tumormarker-Spiegel (Calcitonin, CEA), klinische Aspekte, ggf. Befunde der funktionellen Bildgebung zur Prognoseabschätzung werden allein oder in Kombination z.T. heftig diskutiert, letztendlich sind wenige dieser Parameter ausreichend validiert, insbesondere bei einer derart seltenen Tumorentität. Wie andere Tyrosinkinasehemmer ist auch Vandetanib nicht für alle Patienten mit aggressivem medullären Schilddrüsenkarzinom gleichermaßen geeignet, nicht bei allen Patienten ist eine Wirksamkeit bzw. Verträglichkeit gegeben.</p> <p>Unumstritten ist hingegen die zentrale Rolle der "best supportive care" als wichtiger Baustein im Patientenmanagement zur Gewährleistung</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Sektion Schilddrüse der Dt. Ges. f. Endokrinologie; Sprecher Prof. Dr. Markus Luster, Marburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer bestmöglichen Lebensqualität.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung durch den G-BA möchten wir, auch unter Berücksichtigung der aktuellen ETA (European Thyroid Association)-Leitlinien empfehlen, den Wirkstoff unter Auflagen, nicht zuletzt unter Hinzuziehung des Sachverständes der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, zur Kostenerstattung für alle Altersgruppen zuzulassen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Vandetanib nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.5 Stellungnahme der Selbsthilfegruppe C-Zell Karzinom e.V.

Datum	05.Juli 2013
Stellungnahme zu	Vandentanib/Caprelsa
Stellungnahme von	Selbsthilfegruppe C-Zell Karzinom e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>zur Nutzenbewertung von Vandetanib möchten wir als Selbsthilfegruppe von Patienten mit medullären Schilddrüsenkarzinom wie folgt Stellung nehmen:</p> <p>Tumor-Progressionshemmung ist für uns sehr relevant</p> <p>Nachweislich reduzieren sich durch die Therapie sowohl die Tumormasse - und das ist das wichtigste- als auch die Tumormarker Calcitonin und CEA. Dadurch gewinnen wir wertvolle Zeit, denn die Zunahme des progressionsfreien Überlebens ist ein direkter und sehr relevanter Nutzen der Therapie. Ebenso wie die Verzögerung von Schmerzen. Beide Effekte konnten in der Zulassungsstudie mit Vandetanib erzielt werden. Mit einfachen Worten ausgedrückt, gewinnen wir Lebenszeit in der das Wachstum gestoppt und sogar rückläufig ist und somit verschieben sich auch Schmerzen weiter nach hinten. Dies führt verständlicher Weise dazu, dass wir uns besser fühlen und so etwas wie Lebensfreude zurückkehrt. In vielen Fällen verbessert sich auch die Lebensqualität. Hier ein Zitat einer Patientin:</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„ich nehme Caprelsa jetzt seit April und mir geht es sehr gut damit. Der Durchfall ist weg und das ist für mich das allertollste! Das hätte ich niemals gedacht, weil es selbst mit Loperamid zuletzt immer schlimmer wurde. Ich sehe erst jetzt wie belastend das für mich war. Inzwischen habe ich 6 Kilo zugenommen und fühle mich viel fitter. EKG und Blutwerte sind auch gut. Außerdem ist seit der Bronchoskopie das ständige Hüsteln weg. Auch das fällt mir erst so richtig auf, nachdem es weg ist. Meine Haut hat sich gebessert, nachdem ich andere Cremes benutze. Die Sonnenempfindlichkeit ist extrem, aber damit kann ich umgehen.“</p> <p>Für mich unverständlich, dass IQWiG keinen Nutzen in Vandetanib erkennt. Einzig der Parameter „Zeit bis zur Schmerzprogression“ wurde als patientenrelevant anerkannt, aber auch nur bei den unter 65jährigen.</p> <p>Die Begrenzung auf die unter 65jährigen ist aus den Unterlagen und den Studien nicht ableitbar und somit diskriminierend.</p>	<p>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.</p> <p>In Studie 58 wurde der Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression (<i>Time to Worsening of Pain</i>, TWP)“ als kombinierter Endpunkt, abgeleitet aus der Bewertung für den stärksten Schmerz basierend auf dem validierten Schmerzfragebogen BPI-SF (<i>Brief Pain Inventory-Short Form</i>) sowie der Angabe des Patienten über die Anwendung von Opioidanalgetika, erhoben.</p> <p>Für das Merkmal Alter zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation (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 (≥ 65 Jahre) war das Ergebnis nicht statistisch signifikant. Ein altersspezifischer Unterschied erscheint aber vor dem Hintergrund der bisherigen Erfahrungen in der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass Vandetanib das einzigste Medikament für Patienten mit MTC ist</p> <p>Denn Vandetanib ist die erste und bisher einzige verfügbare wirksame Therapie für uns Patienten mit einem fortgeschrittenen C-Zell-Karzinom.</p> <p>In der Zulassungsstudie wurde Vandetanib mit Placebo - also faktisch mit gar keiner Tumortherapie- verglichen, beide Gruppen erhielten zusätzlich lediglich die bei Tumorerkrankungen übliche supportive Begleitbehandlung („best supportive care“). Das IQWiG tut unserer Meinung nach so, als gäbe es ausser Vandetanib eine echte weitere Therapieoption („Vergleichstherapie“) Das ist aus unserer Sicht täuschend und nicht zutreffend, es gibt für uns Patienten mit</p>	<p>Behandlung der Patienten mit MTC biologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründet. Deshalb wird die Bewertung des Endpunktes TWP nicht nach Altersgruppen getrennt vorgenommen.</p> <p>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 Krankheits-symptoms erreicht wird. Es handelt sich dabei um keine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Deshalb ist eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>progredientem metastasierendem medullärem Schilddrüsenkarzinom keine andere wirksame Therapie.</p> <p>Unser Appell: Patientenwohl bei dieser seltenen Erkrankung</p> <p>Das C-Zell Karzinom ist eine sehr seltene und spezielle Tumorerkrankung, die auch oft von den Eltern an ihre Kinder vererbt wird. Die Anzahl der betroffenen Patienten ist verglichen mit anderen ähnlich „teuren“ Tumorerkrankungen verschwindend gering (weniger als 100 neue medikamentöse Tumorbehandlungen pro Jahr in ganz Deutschland.</p> <p>Das schlimmste was uns, als Betroffene, passieren kann, ist, wenn Vandetanib vom Markt genommen werden würde, denn wir haben KEINE Alternative dazu.</p> <p>Mit freundlichen Grüßen</p> <p>Michael Dixon</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

6.1 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	08.07.2013
Stellungnahme zu	Vandetanib (Caprelsa®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Ch.-Markos Dintsios

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung:</p> <p>Am 17. Juni 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Vandetanib (Caprelsa®) von AstraZeneca GmbH zur Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung veröffentlicht. Die erneute Bewertung von Vandetanib erfolgte im Vergleich zu „best supportive care“ (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Zusammenfassend kommt das IQWiG zum Ergebnis, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist.</p> <p>Die erneute Bewertung von Vandetanib erfolgte auf Basis des §35a (5b) SGB V, laut welchem nach einem bis zum 31. Dezember 2012 veröffentlichten Beschluss zum Zusatznutzen der pharmazeutische Unternehmer jederzeit eine erneute Nutzenbewertung beantragen kann, wenn der Zusatznutzen als nicht belegt gilt, weil die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt wurden. In der ersten Bewertung hatte der G-BA aus formalen Gründen aufgrund von fehlenden Auswertungen zur Subpopulation „Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC“ aus der Zulassungsstudie den Zusatznutzen als nicht belegt eingestuft.</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die erneute Nutzenbewertung basiert auf der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, Placebo-kontrollierten Studie (D4200C00058, Studie 58). In der Studie erhielten sowohl die Patienten in der Vandetanib-Therapiegruppe als auch in der Placebo-Gruppe eine als BSC eingestufte Begleittherapie. Nach Auftreten der Progression bestand die Option eines Wechsels in eine offene Behandlungsphase mit Vandetanib (Cross-over). In die Bewertung wurde lediglich die Teilpopulation der „Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC“ aus der gesamten Zulassungspopulation eingeschlossen.</p> <p>In der Betrachtung der Endpunkte ergibt sich für Vandetanib laut IQWiG eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Schmerzprogression, wobei der Endpunkt in die Kategorie nicht schwerwiegender Symptome eingeteilt wird. Aufgrund eines Hinweises für eine Effektmodifikation durch das Alter (zum Niveau von $p=0,198$) leitet das Institut einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten unter 65 Jahre und keinen Zusatznutzen für ältere Patienten ab. Zum Gesamtüberleben konnte aufgrund der hohen Cross-over-Rate kein Zusatznutzen identifiziert werden. Bei einigen anderen Endpunkten (insbesondere unerwünschte Ereignisse) bemängelt das Institut jedoch fehlende verwertbare Daten zu diesen altersbezogenen Subgruppen. Aufgrund der daraus sowie aus der hohen Cross-over-Rate resultierenden Unsicherheiten kommt das IQWiG insgesamt zu dem Ergebnis, dass der Zusatznutzen nicht belegt sei.</p>	

Hintergrund:

Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG eine medizinisch-fachliche Beraterin (Beate Quadbeck, Praxis für Endokrinologie, Düsseldorf) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.

Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.

2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sowie 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen.

Im Kapitel 2.7.2.2 „Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und –analyse“ wird das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmens kritisiert, indem für die durchgeführten Subgruppenanalysen nach Alter eine Begründung für die Wahl des Trennpunktes bei 65 Jahren fehlt. Zwar relativiert das Institut diese Kritik und folgt letztlich dem Vorgehen des Herstellers, da „es sich dabei aber um einen gän-

gigen Trennwert handelt“ sowie „aufgrund der Relevanz des Subgruppenmerkmals“, dennoch ist diese Kritik aus Sicht des vfa verwunderlich, da eben dieser Trennpunkt in den Subgruppenanalysen seitens IQWiG im Rahmen der bisherigen Verfahren stets zu finden ist.

Deutlich problematisch erscheint nach Ansicht des vfa die Bewertungspraxis des IQWiG bereits beim Vorliegen von einzelnen Hinweisen auf Effektmodifikation in der Gesamtschau der Aussagen zum Zusatznutzen, die Ergebnisse zu den jeweils identifizierten Subgruppen einzeln zu berichten. In der vorliegenden Bewertung liefert der Interaktionstest für das Merkmal Alter lediglich einen p-Wert von 0,198. Dies reicht zwar, um entsprechend der seitens IQWiG entwickelten Klassifizierung ein Ergebnis zum Niveau von $\alpha = 0,20$ als Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Subgruppen zu werten, steigert aber auch die Häufigkeit für falsch-positive Festlegungen. Bei einer vergleichbaren Interpretation der Sachlage seitens des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Cabazitaxel (IQWiG-Bericht Nr. 114) ist daher der G-BA in seinem Beschluss der Unterteilung der Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, und in Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, nicht gefolgt. In der Bewertung des IQWiG zum Wirkstoff Apixaban ((IQWiG-Bericht Nr. 157 sowie Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung vom 07.05.2013) bemüht sich das IQWiG die berichteten Hinweise (zum Niveau von $\alpha = 0,20$) zur Effektmodifikation je nach Altersgruppe durch das Vorliegen einer numerischen Effektkumkehr über mehrere Endpunkte sowie eines Belegs (zum Niveau von $\alpha = 0,05$) zu plausibilisieren. Auch in diesem Beschluss (vom 20.06.2013) ist der G-BA der Unterteilung der Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, und in Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, nicht gefolgt und schließt sich damit der Auffassung der EMA an, dass eine separate Bewertung einzelner Alterskohorten als nicht geeignet angesehen wird. In die-

sem Zusammenhang verweist der vfa auf das Assessment Report der EMA zum Wirkstoff Vandetanib (EMA/128076/2012), worin an keiner Stelle das Alter als eine relevante Subpopulation erwähnt wird.

Problematisch erscheint aus Sicht des vfa das schwer nachvollziehbare und formalistische Vorgehen des IQWiG bei der Kategorisierung des Endpunktes Schmerzprogression. Hierbei standen dem Institut entsprechend der eigenen Methodik zwei Endpunktkategorien zur Verfügung: „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome“ oder „schwerwiegende / schwere Symptome“. Zunächst stimmt IQWiG dem pharmazeutischen Unternehmen zu, dass die Schmerzen im vorliegenden Indikationsgebiet als wesentliches Symptom patientenrelevant anzusehen sind sowie, dass ein valides Instrument zur Messung des Schmerzes (BPI-SF) verwendet wurde. Das Institut akzeptiert ebenso die verwendete Definition der Reponsekriterien für die Schmerzprogression („Erhöhung des Scores des schlimmsten Schmerzes um mindestens 2 Punkte oder eine Erhöhung des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens 10 mg/Tag Morphinsulfat Äquivalente gegenüber dem Wert zu Studienbeginn oder zur vorherigen Visite. Die Progression wurde bestätigt, wenn es innerhalb der nächsten 14 Tagen weder zu einer Verbesserung des Score des BPI-SF noch zu einer Reduktion der Schmerzmittelgebrauch kam“, S. 42 IQWiG-Bericht Nr. 169). Hinsichtlich der absoluten Schwelle von 10 mg/Tag Morphinsulfat Äquivalenten wird seitens des Instituts angemerkt, dass „die Erhöhung im mindestens 10 mg/Tag als Eskalation des Schmerzmittelgebrauchs und als Anzeichen für einen stärkeren Schmerz als patientenrelevant eingestuft“ wurde. Bei diesem Bestandteil der verwendeten Responsedefinition für Schmerzprogression geht das Institut folglich von einer schwerwiegenden Symptomatik aus. Jedoch lagen laut IQWiG keine aussagekräftigen Daten zum Ausmaß des Schmerzes im Verlaufe

der Studie oder zu Studienende vor. Insbesondere wären demnach auch Auswertungen zur Schwere des Schmerzes für die Patienten mit Schmerzprogression in der bewertungsrelevanten Subpopulation notwendig gewesen. Die im Rahmen der Respon-
sedefinition für die Schmerzprogression auch verwendete Teiloperationalisierung als Veränderung der Schwere des schlimmsten Schmerzes um mindestens 2 Punkte wird allein (obwohl zuvor als Responsekriterium akzeptiert) als nicht als ausreichend angesehen, um von einer schweren Symptomatik auszugehen. In der Gesamtbetrachtung wird also die Schmerzprogression beim aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinom im nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium als eine nicht schwere Symptomatik behandelt. Vor dem Hintergrund der Krankheitsschwere und der zuvor erfolgten Beschreibung, lässt sich diese Einteilung aus Sicht des vfa nicht nachvollziehen.

Die vorliegende Bewertung zeigt somit wiederholt eine Reihe von bekannten Problemen auf. So wird zunächst die Gesamtpopulation der Zulassungsstudie auf eine bewertungsrelevante Subpopulation eingeschränkt. Aus einem einzelnen Hinweis auf eine Effektmodifikation werden die Aussagen zum Zusatznutzen in weitere Subgruppen stratifiziert. Aus der Unsicherheit der Datenlage zu den für IQWiG relevanten Subgruppen wird schließlich der verbliebene Zusatznutzen „saldiert“.

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 Effektmodifikation (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 (≥ 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 Krankheits-symptoms erreicht wird. Es handelt sich dabei um keine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Deshalb ist eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.

Eine wesentliche Limitation der vorliegenden Bewertung durch das IQWiG stellt die unzureichende Berücksichtigung der indikationsspezifischen Besonderheiten und der zulassungsbedingten Vorgaben dar. So wurde in der vorliegenden Zulassungsstudie die Studienbehandlung protokollgemäß bis zum Auftreten einer Progression fortgeführt. Beim Auftreten einer Progression wurde die randomisierte Behandlungsphase beendet, um nach einer Entblindung die Option eines Therapiewechsels in eine offene Behandlung mit Vandetanib (sog. Cross-Over-Design) zu ermöglichen. In diesem Zusammenhang wird die zentrale Rolle des progressionsfreien Überlebens (PFS) als primäres Kriterium der Zulassungsstudie und des Zulassungsverfahrens (mit einem HR von 0,46 (95% KI: 0,31 bis 0,69; p=0,0001) bzw. einem absoluten Unterschied von 11,2 Monaten im medianen PFS) in der vorliegenden Nutzenbewertung des IQWiG in keinster Weise gewürdigt oder gar diskutiert. Den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin folgend, ist die bestverfügbare Evidenz zu berücksichtigen. Unabhängig von der grundsätzlichen Akzeptanz des IQWiG zum Endpunkt PFS in der Indikation „medullärer Schilddrüsenkarzinom“, bezieht sich das Grundprinzip der evidenzbasierten Medizin im Rahmen der Einschätzung der Qualität der Evidenz auch auf die ggf. vorliegende Indirektheit im Sinne einer Abweichung der vom IQWiG als primär relevant postulierten Endpunkte. Es wäre nach Ansicht des vfa in der gegebenen Konstellation daher zumindest erforderlich, die vorliegenden Erkenntnisse zum PFS in die Bewertung aufzunehmen und anschließend die Relevanz der ggf. vorliegenden Indirektheit zu diskutieren. Das IQWiG blendet hierbei offenbar die realen Voraussetzungen an eine indikationsspezifische Studienplanung aus, wonach es in Abstimmung mit Studienzentren, Ethikkommissionen und Zulassungsbehörden geboten ist, ebensolche Studiendesigns zu erfüllen, um im Falle hoch überzeugender Studienergebnisse den Patienten die inno-

vative und Nutzen-stiftende Option nicht unnötig lange vorzuenthalten. Letztendlich laufen aber Medikamente mit einem Zusatznutzen aufgrund überzeugender Ergebnisse zum Gesamtüberleben in Studien vorheriger Phasen Gefahr, aufgrund beispielsweise hoher Cross-over Raten diesen vom IQWiG nicht attestiert zu bekommen, da in solchen Fällen auf andere Endpunkte abgewichen werden muss bzw. das Gesamtüberleben wegen dem Cross-Over Design nicht signifikant unterschiedlich ausfallen kann. Nach Ansicht des vfa bedarf es im Rahmen der Nutzenbewertung einer verstärkten Fokussierung auf inhaltlich medizinische Kriterien, da eine kontextfreie einheitliche Verwendung der abstrakten und rein formalistischen Methodik den patientenrelevanten Nutzen unzureichend berücksichtigt.

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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Vandetanib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. Juli 2013
von 10.05 Uhr bis 11.35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma AstraZeneca GmbH:

Herr Dr. Andersohn

Frau Dr. Büchner

Frau Dr. Zaun

Angemeldeter Teilnehmer für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma medac Pharma GmbH:

Herr Dr. Johannes

Herr Bahr

Angemeldete Teilnehmer für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Dintsios

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen, meine sehr verehrten Damen und Herren, zur Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V. Es geht um Vandetanib zur Behandlung des MTC. Grundlage des Stellungnahmeverfahrens, in dem wir heute die mündliche Anhörung durchführen, ist die IQWiG-Dossierbewertung vom 13. Juni 2013, die Sie alle kennen. Das IQWiG sieht hier in seiner Bewertung für Patienten unter 65 Jahren einen positiven Effekt, für Patienten über 65 Jahre aber keinen belegten Zusatznutzen auf Endpunktebene. Es vermisst adäquate Aussagen zu Schadensereignissen und kann deshalb in seiner Bewertung nicht ausschließen, dass in der Gruppe der über 65-Jährigen die negativen Wirkungen die positiven möglicherweise sogar überwiegen. In der Gesamtschau kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Zur Dossierbewertung des IQWiG sind eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen, zum einen von AstraZeneca, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, von der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, von medac Gesellschaft für medizinische Spezialpräparate, von der Selbsthilfegruppe C-Zell-Karzinom e.V. und vom Bundesverband Schilddrüsenkrebs. Der guten Ordnung halber und formal weise ich darauf hin, dass die Stellungnahmen der Selbsthilfegruppe C-Zell-Karzinom und des Bundesverbandes Schilddrüsenkrebs laut der Geschäftsordnung solche sind, die im Prinzip über und von der Patientenvertretung hier vertreten werden, weil es sich hier um Organisationen handelt, die von der Patientenvertretung im G-BA vertreten werden. Eine Stellungnahme ist noch vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller eingegangen.

Wir begrüßen heute hier zur Anhörung Herrn Andersohn, Frau Büchner und Frau Zaun von AstraZeneca, Herrn Professor Wörmann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Herrn Johannes und Herrn Bahr von medac Pharma sowie Herrn Dintsios und Herrn Rasch vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Seien Sie uns herzlich willkommen zu dieser Anhörung.

Wir haben etwa anderthalb Stunden einkalkuliert, die wir aber nicht ausschöpfen müssen, um über die Fragestellungen, die relevant sind, zu diskutieren. Ich weise der guten Ordnung halber wie üblich darauf hin, dass ein Wortprotokoll geführt wird und deshalb darum gebeten wird, dass Sie Ihren Namen und die entsendende Institution nennen, wenn Sie das Wort ergreifen. Ich weise des Weiteren darauf hin, dass wir bitte nicht die komplette Stellungnahme noch einmal verlesen – dann würden die anderthalb Stunden nicht ausreichen –, sondern uns auf die Themen konzentrieren, die im Streit stehen. Das ist die Frage: Welche signifikanten und belastbaren Ergebnisse hat man auf Endpunktebene? Gibt es in der Tat belastbare und signifikante Hinweise darauf, dass in der Kohorte der über 65-Jährigen mit schwerwiegenden, gravierenden unerwünschten Ereignissen zu rechnen ist, die das, was möglicherweise an positiven Dingen von diesem Wirkstoff ausgehen können, zu relativieren geeignet sind? Das sind die Knackpunkte, über die wir heute diskutieren müssen. Das sollte im Fokus stehen.

Ich schlage vor, dass als Erstes AstraZeneca kurz darstellt, was aus ihrer Sicht im Stellungnahmeverfahren im heutigen mündlichen Anhörungsverfahren einer grundlegenden Diskussion bedarf. Dann würden wir in eine Diskussion über die einzelnen Punkte eintreten. Wer möchte beginnen? – Frau Büchner, bitte schön.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Hecken, für diese einführenden Worte. Wir möchten gern die Gelegenheit nutzen, um die aus unserer Sicht wesentlichen Punkte dieser IQWiG-Bewertung aufzugreifen und unsere Auffassung mit Ihnen zu teilen.

Wie Sie schon gesagt haben, hat das IQWiG in der Gesamtschau für Vandetanib keinen Zusatznutzen feststellen können, gleichwohl es für den Endpunkt TWP für unter 65-jährige Patienten einen geringen Zusatznutzen anerkannt hat. Im Wesentlichen sind die kritischen Aspekte aus unserer Sicht, die dieser Bewertung zugrunde liegen, zum einen, dass das IQWiG das Nebenwirkungsprofil von Vandetanib als nicht quantifizierbar eingestuft hat, zum Zweiten, dass wesentliche Endpunkte in der Bewertung des IQWiG unberücksichtigt blieben, und zum Dritten, dass der Endpunkt TWP, der vom IQWiG zwar als patientenrelevant definiert wurde, als nicht schwerwiegendes Symptom eingestuft wurde. Diese drei Aspekte möchte ich gern im Folgenden diskutieren.

Bevor ich dazu im Einzelnen und etwas detaillierter komme, möchte ich kurz allen Anwesenden ins Gedächtnis rufen, mit was für einer Erkrankung wir es hier zu tun haben. Denn ich glaube, dass es für die Bewertung extrem wichtig ist, dass wir das, was wir an Endpunkten sehen, immer in Relation zu der Schwere der Erkrankung sehen. Das hat das IQWiG aus unserer Perspektive nicht ausreichend getan. Vandetanib ist zugelassen für das aggressive und symptomatische medulläre Schilddrüsenkarzinom bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Per Definition ist das medulläre Schilddrüsenkarzinom eine seltene Erkrankung. Die mediane Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit metastasierter Erkrankung beträgt gerade einmal zwei bis drei Jahre. Letztendlich versterben fast alle Patienten am Schilddrüsenkrebs.

Eine Alternative zur Therapie mit Vandetanib gibt es derzeit in Deutschland nicht. Es besteht also – das wurde auch in der letzten Anhörung zu Vandetanib schon deutlich – ein relativ breiter Konsens, was den „unmet need“ angeht und die Notwendigkeit, hier eine therapeutische Lücke zu schließen, was Vandetanib seit nunmehr einem Jahr in Deutschland tut.

Die Patientenzahlen sind relativ schwer zu schätzen. Wie man im Dossier gesehen hat, ist es eine relativ breite Range, die wir hier aufmachen. Experten schätzen aber, dass maximal 500 bis 600 Patienten in Deutschland betroffen sind. Wir sehen, dass derzeit rund 120 bis 150 Patienten in Deutschland mit Vandetanib therapiert werden. Das zeigt, dass die Ärzte offensichtlich sehr sorgfältig auswählen, welche Patienten von einer Therapie mit Vandetanib profitieren können, welche für eine Vandetanibtherapie geeignet sind und welche nicht.

Kommen wir jetzt – das bitte im Hinterkopf behaltend – zu den Punkten, die wir als besonders kritisch erachten. Das IQWiG hat gesagt, dass eine Quantifizierung des Schadens nicht möglich sei. Als Allererstes möchte ich an dieser Stelle sagen, das IQWiG hat Inkonsistenzen in den übersendeten Tabellen gefunden und diese – völlig zu Recht – bemängelt. Nach umfangreicher Prüfung erwiesen sich die personenzeitbezogenen Ereignisraten der unerwünschten Ereignisse in der relevanten Teilpopulation tatsächlich als fehlerhaft. Korrekt hingegen sind sämtliche zur Studienpopulation vorgelegten Daten sowie die vorgelegten Ereignishäufigkeiten der Teilpopulationen. Wir haben im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens diese Inkonsistenzen korrigiert und die überarbeiteten Daten eingereicht. Wir bitten diesen Fehler zu entschuldigen. Damit ist unserer Auffassung nach die Möglichkeit hergestellt, eine Quantifizierung des Schadens von Vandetanib gegenüber Placebo vorzunehmen.

Damit schließt sich die Frage an: Wie hoch ist der Schaden von Vandetanib im Vergleich zu Placebo? Grundsätzlich: Die korrigierten Daten weichen nur geringfügig von den im Dossier eingereichten Daten ab. Die Aussage bleibt natürlich die gleiche: dass Vandetanib einen höheren Schaden hat als Placebo. Das wollen wir an dieser Stelle auch in keiner Form relativieren oder in Abrede stellen. Auch der ausdifferenzierte Risikomanagementplan ist ein Ergebnis dieser Tatsache. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen Diarrhö, Hautausschlag, Übelkeit, Bluthochdruck und Kopfschmerzen sind allerdings durch medizinische Intervention in den meisten Fällen sehr gut beherrschbar und erscheinen in der Relation zur Schwere der Krebserkrankung und den durch die Behandlung gemilderten Symptomen durchaus akzeptabel. Auch die QTc-Verlängerung ist durch eine entsprechende Beobachtung der Patienten gut kontrollierbar und damit das daraus resultierende Risiko minimierbar.

Aus den Diskussionen mit den Zulassungsbehörden, aber auch aus der Formulierung des Zulassungstextes und auch aus den von uns vorgelegten Daten wird gleichwohl ersichtlich, dass die Entscheidung für oder gegen Vandetanib immer eine stark einzelfallbezogene Abwägung des Arztes und des Patienten sein muss. Die Verordnungszahlen, die ich eben angesprochen habe, lassen vermuten, dass genau diese Abwägung sehr sorgfältig getroffen wird. Wenn man von 400 bis 500 Patienten in Deutschland ausgeht, wird gerade ein Viertel von diesen Patienten tatsächlich mit Vandetanib behandelt.

Auch der Patient spielt eine bedeutende Rolle bei der Therapieentscheidung, weil er derjenige ist, der tatsächlich unter diesen Nebenwirkungen leidet. So zeigt sich in der Studie 58, dass die Patienten in ihrer persönlichen Abwägung in der überwiegenden Mehrheit ein positives Risiko-Nutzen-Verhältnis erfahren, weil rund 90 Prozent aller Patienten über einen sehr langen Zeitraum, also fast 90 Wochen lang, Vandetanib eingenommen haben.

Eine Einstufung des Zusatznutzens auf der Basis der IQWiG-Methode lehnen wir grundsätzlich ab, weil diese losgelöst von der Erkrankungsschwere, der absoluten Häufigkeit, der Dauer, aber auch der Reversibilität von unerwünschten Ereignissen stattfindet. Wenn es in einer solchen Indikation überhaupt eine Einschätzung von Nebenwirkungen geben kann, muss die Kategorisierung wohl im Kontext der Wirksamkeitsaspekte erfolgen und kann nur sein: akzeptabel oder nicht akzeptabel. Als Patient wird man bei einer leichten Erkrankung weniger bereit sein, Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen, als bei einer schweren und diese im Falle einer schweren Erkrankung als akzeptabel wahrnehmen.

Diese Risiko-Nutzen-Entscheidung zu Vandetanib hat die EMA bereits getroffen. Mit der Einschränkung der Indikation auf Patienten mit aggressiver und symptomatischer Erkrankung hat die EMA dieses Nutzen-Risiko-Profil bereits angemessen berücksichtigt. Somit können wir zu diesem Punkt sagen: Eine Nichtquantifizierbarkeit sieht weder die EMA, noch lässt sie sich aus den nunmehr vorliegenden Daten ableiten.

Ich komme zum zweiten Punkt, der Nichtbewertung von patientenrelevanten Endpunkten. Der einzige vom IQWiG bewertete Endpunkt ist die Zeit bis zur Schmerzprogression. Natürlich ist TWP auch für uns ein sehr relevanter Endpunkt, aber er ist nur einer derer, die im Gesamtkontext aus unserer Perspektive zu berücksichtigen sind.

Sämtliche ansonsten erhobenen Wirksamkeitsendpunkte wurden in der IQWiG-Bewertung nicht berücksichtigt. Wir haben umfangreiche Daten eingereicht: zum progressionsfreien Überleben, aber auch zur objektiven Ansprechrates und zur Krankheitskontrollrate. So zeigt Vandetanib in der Zielpopulation einen Vorteil im progressionsfreien Überleben von ungefähr

einem Jahr. Es zeigt sich aber auch beispielsweise ein sehr deutlicher Vorteil bei der objektiven Ansprechrate. In dem Moment, wo der Tumor um mindestens 30 Prozent schrumpft, wird die objektive Ansprechrate als gegeben angenommen. In der Vandetanibgruppe lag dieser bei 44,4 Prozent und in der Placebogruppe bei 2 Prozent. Wenn der Patient einen lokalen Tumor hat, dessen Masse sich um 30 Prozent reduziert, ist das für den Patienten sicherlich sehr relevant. Aber auch dieser Endpunkt wurde vom IQWiG als nicht patientenrelevant eingestuft.

Natürlich ist auch der Endpunkt PFS ein ganz bedeutender Endpunkt, gerade im Rahmen dieser Indikation und gerade in der Palliativsituation vor dem Hintergrund des unausweichlichen Fortschreitens dieser Krebserkrankung. In der Studie 58 hatten 124 Patienten einen Progress. Bei dem ganz überwiegenden Teil wurde eine Metastasierung festgestellt. 40 Prozent dieser Patienten hatten neue Lebermetastasen, rund 21 Prozent hatten neue Lungenmetastasen. Die klinische Relevanz ist, glaube ich, allen hier bewusst.

Es gibt zwar aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung von Vandetanib keine Validierungsstudien, die eine direkte Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und PFS herstellen, aber es gibt etliche Studien, die darauf hinweisen, dass eine höhere Krankheitslast im Sinne von einem größeren Primärtumor oder vom Vorhandensein von Metastasen mit einem deutlich reduzierten Gesamtüberleben assoziiert ist. Wir können hierzu in der Studie 58 feststellen, dass für die gesamte Studienpopulation die erwartete mediane Überlebenszeit circa sieben Jahre betragen wird und damit deutlich höher ausfällt als auf Basis historischer Kontrolldaten, nach denen eine mediane Überlebenszeit von circa zwei bis drei Jahren für metastasierte Patienten zu erwarten gewesen wäre.

Die FDA und die EMA haben bereits einige neue Medikamente auf Basis von PFS-Verbesserung zugelassen. So ist in der EMA-Guidance auch PFS als akzeptierter Endpunkt vorgesehen, wenn die Verlängerung ausreichend lange ist. Wir meinen, dass die Verlängerung, die Vandetanib gezeigt hat, nämlich von einem Jahr, ausreichend lange ist, um PFS als entscheidungsrelevant in der Bewertung von Vandetanib zu berücksichtigen.

Als dritten und letzten Punkt möchten wir die Einstufung des Endpunktes TWP durch das IQWiG ansprechen. TWP sei laut IQWiG ein nicht schwerwiegendes Symptom. Aus unserer Sicht ist diese Einschätzung wirklich unangemessen, gerade weil wir es beim Schilddrüsenkarzinom mit einer Erkrankung zu tun haben, die einer kontinuierlichen Schmerzverschlechterung unterliegt. Das heißt, der Schmerz schreitet im Verlauf der Erkrankung immer weiter voran und ist für den Patienten mit einer erheblichen Belastung verbunden.

Bei Schilddrüsenkrebspatienten ist der Schmerz nicht transient, sondern es ist ein dauerhafter Schmerz, den die Patienten 24 Stunden am Tag ertragen müssen. Durch Vandetanib wird die Schmerzprogression um circa acht Monate hinausgezögert. Auf Anregung des IQWiG haben wir uns die Punktscores der Schmerzentwicklung noch einmal näher angeschaut und die Ergebnisse im Rahmen der Stellungnahme übermittelt. Bei dieser ausgewerteten Schmerzskala handelt es sich um den jeweils schlimmsten Schmerz, der in den letzten 24 Stunden von den Patienten wahrgenommen wurde. Die Punktscores von Patienten mit einem Event lagen bei 0 bis 6 auf einer Skala von 0 bis 10, wobei 10 einen unerträglichen Schmerz bzw. den schwersten vorstellbaren Schmerz bedeutet. Wir sind hier bei 6, bei einer Erkrankung, bei der der Schmerz nicht transient ist.

Um ein besseres Verständnis dafür zu bekommen, was ein Score von 6 bedeutet, haben wir uns eine Studie angeschaut, die im April dieses Jahres veröffentlicht wurde und bei der 70.000 Patienten in deutschen Krankenhäusern einen Tag nach einer OP befragt wurden, welchen Schmerz sie auf genau dieser Skala wahrnehmen. Da ist beispielsweise Schultergelenkersatz mit einem Punktscore von 6.09, eine Hämorrhoidenoperation mit einem Punktscore von 5.91, die Entfernung der Milz mit einem Punktscore mit 5.56 und eine Unterschenkelamputation mit einem Punktscore von 5.13 aufgeführt. Alle diese Ergebnisse liegen in einem vergleichbaren Bereich, wie in der Studie 58 gemessen. Ich will noch einmal betonen: Diese Befragung fand am ersten postoperativen Tag statt. Das ist der Tag, an dem erfahrungsgemäß sehr starke postoperative Schmerzen auftreten.

Bei der IQWiG-Entscheidung und der Einstufung zum Schmerz wird lediglich zwischen 0 und 1, schwerwiegend und nicht schwerwiegend, unterschieden. Diese Einstufung wird der vorliegenden Problematik, mit der wir es hier zu tun haben, in keiner Weise gerecht. Mit der Einstufung von TWP als nicht schwerwiegendes Symptom wird dieses mit Symptomen wie beispielsweise leichten transienten Kopfschmerzen gleichgesetzt. Ohne diese Symptome als nicht beeinträchtigend abwerten zu wollen, zeigt sich doch ganz klar, dass diese Einstufung die tatsächliche Beeinträchtigung der Patienten nicht wirklich vergleichbar abbildet.

Aus unserer Sicht ist es also notwendig, dem Endpunkt TWP eine andere Bedeutung beizumessen, als das IQWiG das getan hat. Wir möchten an dieser Stelle auch an den G-BA appellieren, dies in seiner Beschlussfassung zu bedenken und im Hinblick auf die Bewertung von Vandetanib zu berücksichtigen.

Im Ergebnis – damit komme ich zum Schluss – hoffe ich, dass deutlich geworden ist, dass auf Basis der nun mit der Stellungnahme vorgelegten Daten zum Nebenwirkungsprofil eine Quantifizierung des Schadens möglich ist, dass der Endpunkt PFS in der Bewertung aufgrund seiner großen klinischen und Patientenrelevanz berücksichtigt werden sollte. Zuletzt sind wir der Überzeugung, dass die insgesamt vorgelegten Daten die Einstufung des Endpunktes TWP als schwerwiegendes Symptom rechtfertigen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Büchner, für diese Zusammenfassung Ihrer Argumentation und für den Hinweis auf die noch nachgereichten Unterlagen. – Ich frage jetzt: Gibt es Fragen zu dem, was Frau Dr. Büchner hier vorgetragen hat? – Bitte schön, Frau Teupen.

Frau Teupen: Wir haben eine Verständnisfrage. Sie sagen immer: TWP. Wir wissen nicht genau, was Sie meinen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es wurde hier verwendet als Time to Worsening of Pain, Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen. Es ist keine sehr allgemeine Abkürzung, kommt aber im Dossier immer wieder vor.

(Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Entschuldigung!)

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Bitte schön.

Herr Dr. Mayer: Ich hätte eine Anmerkung zu dieser EMA-Guideline. Im Haupttext steht natürlich, dass PFS ein zum Overall Survival vice versa verwendbarer Parameter ist, mit Einschränkungen im Appendix dazu. Aber eines steht natürlich auch drin: dass gerade Ihr Studiendesign mit einseitigem Crossover vermieden werden sollte, wann immer möglich, und dadurch die Auswertbarkeit aller sekundären Zielparameter sehr fraglich ist. Die Guideline gibt letztendlich schon einen Hinweis darauf, dass ein solches Design, wie Sie es gewählt haben, extrem anfällig für Unauswertbarkeit der sekundären und damit auch der Nebenwirkungsparameter ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Andersohn.

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Es ist richtig, dass das in der aktuellen Version tatsächlich drinsteht. Ich denke, das steht auch aus einem guten Grund drin. Zu dem Zeitpunkt, als die Studie durchgeführt wurde, war eine andere Guideline gültig. Auf der Basis dieser Guideline wurde mit der EMA gemeinsam über dieses Studiendesign entschieden. Insgesamt muss man sagen, dass die methodische Limitation eines solchen Crossover etwas ist, was im Kontext klinischer onkologischer Studien ohnehin immer ein Problem darstellt, insbesondere für Tumorerkrankungen, die ein relativ langes medianes Überleben haben. Denn die subsequenten Nachfolgetherapien, seien sie im Placeboarm oder im Aktivarm erfolgreich, werden einen Einfluss auf die Mortalität haben und natürlich auch darauf, was unerwünschte Ereignisse nach Beendigung der tatsächlichen randomisierten Behandlungsphase angeht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Frage, weil Sie das Gesamtüberleben kurz angesprochen haben, Frau Büchner. Sie haben gesagt, Sie schätzen das im Moment auf ungefähr sieben Jahre. Wir haben eben die Problematik angesprochen, dass wir aufgrund des Crossover zum Verumarm keinen wirklichen Vergleich mehr haben, sondern alle Patienten bei Progress in den Verumarm wechseln. Wenn man eine Auswertung macht, unterschätzt das den Effekt des Verumarms, weil im Placebo- bzw. Vergleichsarm alle Patienten in den Verumarm wechseln. Wir haben jetzt die Daten einer Interimanalyse vorliegen. Soweit ich das verstanden habe, läuft die Zulassungsstudie noch bis 2016, also noch sehr lange. Sie haben gesagt, Sie schätzen das auf sieben Jahre. Das ist eine Schätzung im Modell. Vielleicht können Sie darauf Bezug nehmen, worauf das Ihrer Meinung nach beruht und ob Sie je damit rechnen – wir haben im Moment keinen Unterschied im Overall Survival; das als Hintergrund –, darüber eine Aussage machen zu können. Denn was Sie zum jetzigen Zeitpunkt postulieren, wäre ein erheblicher Unterschied.

Herr Hecken (Vorsitzender): Es antwortet Frau Dr. Zaun von AstraZeneca.

Frau Dr. Zaun (AstraZeneca): Vielen Dank für die Frage. Es ist richtig, dass wir in dieser Studie aufgrund des hohen Crossover wahrscheinlich keinen Overall-Survival-Vorteil für den Vandetanibarm zeigen können. Die Entscheidung damals, diesen Crossover zu erlauben, geschah aus ethischen Gründen. Denn es gab kein anderes Medikament in dieser Indikation, und es gibt nach wie vor kein zugelassenes. Das war mit dem Studien-Steering-Komitee abgestimmt. Wir wissen, dass in dem Placeboarm 63,3 Prozent der Patienten nach Beendigung der randomisierten, der verblindeten Behandlungsphase Vandetanib in der offenen Behandlungsphase bekommen haben. Insofern gehen wir davon aus, dass wir den Overall-

Survival-Vorteil sehr wahrscheinlich nicht zeigen können. Als die Studie erstmals ausgewertet wurde, hatten wir eine Nachbeobachtungszeit von 103 Wochen. Der Cut für den primären Endpunkt PFS ist 2009 gemacht worden. Zu diesem Zeitpunkt waren erst ungefähr 16 Prozent der Patienten der Studie verstorben. Wir warten immer noch auf das Ereignis, dass 50 Prozent der Patienten verstorben sind. Das ist natürlich etwas, was man vorher nicht planen kann. Der Zeitpunkt kommt, wenn er kommt. Wir rechnen im Moment damit, dass das Ereignis der 50 Prozent wahrscheinlich im Mai 2014 eintritt. Das heißt, dass dann die Studie für das Overall-Survival-Update geschlossen werden kann und dann der finale Readout der Studie stattfinden kann.

Die Studie hat im November 2006 begonnen zu rekrutieren. Im Oktober 2007 wurde die Studie geschlossen. Wir haben jetzt die medianen Überlebensereignisse noch nicht erreicht. Wir kalkulieren, dass die Überlebensdauer in unserer Studie offensichtlich länger ist, als wir das aus historischen Daten erwartet hätten. Das heißt nicht, dass wir hier sitzen und behaupteten würden, dass wir mit unserer Studie einen Overall-Survival-Vorteil zeigen können. Aber sicherlich lässt sich ablesen, dass die Patienten in unserer Studie, die entweder sofort oder nach Progress mit Vandetanib behandelt wurden, länger leben als historische Kohorten mit metastasierter Erkrankung. Das ist das, was man zusammenfassend sagen kann. Das passt zu dem, was man auch bei anderen Krebserkrankungen sehr gut beobachten kann: Je mehr neue Therapien es gibt, desto mehr wird man über den zeitlichen Verlauf das Überleben von Patienten verbessern können, auch wenn es einzelne Studien nicht zeigen. Es ist häufig so, dass auch Phase-III-Studien keinen Overall-Survival-Vorteil gezeigt haben. Trotzdem wissen wir mittlerweile, dass zum Beispiel Patientinnen mit Brustkrebs heutzutage viel länger leben, als das vor 10 oder 20 Jahren der Fall war.

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Ja. Dass man eigentlich nicht damit rechnen kann, dass es noch bessere Daten gibt. Sie haben erläutert, warum.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte zu zwei Punkten Stellung nehmen, die Sie ausgeführt haben, zum einen zu den neuen Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen, die Sie vorgelegt haben. Sie haben nicht nur die korrigierte Auswertung der Inzidenzraten vorgelegt, sondern zusätzlich auch eine Time-to-Event-Analyse für die unerwünschten Ereignisse. Vielen Dank dafür! Dazu hätte ich eine Nachfrage. In der Tabelle auf Seite 50 Ihrer Stellungnahme beschreiben Sie den Effekt für QT-Verlängerungen. Sind das QT-Verlängerungen der Grade 3 und 4, so wie Sie es ursprünglich in Ihrem Dossier ausgewertet hatten? Das geht hieraus nicht hervor.

Bei meinem zweiten Punkt geht es um die Schmerzprogression. Es war natürlich auch uns klar, dass in dieser Patientenpopulation eine Schmerzprogression potentiell ein schwerwiegendes Ereignis ist. Wir hatten nur leider überhaupt keine Daten im Dossier, um das einzuschätzen. Die Baseline-Daten für den Schmerz, die uns mit dem Dossier vorlagen, haben gezeigt, dass weniger als 15 Prozent der Patienten an Baseline überhaupt Opiate erhalten haben und dass die Baseline-Ausprägung des Schmerzes zwischen 2 und 3 auf dieser Skala lag. Das wird gemeinhin noch als leichter Schmerz bezeichnet. Wir hatten keinerlei Daten

zum Schweregrad des Schmerzes zum Beispiel der Patienten, bei denen ein Schmerzprogress vorlag.

Diese Daten haben Sie jetzt nachgereicht. Sie zeigen, dass die Patienten, bei denen dieses Ereignis eingetreten ist, auf dieser Skala in der Tat relevant fortgeschritten sind. Dies gibt eine bessere Informationsbasis dafür, diesen Schmerz tatsächlich einzustufen. Dieser Mangel an Informationen war der Grund, warum wir das zunächst einmal als nicht schwerwiegendes Ereignis eingestuft haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Es antwortet Frau Büchner von AstraZeneca.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Herr Andersohn prüft gerade zu der QT-Verlängerung. Es freut uns natürlich, wenn Sie sagen, dass Sie den Schmerz auf Basis der in der Stellungnahme noch zusätzlich eingereichten Daten besser bewerten können und möglicherweise nicht mehr als nicht schwerwiegend einstufen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Andersohn.

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Ich hake ganz kurz ein. Die QTc-bezogenen Ereignisse, die hier als Hazard Ratios dargestellt sind, sind tatsächlich alle QTc-bezogene AEs, so wie sie im Studienbericht zusammengefasst worden sind. Das ist aus dem Grunde gemacht worden, weil die Analyse nur der schweren Ereignisse aufgrund der geringen Fallzahlen zu nicht wirklich aussagekräftigen Ergebnissen führen würde. Wir haben gedacht, dass praktisch die Berücksichtigung von relevanten EKG-Veränderungen, die sicherlich drinstecken, vor dem Hintergrund der Bedrohlichkeit potentieller QTc-Verlängerung durchaus für den Patienten ein relevanter Endpunkt ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist das ausreichend, Frau Wieseler?

Frau Dr. Wieseler: Ja, danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Eckardt, bitte.

Frau Eckardt: Sie hatten ausgeführt, dass das PFS bei einem Großteil der Patienten auf eine neu aufgetretene Metastasierung zurückzuführen ist. Haben Sie genauere Angaben, wie viele Patienten das sind, ob das zwischen den Gruppen unterschiedlich ist?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Zaun, bitte.

Frau Dr. Zaun (AstraZeneca): Wir haben dazu sehr konkrete Angaben. In beiden Gruppen waren zu ungefähr 88 Prozent, glaube ich, die Ereignisse neue Metastasen. 40 Prozent hatten Lebermetastasen. An zweiter Stelle standen neue Lymphknotenmetastasen, an dritter Stelle mit 21 Prozent neue Lungenmetastasen und an vierter Stelle neue Knochenmetastasen. – Beantwortet das Ihre Frage?

(Frau Eckardt: Ja!)

Herr Hecken (Vorsitzender): Es scheint hinreichend zu sein. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht dazu eine Nachfrage. Sie sagten „in beiden Gruppen“. Wie verhält sich das im Gruppenunterschied?

Frau Dr. Zaun (AstraZeneca): Es war quasi gleich. Ich rede jetzt über die gesamte Studienpopulation. Im Vandetanibarm hatten in der gesamten Studienpopulation 73 Patienten, also 32 Prozent, neue Metastasen. Im Placeboarm hatten in der gesamten Studienpopulation 36 Patienten, also 36 Prozent, neue Metastasen. Das heißt, der lokale Progress war eher das seltenere Ereignis, und die neuen Metastasen waren eher das typische Progressereignis.

Herr Hecken (Vorsitzender): Sie sind noch weiter im Unklaren, Frau Wieseler? – Eine Nachfrage.

Frau Dr. Wieseler: Das heißt, das Auftreten neuer Metastasen war zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich?

Frau Dr. Zaun (AstraZeneca): Genau. Das Auftreten neuer Metastasen war nicht unterschiedlich zwischen den Patienten, die mit Vandetanib behandelt wurden, und den Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Sie beziehen sich auf die Zielpopulation gegenüber der Gesamtpopulation. Auch da war das Auftreten neuer Metastasen versus lokalem Tumorprogress meines Wissens nicht unterschiedlich. Aber da müssen wir, glaube ich, noch einmal in den Daten prüfen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, eine weitere Nachfrage.

Frau Dr. Wieseler: Mir geht es primär gar nicht um die Differenzierung zwischen Studienpopulation und Zulassungspopulation, sondern um die Frage, ob Sie im Auftreten neuer Metastasen einen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen sehen. Da habe ich Sie so verstanden, dass Sie da keinen Unterschied sehen. Da stellt sich für mich die Frage, wie sich dieser Unterschied in dem progressfreien Überleben abbildet. Das würde heißen, dass das Auftreten der Metastasen zwischen den Gruppen zeitlich unterschiedlich ist, aber dazu haben Sie keine Daten. Der Anteil der Patienten mit neuen Metastasen ist also nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen. – Alles klar, danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Ich habe eine Frage zur Lebensqualität. Sie hatten in der Studie erstaunlicherweise den FACT-Fragebogen eingesetzt. Das Crossover macht es natürlich schwierig, eine Auswertung zu machen. Sie schreiben im Modul, dass es keine Evidenz dafür gibt, dass die Lebensqualität durch Vandetanib nachteilig beeinflusst wurde. Können Sie vielleicht Hinweise darlegen, dass sie positiv beeinflusst wurde?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Zaun, bitte.

Frau Dr. Zaun (AstraZeneca): Die Lebensqualität ist für diese Patienten natürlich eine sehr relevante Frage. Da gebe ich Ihnen völlig recht. Wir hatten bei den Lebensqualitätsfragebögen zu jedem Zeitpunkt einen nicht ganz geringen Anteil an Missings; also nicht alle Patienten haben konsistent über den gesamten Verlauf, zum Teil über zwei Jahre, ihre Lebensqualitätsfragebogen ausgefüllt. Aber von dem, was wir sehen können, können wir sagen, dass

die Lebensqualität offensichtlich weder negativ noch im besonderen Maße positiv beeinflusst wird. Es war nicht so, dass man bei den Vandetanib-Patienten zum Beispiel eine Verbesserung der Lebensqualität unter der Therapie an den Auswertungen hätte ablesen können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich frage jetzt einmal ganz dumm: Wird Schmerz nicht unter Lebensqualität subsumiert, weil er separat erhoben wird? Das wäre für mich doch eine relevante Größe. Wir haben eben gehört, dass es offensichtlich signifikante Veränderungen zum Wohle der Patienten gibt.

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Ich antworte darauf. – Das ist der Tatsache geschuldet, dass die Lebensqualität sehr multidimensional ist. Der Faktor Schmerz ist sicherlich ein wesentlicher Punkt, der aber vor dem Hintergrund der fehlenden substanziellen Datenraten im Hintergrundrauschen der Daten leicht untergehen kann. Das heißt, dass nicht zwangsläufig der Vorteil in dem sehr spezifisch gemessenen Endpunkt TWP sich auch in der Quality of Life niederschlagen muss.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Rückfrage zu den Lebensqualitätsdaten, weil ich ein bisschen irritiert bin. Wir sehen wie die Patientenvertretung, dass gerade in diesem Patientenkollektiv, in dem die Menschen während ihrer Krankheit versterben werden, die Lebensqualität sehr relevant ist. Die Frage wäre entscheidend, ob die Verlängerung der Zeit zur Schmerzprogression, die wir an sich auch als potenziell patientenrelevant betrachten würden, sich in der Lebensqualität niederschlägt. Bisher war ich der Meinung, dass aufgrund der schwierigen Vorher/Nachher-Vergleiche, fehlender Daten und vor allem des schlechten Rücklaufs, der vielen Missings, man eigentlich gar keine Aussage machen könnte. Dazu war ich der Meinung, dass der Rücklauf zwischen den Behandlungsebenen nicht balanciert war. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

Jetzt bin ich etwas irritiert, weil es in den spekulativen Bereich geht. Man sagt, man sieht nichts, und dann wird vielleicht etwas daraus abgeleitet. Aber eigentlich reichen die Daten, so wie ich das verstanden habe, gar nicht dazu aus, überhaupt etwas zu sagen. Vielleicht können Sie sich dazu noch einmal äußern. Sonst kommt man in schwieriges Fahrwasser.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Frau Zaun.

Frau Dr. Zaun (AstraZeneca): Vielen Dank. – Sie haben völlig recht. Sie haben das auch sehr gut beschrieben. Es war so, dass wir in der Studie die Lebensqualitätsdaten nicht ausreichend konsistent und ausreichend gut erhoben haben, dass man daraus tatsächlich eine Aussage im Hinblick auf die Lebensqualität ableiten kann. Der Endpunkt wurde quasi nur explorativ erhoben und wurde nicht statistisch ausgewertet. Das einzige, was man sicherlich interpretieren kann, ist, dass sich kein deutliches Signal für eine Verschlechterung oder Verbesserung ergeben hat. Es ist sicherlich so, dass die Qualität der Daten nicht erlaubt, irgendwelche tatsächlichen Rückschlüsse auf die Lebensqualität zu ziehen. Das geben die Lebensqualitätsdaten der Studie nicht her.

Herr Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Eckardt.

Frau Eckardt: Auch ich habe eine Frage im Zusammenhang mit der Lebensqualität. Wann ist der Endpunkt erhoben worden? Wurde das nur zu Anfang und dann zum Ende der Therapie erhoben? Der Zeitfaktor spielt natürlich eine Rolle. Wenn die Lebensqualität nur am Ende erhoben wird, wenn der Progress aufgetreten ist, und bei beiden zum Zeitpunkt des Progresses die Lebensqualität erhoben worden ist, ist das ein anderer Aspekt, als wenn ich acht Monate länger die konstante Lebensqualität erhoben habe, während sie sich im Behandlungsarm vielleicht schon früher verschlechtert, verändert oder nicht verändert hat. Wie war der Zeitpunkt, an dem die Lebensqualität für die Analysen erhoben worden ist? War das zum ursprünglichen Behandlungsbeginn oder Behandlungsende? Wie wurde das gehandhabt mit dem Switch der Therapie?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Zaun wieder.

Frau Dr. Zaun (AstraZeneca): Die Lebensqualitätsdaten genauso wie der Pain Score wurden in der Studie wöchentlich erhoben. Das ist sicherlich genau ein Teil des Problems, das wir mit den vielen Missing Values haben. Es ist eine Erfahrungssache mit der Erhebung solcher Daten: Wenn man das wöchentlich macht, muss man extrem hinterher sein. Es ist leider so, dass wir viele Missing Values haben. Entsprechend kann man nur sagen, man kann das leider nicht auswerten. Man kann leider nicht weitergehende Aussagen treffen. Es ist für uns ein Learning in der Durchführung unserer Studien. Das kann man jetzt nur so stehen lassen. Grundsätzlich war das Ziel, die Lebensqualität wöchentlich zu erheben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte das große Bild wiederherstellen. Ich habe ein bisschen Sorge, dass wir uns in Details verlieren, was in mehreren Punkten zum Ausdruck kommt.

Ich wiederhole, was wir im letzten Jahr mit Herrn Fassnacht gesagt haben: Das hier ist vom Charakter her ein Durchbruchsmittel. Ich glaube, es war völlig richtig, dass der G-BA als Vergleichstherapie Best Supportive Care angesetzt hat und keine Chemo- und keine andere Therapie. Die gab es zu diesem Zeitpunkt nicht. Jetzt sehen wir hier ein Präparat, das bei fast der Hälfte Remissionen macht. Das ist auch für das ungewöhnlich, was Sie bisher an onkologischen Präparaten gesehen haben, in dieser Liga vielleicht noch bei Crizotinib. Aber es gibt wenige Präparate, die diese hohen Remissionsraten haben.

Wir hatten uns im letzten Jahr unglücklich über das Dossier von AstraZeneca geäußert, weil damals die gesamte Gruppe der Patienten eingebracht worden war, auch die, von denen wir dachten, dass sie nicht behandelt werden sollten. Gerade bei einem neuen Präparat hielten wir es für falsch, das zu tun, und fanden auch die Studie dazu nicht optimal. Wir haben uns dafür eingesetzt, dass das wieder vorgelegt werden durfte. Ich bin ganz glücklich, dass Ihre Zahlen ausweisen, dass nur 120 bis 150 Patienten behandelt werden. Das heißt, die Ärzte machen das, was in den Leitlinien steht. Sie behandeln wirklich nur die Patienten mit aggressivem und symptomatisch progredientem Schilddrüsenkarzinom und nicht jeden, der diese Krankheit hat.

Was die Endpunkte angeht: Ich glaube, dass das ein typisches Beispiel ist, wo Overall Survival nicht funktioniert. Wenn fast zwei Drittel der Patienten ein Crossover machen und aus ethischen Gründen das für richtig gehalten wurde, dann kann man Überlebenszeit am Ende

kaum noch auswerten. Was man hinterher noch auswerten kann, ist, ob man früher oder später behandeln sollte. Im Grunde werden nur noch die zwei Drittel der Patienten miteinander verglichen, die Vandetanib einige Monate oder ein Jahr später bekommen haben, gegen die, die es früher bekommen. Wenn man sich die Kurven genau ansieht, dann hat man den Eindruck, dass am Anfang in dem Placeboarm ein Minus für die Placebopatienten herauskommt. Da sterben ein paar im ersten Jahr, im Verumarm, im Therapiearm, nicht. Das kann man statistisch auszuwerten versuchen. Aber letztlich geht das nicht. Ich würde heute in der Ethikkommission eine Studie nicht durchwinken, in der kein Crossover erlaubt ist. Ich glaube, man darf einen Patienten nicht zum Versuchskaninchen verurteilen. Es würde bedeuten, dass er fünf Jahre oder vier Jahre lebt und das Verumpräparat nicht bekommen kann, weil er für die Studie mit Blut unterschrieben hat. Das geht nicht.

Wir müssen einen Weg finden, wie man den Wert des Medikaments bewerten kann, ohne dass Overall Survival herauskommt. Ich muss etwas Positives zu Frau Wieseler sagen. Ich finde es gut, dass Sie sich bemüht haben, einen Parameter herauszufinden, der die Belastung der Patienten reflektiert. Da haben Sie Time to Worsening of Pain, das angeboten war, intensiv beurteilt. Es bleibt trotzdem: Das sind nur 15 Prozent der Patienten. Das ist ein einzelnes Kriterium. Im Grunde ist es wie eine Art Surrogatparameter für die gesamte Gruppe der Patienten. Die anderen haben Lymphknotenmetastasen, Lebermetastasen, Lungenmetastasen, wer weiß was für Probleme. Das Krankheitsbild ist ganz bunt, was die Metastasierung angeht. Man nimmt diese 15 Prozent. Wenn 85 Prozent das Symptom gar nicht haben, kann im Lebensqualitätsfragebogen nicht herauskommen, wie Sie gesagt haben, dass Schmerzen positiv beeinflusst worden sind. Ich finde es gut, dass man sich bemüht, die Symptomatik zu erfassen. Aber diesem Krankheitsbild wird das nur sehr locker gerecht.

Sie haben bei progressionsfreiem Überleben ein Hazard Ratio von unter 0,5. Das würde man nach Kriterien für Overall Survival erheblich als Zusatznutzen bewerten. Das ist ein Durchbruchmedikament. Das kommt hier heraus. Ich glaube, dass man hier progressionsfreies Überleben nehmen muss und dass man alles andere unterordnen kann. Time to Worsening of Pain ist ein Parameter, aber er reicht nicht, um alles abzubilden. Ich glaube, dass das Studiendesign in dieser Art richtig war.

Das Kriterium Lebensqualität ist unglücklich gewählt. Ich finde die Studie nicht gut dafür. In der Publikation von Wells taucht sie gar nicht auf. Da waren die Lebensqualitätsdaten offensichtlich so schlecht, dass sie gar nicht erwähnt worden sind. Wenn ich richtig gezählt habe, ist in Ihrem Dossier – es tut mir leid – nach einem Jahr nur noch weniger als die Hälfte der Fragebogen beantwortet worden. Das ist nicht gut. Das hätte man besser machen müssen. Aber ich glaube, man kann das weder als Pro noch als Kontra nehmen. Diese Daten sind nicht auswertbar. So etwas ist nicht zuverlässig. Ich glaube auch, dass FACT-G für ein solch heterogenes Patientenkollektiv nicht gut ist. Da hätte man einen symptombezogenen Fragebogen nehmen müssen.

Das Letzte ist die Diskussion um die 65 Jahre. Sie haben wieder eine Heterogenität festgestellt. Unsere Statistiker sagen: Die Gruppe der über 65-Jährigen im Placeboarm umfasste noch 12 Patienten. Da jetzt eine Nutzenbewertung zu machen, die besagen soll, es gebe einen unterschiedlichen Nutzen für junge und alte Patienten, kommt uns methodisch dünn vor. Sie wissen, dass wir das medizinisch völlig ablehnen. Wir versuchen den Ärzten inzwischen beizubringen, dass sie sich nach dem Status der Patienten richten sollen, ob sie alt oder jung sind, aber nicht, ob sie das 65. Lebensjahr erreicht haben. Wenn wir das als Zu-

lassungsbedingung hätten, dann hätten wir ein Präparat, das für über 65-Jährige nicht zugelassen wird, aber für unter 65-Jährige schon. Dann würden wir wahrscheinlich bald einen Prozess wegen Altersdiskriminierung bekommen.

Hier geht es um Nutzenbewertung. Ich glaube, dass die Daten zu dünn sind, um eine Altersbegrenzung einzuführen. Für das sehr kleine Kollektiv der über 65-Jährigen – das mittlere Alter bei dieser Patientengruppe ist 50 – kann man keine eigene Bewertung stattfinden lassen. Meine Bitte ist, nicht zu sehr auf Subgruppen zu gehen, sondern das große Bild zu beachten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Herrn Wörmann wollte ich entgegenen: PFS sehe ich schon als wichtig, aber nur dann, wenn man wirklich symptomorientiert patientenrelevante Begleitumstände herausfinden kann. PFS kann man in der wissenschaftlichen Welt nicht unbedingt allein akzeptieren. Es wird überall darauf hingewiesen, dass man, wenn es irgend geht, symptomorientiert patientenrelevante Begleithinweise generieren muss. Das ist aufgrund des Designs hier schwierig gewesen. Aber irgendeinen Anhaltspunkt außer PFS muss man schon noch haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann sofort dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bin völlig Ihrer Meinung. Ich glaube, es allein kann nicht reichen. Deswegen finde ich es gut, dass man versucht hat, über Schmerzen an das Thema heranzugehen und zumindest irgendwo zu zeigen, dass es einen Unterschied macht. Vielleicht ist es das Einzige, wo es fassbar war, und da kommt es positiv heraus. Insofern bestätigt das die Richtung, in die es geht.

Unserer Argumentation im letzten Jahr war eine andere. Die Selektion bei dieser Gruppe von Patienten findet vorher statt. Man nimmt nicht alle, die ein hohes Calcium und einen hohen Calcitoninwert haben, sondern man nimmt die, die eine symptomatisch progredient aggressive Krankheit haben, das heißt, man selektioniert vorher die Patienten, die wirklich krank sind. Insofern glaube ich, dass beim medullären Schilddrüsenkarzinom eine besondere Lage gegeben ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich habe noch zwei Anmerkungen zum Schmerz. Sie hatten während der ganzen Studienzeit palliative Bestrahlungstherapie erlaubt und haben gerade erwähnt, dass Sie an vierter Stelle Knochenmetastasen hatten. Ich habe auch in einer Ihrer Publikationen, glaube ich, gefunden, dass es nach der Literatur bis zu 43 oder 45 Prozent Knochenmetastasen bei MTC gibt. Das hat im gewissen Sinn auch Auswirkungen auf Schmerzen im weitesten Sinne. Auch Knochenmetastasen machen nicht wenig Schmerzen. Haben Sie irgendwelche Daten über den Anteil an begleitender Strahlentherapie palliativer Natur im Rahmen der Studie, was die einzelnen Arme angeht? Wie häufig wurde Strahlentherapie benötigt? Denn auch das wäre für die Schmerzbeurteilung ein relevanter Aspekt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Zaun wieder.

Frau Dr. Zaun (AstraZeneca): Ja, gern. – Allerdings habe ich die Daten zur Schmerzstrahlentherapie im Moment nicht präsent; das gebe ich ehrlich zu. Herr Andersohn sieht gerade nach, ob er sie findet.

Ich möchte aber gern zu der Schmerzproblematik ergänzen: Fast alle Patienten in der Studie haben zu verschiedenen Zeitpunkten Schmerzmittel eingenommen. Die Patienten, die tatsächlich einen so relevanten Schmerz hatten, dass sie Morphine in einer Dosis über 10 mg pro Tag eingenommen haben, waren nur eine kleinere Gruppe innerhalb der gesamten Patienten. Als häufige Medikation haben 30 Prozent Paracetamol, 25 Prozent Ibuprofen eingenommen. Es ist durchaus so, dass diese Patienten Schmerzen haben, sicherlich auch zur Krankheit gehörend, als Alltagsphänomen, ohne dass die in die Gruppe der Patienten mit schwerem Schmerz, die entsprechend Morphine bekommen haben, hineingefallen sind.

Herr Dr. Mayer: Begleitende Schmerztherapie ist in dieser Studie nicht dezidiert erhoben worden. Es gibt Patienten mit chronischen Schmerzen, für die ein Äquivalent von 10 mg Morphin nicht der Top von allem sind. Die brauchen über Jahre weit höhere Dosen. Somit muss man sich schon die Frage stellen: Ist die begleitende Schmerztherapie im Rahmen dieser Studie wirklich ausgereift gewesen? Wie war die Hinführung, wenn zu Progresszeiten ein Schmerz von 5 oder 6 auftaucht, sprich: Welche Schmerzen hat der Patient kurz vor dem Progress gehabt? Hätte man da die Schmerztherapie hinführend optimieren können, dass es gar nicht zu einem sprunghaften Schmerzanstieg kommt? Da wären sicherlich Vordaten oder begleitende Schmerzdaten relevant, die bis zur Progression klar machen: Wie wurde der Patient individuell mit Schmerzmitteln behandelt? und: Ausreichend?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Zaun.

Frau Dr. Zaun (AstraZeneca): Ich kommentiere das gern kurz. Das ist sicherlich eine Problematik der Studie. Nun muss man sagen, der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Es war ursprünglich nicht als eine Schmerzstudie im klassischen Sinne angelegt, die in erster Linie darauf abgezielt hat, die Symptomatik Schmerz bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom zu untersuchen. Ich denke, man wird es immer wieder haben, dass man im Verlauf der Durchführung einer Studie auf Fragestellungen stößt, die man mit dieser Studie nicht vollumfänglich beantworten kann.

Herr Dr. Mayer: Eine letzte Frage zur Verblindungs- oder Entblindungsproblematik, wenn ich noch darf. – Ich habe in der Originalpublikation zu der Studie 58 gelesen, dass 51 Patienten open label Vandetanib erhalten haben, bevor der Progress zentral festgestellt worden ist, finde im Dossier aber nicht, dass diese Patienten aus der Population herausgenommen worden sind. Ich lese im Dossier 4 Amendment 6, dass eine Anpassung des Studienplans stattgefunden hat, dass Prüfarzte die Möglichkeit hatten, Patienten, welche auf verblindeter randomisierter Therapie waren, zu entblinden, unabhängig vom Progress. Das fand ich jetzt auch erstaunlich. Das Amendment 6 war zwar erst 2010, aber es heißt letztendlich doch, dass man freigegeben hat, die verbleibenden Verblindeten zu jeder Zeit ohne Progress zu entblinden. War das eine ethische Anmerkung von irgendjemandem?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Zaun, bitte.

Frau Dr. Zaun (AstraZeneca): Danke. – Es war in der Tat so. Die Studie hatte ihren primären Endpunkt schon 2009. Es war eine Entscheidung des Steering Committee der Studie, weil es keine weitere Therapie gab, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, wenn man nicht allen Patienten ermöglichen würde, diese Therapie zu bekommen. Ob das im Rahmen der Studiendurchführung klug war oder nicht, darüber kann man sich sicherlich streiten. Aber aus ethischen Gründen wurde es als angemessen angesehen, die Studie zu diesem Zeitpunkt für alle Patienten in diesem Sinne aufzumachen: Alle Patienten konnten, wenn sie wollten, Vandetanib erhalten.

Herr Dr. Mayer: Waren das die 51, die in dieser Publikation erwähnt werden? Denn die Publikation war, glaube ich, 2011. Oder waren das wieder andere Patienten?

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Der erste Punkt, den Sie angesprochen haben, ergibt sich aus der Tatsache, dass die Progression anhand der RECIST-Kriterien auf Basis eines zentralen Prozesses festgestellt wurde. Nun ist es aber so, dass es natürlich auch die lokalen Untersuchungen gibt. Das heißt, wenn lokal die Einschätzung vorlag, dass, basierend auf den dort erhobenen radiologischen Befunden, ein Progress vorlag, konnte der Patient natürlich entblindet werden, dann wurde die randomisierte Behandlung beendet. Im Fall von Placebo hat er die Möglichkeit bekommen, open label Vandetanib zu erhalten.

Dennoch ist es so, dass in der Primäranalyse die Progressionen nach der zentralen Auswertung berücksichtigt wurden. Es kam in einzelnen Fällen dazu, dass der lokal festgestellte Progress zentral nicht verifiziert werden konnte, sondern erst später. Dennoch hat man praktisch konservativ diese zweiten Erhebungen zur Grundlage der Analyse gemacht. Das ist deswegen konservativ, weil bei der Auswertung von PFS einige Patienten im Placeboarm tatsächlich schon Vandetanib erhalten haben.

Es gibt eine Sensitivitätsanalyse dazu, die praktisch die Zeit genau nach dieser Entblindung ausschließt. Die führt logischerweise dazu, dass der Effekt, den man bezogen auf PFS unter Vandetanib sieht, nochmals stärker ausgeprägt ist. Er ist nicht 0.7, sondern 0.27 oder so etwas in dieser Richtung.

Herr Dr. Mayer: War das grundsätzlich erlaubt, war das praktisch ein lokales Setting? Denn die RECIST-Kriterien sind sehr diffizil und sehr spezifisch. Es wird ja zentral gemacht, damit die Messprozeduren wirklich verblindet durchgeführt werden. Ist es valide, wenn letztendlich das lokale Studienzentrum das auch machen kann?

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Das Problem ist, dass man im operativen Studiengeschehen mit diesem Problem leben musste, weil es automatisch immer zu einem Zeitversatz zwischen dem lokal festgestellten Progress und dem Zeitpunkt kam, bei dem das Review Committee die erhobenen Befunde zentral überprüft und eingeschätzt hat. Die Zeit, zu warten, bis das vorlag, erschien nicht akzeptabel, also den Patienten so lange im Unklaren zu lassen, ob er entblindet werden kann und ob das ein Progress im Sinne der Studienkriterien ist oder nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann direkt dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist durchaus üblich. Hier hätte man es sich anders vorstellen können, weil der Zeitverlauf der Erkrankung relativ ist. Wenn jemand zum Beispiel

ein nicht kleinzelliges Lungenkarzinom hat, er in vier Wochen keine Luft mehr bekommt, können Sie nicht warten, dass der bezahlte Radiologe im Zentrum – vielleicht ist er auch gerade im Urlaub – das bewertet hat. Darauf kann man die Studie nicht aufbauen und dem Patienten kein Crossover erlauben. Deswegen ist es eigentlich üblich, dass lokal entschieden werden darf, auch wenn man sich ein anderes Design hätte vorstellen können.

Herr Dr. Mayer: Dann wäre es gut, so etwas im Bericht oder im Dossier zu erwähnen. Denn ich finde, es wird überall darauf abgestellt, dass man es zentral valide auswertet. Es ist nicht so ganz valide, zumindest wenn es verschiedene Zentren vielleicht doch verschieden machen, auch wenn es ethisch oder, wie Sie sagen, von der Dringlichkeit her manchmal geboten ist. Aber letztendlich ist es subjektiv. Es sind Profis, klar. Aber es ist keine zentrale einheitliche Beurteilung dieser Kriterien, zumindest vom Zeitpunkt der Entscheidung Verblindung oder nicht Verblindung.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Toptransparenz ist erforderlich, ja.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bevor wir in der Wortmeldeliste weitergehen, will ich darum bitten, dass man bei den Antworten versucht, etwas aufzuklären, was aus meiner juristischen Sicht nicht schlüssig ist. Eben hat Frau Büchner – aus meiner Sicht relativ eindrucksvoll – dargestellt, dass das IQWiG fatalerweise Schmerzen nicht berücksichtigt habe. Sie haben dargestellt, wie gravierend die Schmerzzustände sind, 6 im Vergleich zu 5 bei Milzoperation, andauernd, also den Patienten nicht nur temporär belastend. Frau Wieseler hat zu den nachgereichten Daten gesagt: Wir haben jetzt ein Bild über die Schwere des Schmerzes und werden uns daraufhin mit dieser Problematik beschäftigen. Dann höre ich im weiteren Verlauf der Diskussion: Eigentlich sind nur 20 Prozent der Patienten auch in Phasen des Progresses überhaupt auf Opiatgaben über 10 mg angewiesen. Der Rest macht es mit Diclofenac etc. pp. Herr Wörmann sagt dann, der Schmerz ist etwas, was vielleicht in den Vielgestaltigkeiten der Krankheit, je nachdem, wo Metastasen auftreten, vielleicht gar nicht so relevant ist. Dann höre ich, der Schmerz geht bei der allgemeinen Einschätzung der Lebensqualität im Grundrauschen unter. Das gibt für mich mittlerweile, nach dem ich persönlich am Anfang ein relativ klares Bild hatte, zunehmend etwas wässrige Konturen. Ich hätte gern noch etwas präzisere Aussagen. Denn eben wurde gesagt, die werden andere Schmerzmittel nehmen. Herr Mayer hat danach gefragt: Wie hoch ist der Anteil der Patienten, die tatsächlich einer geordneten Schmerztherapie zugeführt werden? In welcher Form kann hierauf Einfluss genommen werden? Wie kann dieses Präparat im Add-on positive Wirkungen haben?

Ich sage ausdrücklich, dass das jedenfalls aus meiner Sicht eine sehr wichtige und zentrale Frage ist. Deshalb hätte ich gerne eine klare Antwort, wenn man sie geben kann, oder die Antwort: Wir wissen nichts. Aber wenn wir nichts wissen, sind wir wieder relativ nahe bei dem Punkt, bei dem wir am Anfang waren: dass man in der Nähe dessen ist, was das IQWiG am Anfang gesagt hat: Man kann die Schmerzsymptomatik und die Bedeutung der Schmerzsymptomatik in der Gesamtbeurteilung nicht richtig einordnen. Das ist ein aus meiner Sicht entscheidender Punkt für die Beantwortung. Das kann man bei der weiteren Fragestellung vielleicht mit zu beantworten versuchen. Es braucht nicht extra beantwortet zu werden. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte auf Ihre Aussagen zur Lebensqualität zurückkommen. Sie hatten am Anfang ausgeführt, dass man aus der Studie weder auf eine Verschlechterung noch auf eine Verbesserung der Lebensqualität schließen kann. Ich denke, insgesamt sind die Daten so schwach, dass man überhaupt keine Aussage zur Lebensqualität machen kann. Ich glaube, das ist von verschiedenen Rednern, auch von Ihnen selbst, im Anschluss klargestellt worden. Bei diesen geringen Rückläufen ist einfach aus der Tatsache, dass Sie keinen Gruppenunterschied sehen, gar nichts abzuleiten.

Vielleicht zu Herrn Wörmann und der Diskussion um die Altersauswertung. Im AMNOG ist vorgesehen, dass Altersauswertungen betrachtet werden. Wir hätten auch lieber Daten zum sogenannten biologischen Alter. Die liegen einfach nicht vor. Wir arbeiten mit dem, was im Dossier ist, und beurteilen diese Daten. Wenn uns in Zukunft aussagekräftigere Altersstratifikationen vorlägen, wäre das sicherlich sinnvoll.

Herr Hecken (Vorsitzender): Möchte jemand darauf replizieren? – Herr Dintsios.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Ich möchte mich Herrn Wörmann anschließen, dass wir hier ein Durchbruchmedikament haben, und möchte darauf hinweisen und auch die Aussagen von Herrn Mayer zur Kenntnis nehmen, dass wir aufgrund der Studiendesigns Gefahr laufen, bei Medikamenten, die extrem wirksam sind und aus ethischen Gründen einen Crossover erlauben müssen, mit den Kriterien der Sozialgesetzgebung, wie wir sie jetzt haben, und der Operationalisierung der jeweiligen Kriterien, also der Mortalität, diesen Durchbruchcharakter nicht zeigen zu können. Dann muss man sich sowohl auf EMA-Seite als auch hier überlegen, wie man mit einer solchen Problematik umgeht. Denn dass es zu einer 63-prozentigen Crossover-Rate gekommen ist, ist auch dem geschuldet, dass Sie die Patienten informieren müssen, wenn Sie deren Zusage einholen wollen. Wenn Sie in der Phase II überzeugende Daten haben, können Sie diese Daten nicht vorenthalten. Wenn Sie in der Onkologie einmal unterwegs waren – ich glaube, Sie waren das auch –, werden Sie wissen, dass ein Patient, der das weiß, gern „crossovert“. Das heißt, wir haben ein praktisches Problem.

Zum Lebensqualitätskonzept. Ich nenne das übrigens psychometrischen Konstruktivismus. Ich habe das beim letzten Mal beim Arbirateronacetat ausgeführt. Ich war vor langer Zeit selber Patientenvertreter im Klinikum Nürnberg. Das Problem ist ganz einfach: Die Patientenvertreter wollen immer Lebensqualität, auch im palliativen Kontext. Dass die Rückläufe so schwach sind, liegt genau daran. Wenn Sie wöchentlich so etwas einholen wollen, machen die Patienten irgendwann nicht mehr mit, unabhängig von der Änderung der Sensitivität des FACT. Das ist ein Problem der Konstruktion. Das ist ein Dilemma, aus dem auch der Hersteller nicht herauskommt. Denn auch nicht herstellergesponserte Studien, die die Lebensqualität erheben wollen, scheitern oft genau an den gleichen Problemen. Es ist kein Problem des Sponsorings, es ist ein Problem des palliativen Kontextes.

Zu dem Alter. Frau Wieseler hat vorhin darauf Bezug genommen. Das biologische Alter wäre ein interessantes Konzept. Wenn man das einwandfrei wissenschaftlich bestimmen könnte, wäre ich vollkommen bei Frau Wieseler. Nur muss ich sagen, der Interaktionsindex ist extrem schwach; er lautet in den drei Nachkommastellen 198. Das heißt, wenn man das aufrundet, kommt man auf 0,2. Ich bin gar nicht sicher, ob das ein Hinweis auf eine Interaktion ist. Ich schließe mich da Herrn Wörmann an.

Ich möchte einen Kritikpunkt anfügen. In der ersten Bewertung hat das IQWiG geäußert, dass man sich nicht schlüssig sei, ob es bei der Subpopulation, die betroffen war, um schwerwiegende Schmerzereignisse handle. Sie haben von 20 Prozent gesprochen. Hier wurden auch 15 Prozent genannt. Es sind nicht nur 10 mg Morphinsulfat von einem Schritt zum anderen. Es gibt auch eine andere Operationalisierung. Das sind die 2 Punkte mehr. Die Baselines waren bei 2 bis 3, wenn ich mich richtig erinnere; Frau Wieseler möge mich korrigieren. Wenn ich aber zwei dazunehme, bin ich bei dem Ereignis, dass ich zähle, nicht mehr beim nicht schwerwiegenden Ereignis. Dann bin ich bei 5 Komma noch etwas, die ich bei der Amputation der unteren Extremität habe. Deswegen hat es mich damals verduzt, als ich das einmal gelesen habe. Ich akzeptiere, dass man sich ein bisschen schwer getan hat. Aber wenn man sich die Operationalisierung anschaut, muss man klar wissen, dass, wenn das Ereignis eingetreten ist, man schon lange nicht mehr bei nicht schwerwiegenden Ereignissen ist, dass man bei schweren Schmerzen gelandet ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler direkt dazu.

Frau Dr. Wieseler: Zu der Frage, in welchem Maße Patienten bereit sind, in Studien Daten zur Lebensqualität selbst mit zu erheben. Ich habe im letzten Jahr an einem Workshop der EMA zu diesem Thema teilgenommen, bei dem eine ganze Reihe von Patientenvertretern waren, die ganz ausdrücklich berichtet haben, dass Patienten in Studien sehr wohl bereit sind, Lebensqualitätsfragebögen auszufüllen, weil das der Parameter ist, der sie interessiert. Es gibt eine ganze Reihe von Studien, denen es gelingt, diese Daten zu erheben, einfach, weil das aus Patientensicht etwas Relevantes ist. Deshalb sind die Patienten bereit, diese Daten zu erheben.

Es wird schwierig, wenn man es so macht wie in dieser Studie. Darauf sind Sie schon eingegangen. Es wird sicherlich nicht empfohlen, jede Woche die Lebensqualität zu erheben. Das hat außer der Ermüdung der Patienten auch andere inhaltliche Gründe, die Erinnerung an das Ergebnis der letzten Woche und solche Dinge. Was hier wahrscheinlich zusammengekommen ist, ist die Tatsache, dass man das damals lediglich explorativ erhoben hat, dass der Stellenwert dieses Parameters zum Zeitpunkt der Studienplanung noch nicht so war, wie er vielleicht jetzt ist, sodass man in der Studienplanung sicherlich nicht das optimale Design für die Lebensqualität verwendet hat.

Zu der Schwere des Schmerzes. Nur weil die Gruppe im Mittel 2 Punkte hat und das Kriterium ebenfalls 2 Punkte beträgt, kann ich nicht davon ausgehen, dass alle Patienten, die als solche mit einer Veränderung um 2 Punkte gezählt werden, bei 4 landen. In dieser Population hatten eine ganze Menge von Patienten 0 Punkte bei der Schmerzerhebung am Anfang. Die wären mit einer Veränderung von 2 bei 2 gewesen, was immer noch als leichter Schmerz gilt. Das ist in dieser Art und Weise leider nicht zu beurteilen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dintsios, wollen Sie jetzt eine Methodendiskussion IQWiG-intern oder post-IQWiG führen oder eine kurze Anmerkung machen?

Herr Dr. Dintsios (vfa): „Im Mittel“ hat Frau Wieseler richtig gesagt. Im Mittel ist 2 plus 2 gleich 4, wiederum im Mittel. So weit muss man sich schon mit Mittelwerten auskennen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler kennt sich mit den Mittelwerten aus. Das stellen wir für das Protokoll fest. Zwei plus zwei ist vier; diesen allgemeinen mathematischen

Grundsatz halten wir auch fest. Dass ein Teil der Patienten auf der Schmerzskala bei 0 war, wie Frau Wieseler eben gesagt hat – damit mögen Sie Recht haben –, und bei einer Zunahme um 2 Punkte bei 2 landen, bei einem leichten Schmerz, halten wir auch fest. Insofern haben wir Frieden hergestellt und sind alle glücklich und zufrieden. – Frau Teupen, bitte schön.

Frau Teupen: Ich wollte unterstützen, was Frau Wieseler zur Lebensqualität gesagt hat. Trotzdem würde ich gern die Frage stellen: Wieso haben Sie das wöchentlich erhoben? Aus dem Modul geht hervor, dass Sie es alle zwölf Wochen erhoben haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer kann diese studienhistorische Frage beantworten, die wir nicht mehr korrigieren können? Faktum ist, Sie haben es wöchentlich gemacht. Ob das gut ist, ist eine andere Frage.

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Ich habe das eben nachzuvollziehen versucht, weil ich auch darüber gestolpert war. Es ist tatsächlich so, der Pain Score ist das, was im Patiententagebuch jede Woche abgefragt wird. Der Quality-of-Life-Aspect ist alle zwölf Wochen abgefragt worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist wieder eine andere Baustelle. Das heißt, Sie haben die Schmerzen jede Woche abgefragt, was auch Sinn macht; denn fünf Wochen später hat man es vergessen.

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Genau. – Wo wir gerade beim Schmerz sind, kann ich auf Ihre Nachfrage eingehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, vielleicht meine Verwirrung ein bisschen auflösen oder strukturieren.

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Time to Worsening of Pain und auch die Schmerzprogression, die Schmerzverschlechterung, die hier gemessen wurde, sind tatsächlich ein hochrelevanter Endpunkt. Um die Schärfe aus der Diskussion herauszunehmen, würde ich sagen: Wir unterstützen die Analyse ausdrücklich, die das IQWiG bezüglich der Scores zum Zeitpunkt der Worsening of Pain angefragt hat. Die ergab einen Bereich von 5 bis 6 als Mittelwert. Jetzt ist diskutiert worden: Wie viele Patienten waren davon überhaupt betroffen, sind es 10 Prozent oder 20 Prozent? Die Daten habe ich mir kurz vorgenommen. Es betraf in dieser Zielpopulation, die wir uns anschauen, insgesamt 93 Patienten von den gesamten Patienten, die in die Analyse eingegangen sind, die so ein Ereignis im Laufe der Studie hatten. Der Anteil müsste bei 50 Prozent liegen. Das heißt, 50 Prozent hatten in dieser Population tatsächlich so ein Ereignis. Das kann man durchaus als relevant einschätzen, vor allen Dingen vor dem Hintergrund, dass es eher noch eine Unterschätzung ist, denn uns fehlen Werte; das heißt, es könnte durchaus noch mehr Patienten betreffen.

Zum Zweiten. Betrachtet man die Frage: Wie ist die begleitende Schmerzmedikation gewesen, ist sie optimal durchgeführt worden?, so muss man dazu sagen, dass vom Studienprotokoll keine Einschränkungen gemacht worden sind, allerdings auch keine Vorgaben, weil es eben keine Schmerztherapiestudie im eigentlichen Sinne war. Die Schmerztherapie oblag den lokalen Behandlern und wurde gemäß Best Supportive Care durchgeführt. Das heißt, es

gab keine Einschränkung in irgendeiner Art und Weise. Es gibt eine Zusatzanalyse, bei der einmal geschaut wurde: Wie groß ist der Einfluss der Opiate auf den Schmerz, der beobachtet wurde? Da haben wir die Opiate aus der Endpunktdefinition ausgeblendet, weil die Definition der Time to Worsening of Pain den Aspekt Erhöhung der Opiatdosis als zusätzlichen Anteil dieses Endpunktes enthielt. Wenn man das in der Sensitivitätsanalyse ausgeblendet hat, war das Ergebnis nicht mehr statistisch signifikant, was darauf hindeutet, dass die begleitend durchgeführte Opiattherapie durchaus einen Einfluss auf das Ergebnis hatte, was den Pain Score angeht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Nahnauer, bitte.

Frau Dr. Nahnauer: Ich möchte darauf aufmerksam machen, dass es ein Conditional Approval ist, dass wir noch Daten erwarten, dass man immer etwas vorsichtig sein muss, wenn man es als Durchbruchsarzneimittel bezeichnet. Das heißt, wir werden im Laufe der Zeit immer besser wissen, ob es das tatsächlich ist oder nicht.

Ich habe eine Frage zur RET-Mutation. Aus den Daten geht hervor, Sie machen noch Studien dazu. Welche Studien laufen da? Welche Daten werden Sie noch erheben? Warum wird nach der Fachinformation nicht zum Diagnosezeitpunkt, sondern zum Behandlungszeitpunkt ein Test empfohlen? Er ist Voraussetzung für die Behandlung; das ist klar. EMA weist darauf hin, dass bei „negativ“ oder „unbekannt“ geringere Wirksamkeiten auftreten können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Zaun, bitte.

Frau Dr. Zaun (AstraZeneca): Danke schön. – Wir haben mit der EMA beziehungsweise mit dem CHMP eine Studie vereinbart. Aufgrund dieses Conditional Approval werden wir noch die Studie machen, die sich speziell mit dem Thema RET-Mutation beziehungsweise Wirksamkeit bei Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer RET-Mutation befasst. Das ist eine nicht interventionelle Studie; sie wird im Laufe dieses Jahres noch beginnen. First subject in ist für August dieses Jahres geplant. Die Entwicklung dieser Studie hat in Diskussion mit der EMA etwas länger gedauert, als es ursprünglich geplant war. Aber im August wird sie tatsächlich starten, sodass wir davon ausgehen, dass wir Ende 2015 einen Readout haben, sodass man zum Ende des Conditional Approval eine Aussage dazu treffen kann, ob die vorhandene oder nicht vorhandene RET-Mutation tatsächlich eine Bedeutung hat. Nun haben wir in unserer Studie durchaus positive Daten für Patienten, die keine RET-Mutation hatten, gezeigt.

Die Frage: Wann sollte der Test auf die RET-Mutation gemacht werden?, ist etwas, was sich aus dem klinischen Alltag ergibt. Wenn Sie Patienten mit einer hereditären Erkrankung haben, MEN-2-Syndrom zum Beispiel, wird häufig ein solcher Test schon in der Vergangenheit stattgefunden haben. Im Moment ist es noch nicht klinischer Alltag, dass jeder Patient, bei dem ein medulläres Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert wird, automatisch auf eine RET-Mutation getestet wird. Wir wissen aus anderen Indikationen: Bis sich ein solcher Test in einer neuen Indikation etabliert hat, wofür es früher keinen Test gab, dauert es eine Weile. Insofern würden wir keinen Einfluss auf die Entscheidung des Arztes nehmen wollen, zu welchem Zeitpunkt eine RET-Mutation diagnostiziert werden soll.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Nahnauer, bitte.

Frau Dr. Nahnauer: Eine Nachfrage dazu. Ist die nicht interventionelle Studie eine angeordnete Unbedenklichkeitsstudie oder eine freiwillige?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Zaun.

Frau Dr. Zaun (AstraZeneca): Das ist eine Studie, die im Rahmen des erteilten Conditional Approval mit der EMA vereinbart wurde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir würden es sehr begrüßen, wenn es einen Biomarker geben würde, weil die Anzahl der Patienten, die behandelt werden müsste, besser begrenzt werden könnte. Auf dem amerikanischen Onkologenkongress Anfang Juni haben allerdings Daten gezeigt, dass es eine Aktivierung von RET ohne die Mutation zu geben scheint. Das heißt, wir schließen im Zweifelsfall, wenn wir die Mutation als Grenzwert nehmen würden, Patienten aus, die ansprechen. Es gibt ein ähnlich wirksames Präparat, Cabozantinib; dort wurde das mit RET-Mutation gemacht und es kommt keine Korrelation zum Mutationsstatus heraus. Das scheint also nicht beantwortet zu sein.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer: Meine Frage ging dahin: Die Fachinformation hält sich etwas – ich sage es platt – wuselig. Sie empfiehlt, und sie empfiehlt einen Zeitpunkt. Dann ist die Frage interessant, zu wissen: Wie geht ein Arzt damit um?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir verlangen es nicht und verlangen es zurzeit nur als wissenschaftliche Arbeit.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Zwei Punkte ganz kurz. Ich wollte nur noch einmal bestätigen: Ich fand es schön, dass Sie, Herr Andersohn, noch einmal auf die Frage eingegangen sind, welche Patientengruppe überhaupt von der Erhebung der Zeit bis zur Schmerzprogression betroffen ist. Ich möchte rekapitulieren: Es sind ungefähr 93 von den 183, der Subgruppe. Ist das die Größenordnung? – Gut.

Noch eine kleine Frage auch zum RET-Mutations-Status. Die Unsicherheit bezüglich der nicht mutierten Patienten ist aus der Zulassungsstudie insofern mit Vorsicht zu genießen, als die Gruppe, die als RET-negativ eingestuft wurde, im Sinne eines Worst-Case-Szenarios höchstens einen unbekanntem Mutationsstatus hat. Ist das richtig? Es ist eigentlich nur ein ganz geringer Anteil, die wirklich einen Test hatten und negativ getestet wurden. Insofern stellt sich die Frage, ob da ein Unterschied besteht oder nicht. Das Worst-Case-Szenario ist natürlich besser, aber es werden vermutlich – es sind ungefähr 50/50, ganz grob – mit einem positiven RET-Mutations-Status in dieser Gruppe sein. Wie ist das für diese nicht interventionelle Studie geplant? Da wird man wahrscheinlich ein ähnliches Problem haben, wenn die Testung freigegeben ist. Was sagen Sie dazu? Die Frage ist schon interessant, ob es da einen Unterschied gibt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Zaun wieder.

Frau Dr. Zaun (AstraZeneca): Es ist in der Tat so, dass in der Studie quasi im ersten Durchgang die Anzahl der Patienten mit sicher negativer RET-Mutation sehr gering war. Man hat sich bemüht, von den Patienten, die einen unbekanntem RET-Mutations-Status hatten, so viele wie möglich nachzudiagnostizieren, wobei aus Gründen der Qualität, Menge usw. des Tumormaterials man bei vielen Patienten nicht die komplette Sequenzierung machen konnte. Aber man konnte zumindest die häufigste RET-Mutation bei vielen Patienten ausschließen. In der Fachinformation gibt es auch eine Tabelle, die auf RET-mutations-positive und -negative Patienten Bezug nimmt. AstraZeneca hat sich durchaus bemüht, den Pool der wahrscheinlich RET-mutations-negativen Patienten nochmals zu vergrößern. Auch für die konnte – das passt zu der Aussage, die Professor Wörmann gerade gemacht hat – gezeigt werden, dass das PFS ähnlich gut war.

Bei der Studie 104, die mit der EMA vereinbart ist, geht es nicht um die Untersuchung der Behandlung mit Vandetanib, sondern das ist eine rein diagnostische Studie. Da werden Patienten auf RET-Mutations-Status untersucht. Da wird man sicherlich versuchen, besser herauszuarbeiten, wie viele Patienten tatsächlich RET-mutations-positiv und – interessanterweise – wie viel mehr RET-mutations-negativ sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich habe noch eine Frage. Wir hatten eingangs auch über Patientenzahlen gesprochen. Sie nennen in Ihrem Dossier die Zahl von 1.000, die in Betracht kommen. Wir haben eben gehört: Zwischen 400 und 600 Patienten, je nachdem, wer vorgetragen hat, kommen generell für eine Behandlung in Frage. Tatsächlich angewendet wird der Wirkstoff im Augenblick bei circa 120 Patienten. Könnten wir vielleicht noch ein bisschen Klarheit haben, wie Sie auf die 1.000 kommen, die ursprünglich genannt worden sind? Denn die Bezifferung der Patientenzahlen ist für den Beschluss wichtig. Denn die scheint mir bei einer insgesamt in Betracht kommenden Patientenkohorte von 500 bis 600 oder 400 bis 600 nicht erreichbar, wenn richtig ist, was Sie alle sagen, dass Ärzte sehr sorgfältig selektieren und im Vorfeld die Entscheidung treffen: Wer wird entsprechend behandelt oder nicht? Dazu hätte ich gern eine Klarstellung. – Frau Büchner.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Die Spanne, die wir im Dossier angegeben, geht von 64 bis 1.544 Patienten. Die ergibt sich daraus, dass wir extrem wenig Evidenz für die Prävalenz und Inzidenz gefunden haben und deshalb die Daten verstärken mussten und ein Delphi Panel dazu durchgeführt haben. Durch die Berechnung und durch dieses Vorgehen und auch durch den Vorschlag, den das IQWiG zum ersten Dossier gemacht hatte, ergab sich die extrem große Spannweite. Wenn man aber tatsächlich in Krankenhäusern unterwegs ist und mit Ärzten spricht, dann scheinen die 1.544 weit überschätzt zu sein und die 64 weit unterschätzt. Die Wahrheit liegt sicherlich irgendwo dazwischen. Die Ärzte, mit denen wir gesprochen haben, gehen realistischer Weise von den 500 bis 600 Patienten aus.

Wir können natürlich nicht definitiv sagen, wie viele Patienten derzeit mit Vandetanib behandelt werden. Wir können es nur schätzen; es sind zwischen 120 und 150 Patienten, eine realistische Größenordnung aufgrund der verordneten Packungen und der vermuteten Dosis. Wir sehen, dass die Zahl von 120 bis 150 Patienten seit einiger Zeit stabil bleibt. Da ist kein Trend nach oben oder nach unten zu beobachten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Möchten Sie noch etwas vortragen? – Ich glaube, wir haben es erschöpfend diskutiert. – Frau Büchner, vielleicht noch drei Takte.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ich glaube auch, dass wir es erschöpfend diskutiert haben. Ich denke nur, es ist wichtig, die Bewertung unter Berücksichtigung der Erkrankung durchzuführen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das werden wir tun; dessen können Sie sich sicher sein. Das tun wir aber immer, auch wenn Sie das vielleicht nicht glauben. Wir schauen uns schon die Krankheit an, die zugrunde liegt, und die Therapiealternativen.

Dann bedanke ich mich ganz herzlich bei Ihnen, die Sie heute wieder unsere Gäste waren. Wir werden auf der Basis dessen, was Sie noch an Unterlagen nachgereicht haben, und dem, was sich aus der Diskussion ergeben hat, eine Entscheidung zu treffen haben.

Ich sage dafür gleich danke schön, bis zum nächsten Mal, aber hoffentlich nicht mehr mit diesem Wirkstoff. Das würde uns wahrscheinlich gemeinsam überstrapazieren. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11.35 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2011-B-025 Vandetanib

Stand: September 2011

Indikation für die Recherche: **advanced or metastatic medullary thyroid cancer**
Berücksichtigte Wirkstoffe/ Verfahren: **keine Einschränkung**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten, Evidenz-basierten systematischen Leitlinien und RCTs zur o.g. Indikation durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2005 bis 2011 eingeschränkt und die Recherche am 08.08.2011 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 60 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 6 Quellen die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden eingeschlossen.

Ergänzend wurden 3 Dokumente anderer Organisationen mit Hinweisen zu möglichen Komparatoren von Vandetanib identifiziert und eingeschlossen (NICE 2008; NHSC 2007; EMA / Committee for Orphan Medicinal Products 2010).

Als Hintergrundinformation wurden zusätzlich 8 narrative Übersichtsarbeiten angefügt.

Cochrane Reviews	
<p>Tan</p> <p>Angiogenesis-inhibitors for metastatic thyroid cancer.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; (3): CD007958.pub2.</p>	<p>Keine Studien eingeschlossen.</p>
Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte	
<p>NHS / Regional Drug and Therapeutics Centre</p> <p>The use of <u>vandetanib</u> in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer</p> <p>Feb 2011</p> <p>NHS / Regional Drug and Therapeutics Centre</p> <p>The use of <u>sorafenib</u> for the treatment of locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer</p> <p>Feb 2011</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aktuell sind keine Arzneimittel zur spezifischen Behandlung des MTC zugelassen. Ferner, sind keine speziell zugelassenen chemotherapeutischen Wirkstoffe für MTC (oder jede andere Form des Schilddrüsenkrebses) verfügbar. • First-line Behandlung für hereditäre oder sporadische MTC ist die totale Thyroidektomie kombiniert mit Lymphknotendissektion, wenn nötig. • Effektive Therapie für Fernmetastasen, die nicht alleine durch einen chirurgischen Eingriff behandelt werden können liegt nicht vor. • Wenn Metastasen mehrere Organe betreffen, ist die Behandlung auf Linderung der Symptome fokussiert. • Beim metastasierten MTC kann die chirurgische Behandlung mit Radiotherapie kombiniert werden, jedoch konnte hierfür kein Überlebensvorteil gezeigt werden (nur Verbesserung der Symptome). • Chemotherapie (z.B. Doxorubicin oder Cisplatin) werden in manchen Fällen als Second-line Therapie gegeben vor oder nach einer Radiotherapie. Komplett-Response ist selten und partielle Response wird nur in unter 25 % der Fälle berichtet. • Behandlung mit dem radioaktiven Iod ist Standardbehandlung bei anderen Typen des Schilddrüsenkarzinoms, ist jedoch keine Option für das medulläre Karzinom.
Leitlinien	
<p>Kloos / American Thyroid</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aktive Behandlung ist meist indiziert bei Patienten mit Läsionen in kritischen Lokalisationen, wie Hirnmetastasen, drohende oder aktive Kompression des

<p>Association Guidelines Task Force</p> <p>Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association.</p> <p>Thyroid. 2009 Jun;19(6):565-612</p>	<p>ZNS, Gefährdung der Atemwege, symptomatische Läsionen, Hormonsekretion, drohende oder bestehende Frakturen der Körpergewicht tragenden Knochen (GoR: A)</p> <p>Hirnmetastasen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit isolierten oder limitierten Hirnmetastasen sollten für die chirurgische Resektion erwogen werden. Externe Radiotherapie (inkl. stereotaktische Radiochirurgie) kann indiziert sein bei inoperablen Hirnmetastasen. (GoR: C) <p>Knochenmetastasen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Rückenmarkskompression benötigen dringend eine Glucocorticoid-Therapie, chirurgische Evaluation und anschließend eine Konsultation zur Radiotherapie. (GoR: C) • Operative Eingriffe sind indiziert bei Metastasen in Körpergewicht tragenden Knochen mit bestehenden oder drohenden Frakturen. (GoR: C) • Externe Radiotherapie sollte erwogen werden zur Behandlung schmerzhafter Knochenmetastasen und klinisch relevante inoperable Läsionen, insb. wenn diese eine Progression aufweisen oder bei Progression die angrenzenden Strukturen bedrohen (GoR: C) • Externe Radiotherapie ist postoperativ indiziert für nicht komplett resezierte Knochenmetastasen (GoR: C) • Minimal invasive perkutane Methoden (alleine oder in Kombination) sollten erwogen werden zur Behandlung schmerzhafter Knochenmetastasen, insb. solcher die refraktär für die externe Radiotherapie waren oder inoperabel sind. (GoR: C) • Behandlung für kleine asymptomatische Knochenmetastasen ohne unmittelbare Bedrohung kann folgen. (GoR: C) • Empfehlung weder für noch gegen Bisphosphonate bei MTC mit Knochenmetastasen. (GoR: I) <p>Mediastinale und Lungenmetastasen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressive Läsionen in der Lunge oder im Mediastinum sollten erwogen werden für klinische Studien oder fokale Therapie. (GoR: C) <p>Lebermetastasen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressive große oder mit Symptomen (wie Diarrhö oder Schmerz) assoziierte Lebermetastasen sollten für eine aktive Behandlung erwogen werden. Die Behandlungsmethode hängt oft davon ab, ob es sich um begrenzte, multiple oder gestreute Läsionen handelt. (GoR: B) <p>Palliative Chirurgie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palliative Therapie (inkl. Operationen), sollte erwogen werden für symptomatische Läsionen, die Schmerz mechanische Kompression oder Hormonsekretion verursachen. (GoR: C) <p>Chemotherapie und klinische Studien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Einsatz üblicher chemotherapeutischer Wirkstoffe sollte nicht als First-line-Therapie erwogen werden bei Patienten mit einem persistierenden oder rezidivierenden MTC aufgrund von niedrigen Response-Raten und der Einführung neuer Wirkstoffe in klinischen Studien sowie anderer Therapieoptionen. (GoR: D) • Behandlung mit radioaktiv markierten Molekülen können erwogen werden für selektierte Patienten, idealerweise in Setting guter klinischer Studien. (GoR: C) • Da keine etablierten effektiven systemischen Therapien für Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC vorliegen, sollten die Patienten in hochwertige klinische Studien eingeschrieben werden (GoR: C) <p>Symptome, Untersuchungen und Behandlung von hormonell aktiven Metasta-</p>
---	---

	<p>sen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapie zur Reduktion der Häufigkeit und der Menge der Diarrhö bei MTC sollte initiiert werden. Initiale Therapie sollte Antimotilität-Wirkstoffe enthalten. Alternative Therapien können Behandlungen mit Somatostatin-Analoga und lokalen Therapien wie Operationen oder Chemoembolisation in selektiven Fällen enthalten. (GoR: D)
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</p> <p>Thyroid carcinoma.</p> <p>Version 3.2011.</p>	<p>Alle Empfehlungen der Stufe 2a</p> <p><i>Rezidive oder persistierende Zustände</i></p> <p><i>Lokoregional</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • chirurgische Resektion ± postoperative Radiotherapie <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwägung der Radiotherapie oder Vandetanib bei unresezierbarer symptomatischer oder progressiver Erkrankung <p><i>Symptomatische Fernmetastasen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwägung der palliativen Resektion, Ablation oder andere regionale Behandlung <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vandetanib <p><i>Gestreute symptomatische Fernmetastasen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Studie (präferiert) <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiotherapie für fokale Symptome <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vandetanib <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwägung der Behandlung mit Kinase-Inhibitoren (experimentell), wenn Teilnahme an Studien nicht möglich <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dacarbazin oder Dacarbazin-basierte Chemotherapie <ul style="list-style-type: none"> • Erwägung von Bisphosphonaten oder Denosumab bei Knochenmetastasen • Best Supportive Care <p><i>Asymptomatische Fernmetastasen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Monitoring <p><u>oder</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwägung der Resektion (wenn möglich), Ablation oder Vandetanib bei progressiven Zuständen
<p>Pacini / ESMO (European Society for Medical Oncology)</p> <p>Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for</p>	<p>Therapie des metastasierten Karzinoms</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei fortgeschrittenen Erkrankungen zeigen die Monochemotherapie und die Kombinationschemotherapie keine signifikanten klinischen Vorteile (unter 20 % Response-Rate) • Radiotherapie wird oft beim Vorliegen der lokalen Tumordinvasion ange-

diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v214–v219, 2010	wandt. Bei Lebermetastasen kann eine Chemoembolisation zur Reduktion der Tumormasse wirksam sein.
--	---

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	
NICE Vandetanib for locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma. Draft scope (Pre-referral) November 2008	Genannte Komparatoren: <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie (wie Doxorubicin, Cisplatin) • Radiotherapie • Radionuklidtherapie mit radiomarkierten Somatostatin-Analoga (z.B. ¹¹¹In-octreotide or ⁹⁰Y-DOTA-lanreotide) und/oder ¹³¹I-MIBG Therapie
NHSC Vandetanib (Zactima) for locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer 2007	Behandlung des Schilddrüsenkrebses umfasst: <ul style="list-style-type: none"> • Chirurgische Entfernung der Schilddrüse mit Lymphknotendisektion • Chemotherapie (unbefriedigende Ergebnisse). • Radionuklidtherapie (palliativ).
EMA / Committee for Orphan Medicinal Products Public summary of opinion on orphan designation. Vandetanib for the treatment of medullary thyroid carcinoma. 2010	Es sind keine Arzneimittel zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkrebses zum Zeitpunkt der Einreichung des Antrags auf „orphan drug designation“ zugelassen. Die Behandlung besteht aus vollständiger chirurgischer Entfernung der Schilddrüse. Wenn Patienten nicht mehr zur Operation geeignet sind, stehen keine alternativen Behandlungsansätze zur Verfügung.

Ergänzende Hinweise aus narrativen Übersichtsarbeiten	
Chen The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. Pancreas 2010; 39 (6): 775-83 weitgehend vergleichbar zu Sippel	Fortgeschrittene Erkrankung <ul style="list-style-type: none"> • Konventionelle Chemotherapie zeigt eine limitierte Wirksamkeit. • Mit einer Radiotherapie kann eine lokale Erkrankung palliativ behandelt werden, wenn eine Operation nicht möglich ist. Radiotherapie ist wirksam zur Behandlung der Schmerzen bei Knochenmetastasen. Die Rolle der Radiotherapie im Halsbereich ist fraglich, da eine externe Bestrahlung mit Nebenwirkungen verbunden ist und zukünftige operative Eingriffe erschwert. Da die Vorteile der Radiotherapie unklar sind, sollte der Einsatz auf inoperable Fälle beschränkt werden. • Behandlung mit dem radioaktiven Iod spielt beim medullären Karzinom keine Rolle. Zusätzlich: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einer metastasierten Erkrankung könnten von einer Be-

<p>Current Management of Medullary Thyroid Cancer</p> <p>The Oncologist 2008; 13: 539-547</p>	<p>handlung mit Somatostatin profitieren. Diese Patienten könnten auch von einer zytoreduktiven Operation bei inoperablen Tumoren profitieren.</p>
<p>Dralle / Deutsche Krebsgesellschaft</p> <p>Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008. Maligne Schilddrüsentumoren. 2006</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Regeleingriff ist die chirurgische Entfernung der Schilddrüse mit Lymphknotendissektion. • Wirksamkeit einer adjuvanten perkutanen Strahlentherapie nach operativer Therapie ist nicht erwiesen. • Bei symptomatischen Fernmetastasen ist perkutane Strahlentherapie indiziert.
<p>HAS</p> <p>ALD 30 – Tumeur maligne, affection maligne du tissu Lymphatique ou hématopoiétique</p> <p>Cancer de la thyroïde</p> <p>2006</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Radiotherapie mit Jod-131 ist in diesem Rahmen nicht angezeigt • Bestrahlung von Hals und Mediastinum kann bei aktiver Erkrankung indiziert sein. Sie muss im Rahmen eines RCP (interdisziplinäre Tumorkonferenz) diskutiert werden. • Chemotherapie, zielgerichtete Therapie und Radioimmuntherapie sind in der klinischen Erforschung.
<p>Milan</p> <p>Current management of medullary thyroid cancer.</p> <p>Minerva Chir 2010; 65 (1): 27-37</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit systemischen Symptomen/Beschwerden durch den metastasierten Tumor könnten durch die palliative operative Reduktion des Tumors (debulking) profitieren, wenn eine solche Resektionen machbar ist. • Die Behandlung der nicht operablen und metastasierten Tumore ist problematisch. Standardisierte zytotoxische systemische Chemotherapien sind unbefriedigend mit Response-Raten von unter 20 %.
<p>Moley</p> <p>Evidence-based approach to the management of sporadic medullary thyroid carcinoma.</p> <p>World J Surg 2007; 31 (5): 946-56.</p>	<p>Systemische Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde keine wirksame Behandlung für Fernmetastasen des sporadischen medullären Karzinoms festgestellt. Mehrere übliche chemotherapeutische Kombinationen erringen keinen signifikanten Erfolg. • Keine der untersuchten Kombinationen kann empfohlen werden (LoE B).
<p>Quayle</p> <p>Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases.</p> <p>Curr Treat Options Oncol 2005; 6 (4): 347-54.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Es liegen keine wirksame Behandlungsalternativen vor. Da das medulläre Schilddrüsenkarzinom nicht das radioaktive Iod anreichert, liegen keine unterstützenden Daten zur entsprechenden Therapie vor. • Der Einsatz der externen Bestrahlung wird mit heterogenen Ergebnissen berichtet. Der Nutzen ist nicht belegt. In den meisten Fällen ist der Einsatz abzulehnen aufgrund von Risiken in bestimmten Regionen. • Die Erfahrungen mit chemotherapeutischen Behandlungen sind begrenzt. Wenige kleinere Studien zeigen einen minimalen oder unklaren Erfolg. MTC scheint refraktär gegenüber konventionellen zytotoxischen Behandlungen zu sein. • Therapeutische Optionen sind beschränkt auf: Re-Operation, systemische Behandlung im Rahmen einer Studie oder Monitoring.
<p>Wu</p> <p>Medullary thyroid cancer: an update of new guidelines and recent developments.</p> <p>Curr Opin Oncol. 2011;23(1): 2-7.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ablation mit dem radioaktiven Iod ist nicht indiziert. • Der Vorteil der Radiotherapie bleibt kontrovers, da lediglich retrospektive Studien mit kleinen Kohorten vorliegen (bezieht sich hier auf die postoperative Anwendung).

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 05.08.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Thyroid Neoplasms explode all trees	323
#2	MeSH descriptor Carcinoma, Medullary explode all trees	13
#3	(#1 AND #2)	11
#4	medullary OR advanced	23192
#5	(#1 AND #4)	26
#6	(#3 OR #5)	26

Suchschritt 1:

Cochrane Reviews [4] | Technology Assessments [7] |

4 Cochrane Reviews, 4 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

Suchschritt 6:

Cochrane Reviews [1] | Other Reviews [2] | Clinical Trials [17] | Technology Assessments [3] | Economic Evaluations [3]

2 Other Reviews, 6 Clinical Trials in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 08.08.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "thyroid neoplasms" [MeSH Terms]	33776
#2	Search "carcinoma, medullary" [MeSH Terms]	2562
#3	Search #1 AND #2	2134
#4	Search medullary OR advanced OR metastatic	848944
#5	Search #1 AND #4	9744
#6	Search #3 OR #5	9744
#7	Search #3 OR #5 Limits: Practice Guideline	8
#8	Search #3 OR #5 Limits: Practice Guideline, Publication Date from 2005 to 2011	5
#9	Search #3 OR #5 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	58
#10	Search #3 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	19
#11	Search #3 Limits: Meta-Analysis, Publication Date from 2005 to 2011	2
#12	Search #6 Limits: Meta-Analysis, Publication Date from 2005 to 2011	7
#13	Search #3 Limits: Randomized Controlled Trial, Publication Date from 2005 to 2011	1
#14	Search #5 Limits: Randomized Controlled Trial, Publication Date from 2005 to 2011	9
#15	Search #8 OR #10 OR #11 OR #13	24
#16	Search guideline* OR recommendation* OR consensus	379398
#17	Search ("practice guidelines as topic" [MeSH Terms]) OR "guide-line" [Publication Type]	82476
#18	Search #16 OR #17	379398
#19	Search #3 AND #18	93
#20	Search #3 AND #18 Limits: Publication Date from 2005 to 2011	57

#15: 22Treffer in Datenbank aufgenommen

#20: 12 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip mit den Suchbegriffen „thyroid cancer, Schilddrüsenkrebs“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **60** Quellen.

Literaturliste:

Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas* 2010; 39 (6): 775-83.

Dralle H. Maligne Schilddrüsentumoren. In: **Deutsche Krebsgesellschaft (Hrsg.):** Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008. München: Zuckschwerdt, 2008.

European Medicines Association (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Vandetanib for the treatment of medullary thyroid carcinoma. EMA/COMP/20891/2006 Rev 1: 15. November 2010.

Haute Autorité de Santé (HAS). Cancer de la thyroïde. Saint-Denis de la Plaine: HAS, 2010.

Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA, Jr. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19 (6): 565-612.

Milan SA, Sosa JA, Roman SA. Current management of medullary thyroid cancer. *Minerva Chir* 2010; 65 (1): 27-37.

Moley JF, Fialkowski EA. Evidence-based approach to the management of sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2007; 31 (5): 946-56.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Thyroid carcinoma. Version 3.2011. Fort Washington: NCCN, 2011.

National Horizon Scanning Centre. Vandetanib (Zactima) for locally advanced or metastatic: medullary thyroid cancer. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC), 2007.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Vandetanib for locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma. London: NICE, 2008.

Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v214-v219.

Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6 (4): 347-54.

Regional Drug and Therapeutics Centre (RDTC). The use of sorafenib for the treatment of locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer. Newcastle upon Tyne: RDTC, 2011.

Regional Drug and Therapeutics Centre (RDTC). The use of vandetanib in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer. Newcastle upon Tyne: RDTC, 2011.

Sippel RS, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Current management of medullary thyroid cancer. *Oncologist* 2008; 13 (5): 539-47.

Tan A, Xia N, Gao F, Mo Z, Cao Y. Angiogenesis-inhibitors for metastatic thyroid cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (3): CD007958.pub2.

Wu LS, Roman SA, Sosa JA. Medullary thyroid cancer: an update of new guidelines and recent developments. *Curr Opin Oncol* 2011; 23 (1): 22-7.

3. Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG

IQWiG-Berichte – Nr. 184

**Addendum zum Auftrag A13-09
(Vandetanib [erneute Bewertung
gemäß § 35a Absatz 5b SGB V])**

Addendum

Auftrag: A13-26
Version: 1.0
Stand: 07.08.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Addendum zum Auftrag A13-09 (Vandetanib [erneute Bewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V]))

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

23.07.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-26

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Beate Wieseler
- Charlotte Guddat
- Guido Skipka

Schlagwörter: Vandetanib, Schilddrüsentumoren, Nutzenbewertung

Keywords: Vandetanib, Thyroid Neoplasms, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Bewertung	2
2.1 Auswahl der Analysen für die Nutzenbewertung	2
2.2 Verzerrungspotenzial	2
2.3 Ergebnisse	3
2.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	5
2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	7
3 Literatur	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC.....	2
Tabelle 2: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC.....	4
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Endpunkte zum Nutzen): Vandetanib + BSC vs. BSC.....	6
Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Schadenendpunkte): Vandetanib + BSC vs. BSC.....	7
Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vandetanib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC, Alter < 65 Jahre	8
Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vandetanib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC, Alter ≥ 65 Jahre	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
BSC	Best supportive care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy General
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MTC	medullary thyroid carcinoma (medulläres Schilddrüsenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QTc	Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate)
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 23.07.2013 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A13-09 (Nutzenbewertung von Vandetanib [erneute Bewertung gemäß § 35a Absatz 5 SGB V] [1]) beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Vandetanib wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) am 08.07.2013 weitere Daten an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [2,3]. Dabei handelt es sich um Daten zur Studie D4200C00058 (Vergleich Vandetanib + *best supportive care* (BSC) versus Placebo + BSC). Diese Studie war bereits im Dossier des pU enthalten und wurde in der Bewertung A13-09 vom IQWiG als relevant eingeschlossen. Auf Basis der im Dossier vom pU vorgelegten Daten konnte der Schweregrad der Schmerzsymptomatik im Verlauf der Studie nicht beurteilt werden [4]. Darüber hinaus waren für die Endpunkte zu Nebenwirkungen die vorgelegten Daten größtenteils nicht verwertbar. Die nachgereichten Daten adressieren die Unklarheiten zu diesen Endpunkten aus der Studie D4200C00058 mit neuen Auswertungen.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren für die Studie D4200C00058 nachgereichten Auswertungen beauftragt. Dabei sollen die Daten unter der Fragestellung bewertet werden, ob unter Berücksichtigung der vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Auswertungen zur Schmerzsymptomatik sowie zu Nebenwirkungen ein Zusatznutzen für Vandetanib hinsichtlich der Morbidität belegt ist und Unsicherheiten auf der Schadensseite behoben werden.

Im nachfolgenden Kapitel 2 werden die zusätzlichen Ergebnisse für die Studie D4200C00058 auftragsgemäß dargestellt und bewertet. Anschließend werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vandetanib unter Berücksichtigung der nachgereichten Auswertungen beschrieben.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Auswahl der Analysen für die Nutzenbewertung

In seiner Stellungnahme [2,3] legte der pU zum einen, wie in der Bewertung A13-09 vorgeschlagen [1], Analysen zu unerwünschten Ereignissen (UE) auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis vor. Abweichend zum Dossier wertet der pU für die QTc-Verlängerungen nicht die Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 sondern alle Ereignisse aus. Da geringfügige QTc-Verlängerungen nicht notwendigerweise patientenrelevant sind, wird diese Auswertung nicht herangezogen. Wegen der geänderten Ereignisauswahl durch den pU fehlen damit in der Bewertung Aussagen zu relevanten QTc-Verlängerungen.

Über die Daten zu unerwünschten Ereignissen hinaus reichte der pU mit seiner Stellungnahme Auswertungen zum Schweregrad des Schmerzes in der Studie ein. Das vorliegende Addendum bewertet diese neu vorgelegten Analysen.

2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 1 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (zur Begründung siehe Dossierbewertung A13-09 [1]) sowie das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen für die neu vorgelegten Auswertungen.

Das Verzerrungspotenzial der Zeit bis zur Schmerzprogression wird durch die neu vorgelegten Daten, die ausschließlich die Einstufung des Schweregrads der Schmerzprogression behandeln, nicht berührt. Wie bereits in der Dossierbewertung A13-09 wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts zur Schmerzprogression als hoch eingestuft (zur Begründung siehe Dossierbewertung A13-09 [1]).

Tabelle 1: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienebene	Endpunkte					
		Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	Diarrhoen	Hautausschläge
D4200C00058	h	- ^a	h	h	h	h	h

a: Gesamtrate der UE nicht interpretierbar. Daher keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials.
BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; h: hoch;
ITT: intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das Verzerrungspotenzial ist auf Studienebene hoch. Für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen wurden vom pU Überlebenszeitanalysen (Cox-Regression) nachgereicht. Dabei wurden Patienten, die bis zur Krankheitsprogression ereignislos geblieben waren, zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung zensiert. Wegen des möglichen Zusammenhangs zwischen Krankheitsprogression und Nebenwirkungen liegen wahrscheinlich informative Zensierungen vor, die wegen der in der Vandetanib-Gruppe später auftretenden Krankheitsprogression unterschiedlich häufig auftreten. Die Ergebnisse für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen werden daher insgesamt als potenziell hoch verzerrt bewertet. Da die Stärke und Richtung des Zusammenhangs zwischen Krankheitsprogression und Nebenwirkungen jedoch unklar sind, kann dabei keine Aussage über die Richtung der Verzerrung getroffen werden.

2.3 Ergebnisse

Schweregrad der Schmerzsymptomatik

Die Beurteilung des Schweregrads der Schmerzsymptomatik war in der Dossierbewertung nicht möglich, weil keine aussagekräftigen Daten zum Ausmaß des Schmerzes im Verlauf der Studie oder zu Studienende vorlagen. Die als Responsekriterium gewählte Veränderung des Schmerzes um mindestens 2 Punkte auf einer 10 Punkte umfassenden Skala des *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-SF) wurde als nicht ausreichend angesehen, um die Charakterisierung des Schmerzes als schweres Symptom zu begründen [1].

Mit der Stellungnahme zur Dossierbewertung hat der pU eine Auswertung der Ausprägung des Schmerzes bei den Patienten mit Schmerzprogression vorgelegt. Diese Analyse beschreibt den mittleren Schmerz der Patienten zu Studienbeginn und zum Zeitpunkt, an dem das Ereignis Schmerzprogression eingetreten ist. Patienten, die im Studienverlauf eine Schmerzprogression zeigten, hatten zu Studienbeginn eine mittlere Schmerzintensität von 3 bis 4 Punkten auf der Skala (Vandetanib + BSC: Mittelwert (SD) 3,18 (2,7); Placebo + BSC: 3,85 (2,18)). Zum Zeitpunkt der Schmerzprogression wurde im Mittel ein Schmerz von etwa 6 Punkten dokumentiert (Vandetanib + BSC: 5,64 (2,13); Placebo + BSC: 6,09 (2,19)) [2]. Auch unter Berücksichtigung der Tatsache, dass in der Studie zusätzlich bei Bedarf Opiate eingesetzt werden konnten, sowie unter Würdigung der vom pU vorgelegten Literatur [5-7] wird diese Ausprägung des Schmerzes bei Patienten mit Schmerzprogression nicht mehr als nicht schwere Symptomatik eingestuft. Die Ergebnisse zur Schmerzprogression werden vielmehr in der Kategorie schwere /schwerwiegende Symptomatik eingeordnet und entsprechend bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.1 des vorliegenden Addendums).

Die Behandlung mit Vandetanib + BSC ergab für die relevante Teilpopulation der Patienten mit progressivem und symptomatischem Krankheitsverlauf eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Schmerzprogression im Vergleich zur Behandlung mit Placebo + BSC (siehe Tabelle 3). Die Bewertung von Subgruppenmerkmalen ergab für die Schmerzprogression einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter

(< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre, p-Wert der Interaktion 0,198). Die Ergebnisse zur Schmerzprogression werden deshalb in den Alterssubgruppen betrachtet. Aufgrund des endpunktbezogenen hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich für jüngere Patienten (< 65 Jahre) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vandetanib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Für ältere Patienten (≥ 65 Jahre) war der Gruppenunterschied nicht statistisch signifikant, der Schätzer für das relative Risiko hatte darüber hinaus eine andere Effektrichtung als die Schätzer der Subgruppe der jüngeren Patienten und der Gesamtpopulation. Für ältere Patienten ist ein Zusatznutzen bezüglich der Schmerzprogression nicht belegt.

Nebenwirkungen

Tabelle 2 stellt Ergebnisse der mit den Stellungnahmen eingereichten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen dar [2,3].

Tabelle 2: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Vandetanib + BSC		Placebo + BSC		Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI] (Monate)	N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
Gesamtrate UEs	126	k. A.	59	k. A.	- ^a
SUEs	126	k. A.	59	k. A.	1,40 [0,74; 2,63] k. A.
Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	126	k. A.	59	k. A.	2,27 [1,47; 3,52] k. A.
Therapieabbrüche wegen UEs	126	k. A.	59	k. A.	2,75 [0,88; 8,60] k. A.
Diarrhoen (SUE) ^b	126	k. A.	59	k. A.	n. b. ^c
Hautausschläge	126	k. A.	59	k. A.	4,33 [3,04; 6,18] k. A.
a: Gesamtrate der UE nicht interpretierbar, daher keine Angabe des HR b: Anteil Patienten mit mindestens einem SUE in der bevorzugten Bezeichnung (PT) Diarrhoe c: gemäß Angabe des pharmazeutischen Unternehmers BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Die zeitadjustierten Auswertungen der unerwünschten Ereignisse zeigten statistisch signifikante Ergebnisse zum Nachteil von Vandetanib für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Hautausschläge. Unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials gibt es für diese Endpunkte einen Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von

Vandetanib + BSC im Vergleich zu BSC. Eine weitere Charakterisierung der UE CTCAE-Grad ≥ 3 ist nicht möglich, weil der pU keine Daten nach SOC und Vorzugsbenennung in der Population der Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC vorlegt.

Der Vergleich von Vandetanib + BSC versus Placebo + BSC ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied für die SUEs und die Therapieabbrüche wegen UE, für diese Endpunkte ist ein geringerer oder größerer Schaden von Vandetanib + BSC nicht belegt.

Im Rahmen der Überlebenszeitanalysen wurde das Alter als möglicher Effektmodifikator untersucht. Für keinen der in der Bewertung herangezogenen Endpunkte zu den Nebenwirkungen lag ein Hinweis auf Interaktion vor. Weitere mögliche Effektmodifikatoren wurden hier nicht untersucht.

2.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [8].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die Gesamtschau der in Abschnitt 2.4 der Bewertung A13-09 [1] und Abschnitt 2.3 des vorliegenden Addendums präsentierten Datenlage ergab einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bezüglich der Zeit bis zur Schmerzprogression für Patienten, die jünger als 65 Jahre sind. Für ältere Patienten (≥ 65 Jahre) ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Dem gegenüber steht ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Hautausschläge.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt. Die folgenden Tabellen (Tabelle 3 und Tabelle 4) stellen eine Aktualisierung der Tabellen 12 und 13 der Bewertung A13-09 dar, die um die im vorliegenden Addendum berücksichtigten Ergebnisse ergänzt wurden.

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Endpunkte zum Nutzen):
Vandetanib + BSC vs. BSC

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Zeit bis zum Ereignis (Monate) Vandetanib + BSC vs. BSC Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR 1,06 [0,50; 2,23] ^c p = 0,879 k. A. ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Zeit bis zur Schmerzprogression	HR 0,62 [0,39; 0,99] p = 0,045 Median: 11,07 vs. 3,42 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Symptome KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß gering
<i>Alter < 65 Jahre</i>	HR 0,52 [0,31; 0,88] p = 0,014 k. A. ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Symptome KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
<i>Alter ≥ 65 Jahre</i>	HR 1,19 [0,41; 3,49] p = 0,747 k. A. ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-G	Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten verfügbar.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o). c: eigene Berechnung; der pU gibt 99,98 %-Konfidenzintervall (α-Adjustierung aufgrund von Interimsanalyse) an, obwohl im Dossier als 95%-Konfidenzintervall berichtet d: 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. e: Für die relevante Teilpopulation lagen lediglich Angaben zum Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis vor (n [%]): Vandetanib + BSC: 45 (48,4); Placebo + BSC: 29 (60,4) f: Für die relevante Teilpopulation lagen lediglich Angaben zum Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis vor (n [%]): Vandetanib + BSC: 15 (45,5); Placebo + BSC: 4 (33,3) BSC: best supportive care; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General Scale; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Schadenendpunkte):
Vandetanib + BSC vs. BSC

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Zeit bis zum Ereignis (Monate) Vandetanib + BSC vs. BSC Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
Gesamtrate SUEs	HR 1,40 [0,74; 2,63] k. A. k. A.	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	HR 2,27 [1,47; 3,52] HR 0,44 [0,28; 0,68] ^c k. A. k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen größerer Schaden Ausmaß erheblich
Therapieabbrüche wegen UEs	HR 2,75 [0,88; 8,60] k. A. k. A.	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Diarrhoe ^d (SUE)	nicht berechenbar ^e	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Hautausschläge	HR 4,33 [3,04; 6,18] HR 0,23 [0,16; 0,33] ^e k. A. k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen größerer Schaden Ausmaß: beträchtlich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI). c: Eigene Berechnung (umgedrehte Effektrichtung, um Anwendung der Schwellenwerte für das Ausmaß des Zusatznutzens zu ermöglichen). d: nach bevorzugter Bezeichnung (PT) e: gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 5 und Tabelle 6 fassen die Resultate zusammen, die für die nach Alter gebildeten Subgruppen in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vandetanib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC, Alter < 65 Jahre

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (Morbidität, schwere / schwerwiegende Symptome: Zeit bis zur Schmerzprogression)	Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwere / schwerwiegende UE: UE CTCAE-Grad ≥ 3) Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwere / nicht schwerwiegende UE: Hautausschläge)

Für jüngere Patienten (< 65 Jahre) verbleiben positive und negative Effekte. Dem beträchtlichen Zusatznutzen steht größerer Schaden erheblichen bzw. beträchtlichen Ausmaßes gegenüber. Da der Zusatznutzen eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung gemessen an patientenrelevanter Symptomatik beschreibt, wird er durch den erheblichen bzw. beträchtlichen Schaden nicht vollständig aufgehoben, sondern herabgestuft. In der Gesamtschau ergibt sich für jüngere Patienten mit aggressivem und symptomatischen MTC ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Vandetanib + BSC im Vergleich zu BSC.

Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vandetanib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC, Alter ≥ 65 Jahre

Positive Effekte	Negative Effekte
-	Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwere / schwerwiegende UE: UE CTCAE-Grad ≥ 3) Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwere / nicht schwerwiegende UE: Hautausschläge)

Für ältere Patienten (≥ 65 Jahre) verbleiben ausschließlich negative Effekte. Daraus ergibt sich in der Gesamtschau für ältere Patienten mit aggressivem und symptomatischen MTC ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Vandetanib + BSC im Vergleich zu BSC allein.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vandetanib: erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-09 [online]. 13.06.2013 [Zugriff: 02.08.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 169). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-09_Vandetanib_Erneute-Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 169: Vandetanib; erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-09. [Demnächst verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/62/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. AstraZeneca Pharmaceuticals. 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: consolidated post-hoc analyses for benefit assessment pursuant to section 35a of the German Social Code Book V (SGB V); study D4200C00058; extended post-hoc analyses [unveröffentlicht]. 2013.
4. AstraZeneca. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Vandetanib (Caprelsa) [online]. 07.03.2013 [Zugriff: 02.08.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/62/#tab/dossier>.
5. Cleeland CS. The impact of pain on the patient with cancer. *Cancer* 1984; 54(11 Suppl): 2635-2641.
6. Cleeland CS. Measurement of pain by subjective report. In: Chapman CR, Loeser JD (Ed). *Issues in pain measurement*. New York: Raven Press; 1989. S. 391-403. (*Advances in Pain Research and Therapy*; Band 12).
7. Li KK, Harris K, Hadi S, Chow E. What should be the optimal cut points for mild, moderate, and severe pain? *J Palliat Med* 2007; 10(6): 1338-1346.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 02.08.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V.pdf.