

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Vandetanib

Vom 18. März 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	9
4.	Verfahrensablauf.....	9
5.	Beschluss	11
6.	Anhang	15
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	15
B.	Bewertungsverfahren	18
1.	Bewertungsgrundlagen	18
2.	Bewertungsentscheidung.....	18
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	18
2.2	Nutzenbewertung	18
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	19
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	20
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	24
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	25
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	25
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	26

5.1	Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	26
5.2	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	34
5.3	Stellungnahme: DGHO, DGE	38
D.	Anlagen.....	50
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	50
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	58

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 folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Vandetanib (Caprelsa) am 8. März 2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 5. September 2013 wurde eine Befristung bis zum 1. Oktober 2021 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Vandetanib am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 30. September 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Januar 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Vandetanib nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vandetanib (Caprelsa) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. März 2022):

Erwachsene mit einem aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) und nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit einem aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) und nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung

- Cabozantinib

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 dagegensprechen.

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

- zu 1. Zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms stehen Cabozantinib und Vandetanib als zugelassene Arzneimittel zur Verfügung.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im geplanten Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Cabozantinib: Beschluss vom 22. Januar 2015 und 16. Dezember 2021
 - Vandetanib: Beschluss vom 05. September 2013 und 06. Juli 2017
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Aus systematischen Reviews, den Leitlinien sowie den Stellungnahmen der Fachgesellschaften geht ein hoher Stellenwert der Tyrosinkinaseinhibitoren Cabozantinib und Vandetanib in der Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei einer symptomatischen bzw. progressiven Erkrankung hervor. Die entsprechenden Zulassungen der beiden genannten Tyrosinkinaseinhibitoren stellen diesbezüglich ebenfalls auf diese Erkrankungscharakteristika ab. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende erneute Nutzenbewertung von Vandetanib nach Fristablauf wird somit Cabozantinib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vandetanib wie folgt bewertet:

Für die Behandlung von Erwachsenen mit einem aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) und nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Zur Erfüllung der Befristungsaufgaben des G-BA legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie D4200C00104 vor. Bei der Studie D4200C00104 handelt es sich um eine nichtinterventionelle offene Post-Authorization Safety Study Studie, die die Europäische Arzneimittel-Agentur vom pharmazeutischen Unternehmer gefordert hatte, um weitere umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vandetanib zu erhalten.

In die Studie wurden 97 Patientinnen und Patienten mit einem aggressiven und symptomatischen, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullärem Schilddrüsenkarzinom mit RET-positivem oder RET-negativem Mutationsstatus eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihrem Mutationsstatus in

zwei Kohorten unterteilt. Für die Endpunkte zur Mortalität und zu den Nebenwirkungen wurden die Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit RET-positivem oder RET-negativem Status getrennt vorgelegt. Die Studie wurde im Februar 2014 begonnen und im Dezember 2020 abgeschlossen.

Die Ergebnisse der Studie D4200C00104 allein sind nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Daher liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Vandetanib aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 5. September 2013.

Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die folgende Patientenpopulation: Erwachsene mit einem aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) und nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Zur Erfüllung der Befristungsaufgaben des G-BA legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie D4200C00104 vor. Bei der Studie D4200C00104 handelt es sich um eine nichtinterventionelle offene Post-Authorization Safety Study (PASS) Studie, die die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) vom pharmazeutischen Unternehmer gefordert hatte, um weitere umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vandetanib zu erhalten.

Die Ergebnisse der Studie D4200C00104 allein sind nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Daher liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die Patientenzahlen der zuletzt durchgeführten Nutzenbewertung von Cabozantinib (Beschluss vom 16. Dezember 2021) zugrunde. Diese Anzahl wurden trotz Unsicherheiten in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung gesehen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ist insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Bei einem Vergleich der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation von Cabozantinib in einem ähnlichen Anwendungsgebiet ist eine niedrigere Anzahl in der Zielpopulation von Vandetanib zu erwarten. Daher sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem Beschluss von Cabozantinib heranzuziehen.

2.4 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: 17. Januar 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/caprelsa-epar-product-information_de.pdf

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

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie ein Patientenpass zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält u.a. Anweisungen zum Umgang mit den durch Vandetanib bedingten Risiken für QTc-Verlängerungen, Torsade de pointes und für das posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2022).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vandetanib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cabozantinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vandetanib	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	365	365 x 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cabozantinib	140 mg	140 mg	1 x 80 mg + 3 x 20 mg	365	365 x 80 mg + 1095 x 20 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vandetanib 300 mg	30 FTA	4 758,93 €	1,77 €	268,49 €	4 488,67 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cabozantinib 20 mg/80 mg 140 mg/Tag	112 HKP	5 695,84 €	1,77 €	322,00 €	5 372,07 €

Abkürzungen: FTA: = Filmtabletten; HKP: Hartkapseln

Stand Lauer-Steuer: 1. März 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. September 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Oktober 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 30. September 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Vandetanib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. September 2021 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 30. Dezember 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Januar 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Januar 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Februar 2022 statt.

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 9. März 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. März 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. September 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. Oktober 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Februar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Februar 2022 2. März 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. März 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vandetanib (Neubewertung nach Fristablauf (Medulläres Schilddrüsenkarzinom))

Vom 18. März 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. März 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. März 2022 (BAnz AT 03.05.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Vandetanib in der Fassung des Beschlusses vom 6. Juli 2017 (BAnz AT 09.08.2017 B3) werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vandetanib wie folgt ergänzt:**

Vandetanib

Beschluss vom: 18. März 2022

In Kraft getreten am: 18. März 2022

BAnz AT 12.05.2022 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Februar 2012):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. März 2022):

Erwachsene mit einem aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) und nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) und nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Cabozantinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Es liegen keine Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-127) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

ca. 50 - 670 Patientinnen und 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: 17. Januar 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/caprelsa-epar-product-information_de.pdf

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

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie ein Patientenpass zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält u.a. Anweisungen zum Umgang mit den durch Vandetanib bedingten Risiken für QTc-Verlängerungen, Torsade de pointes und für das posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vandetanib	54 612,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cabozantinib	69 836,91 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. März 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Vandetanib (Neubewertung nach Fristablauf [Medulläres Schilddrüsenkarzinom])

Vom 18. März 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. März 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. März 2022 (BAnz AT 03.05.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Vandetanib in der Fassung des Beschlusses vom 6. Juli 2017 (BAnz AT 09.08.2017 B3) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vandetanib wie folgt ergänzt:

Vandetanib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Februar 2012):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. März 2022):

Erwachsene mit einem aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) und nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) und nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Cabozantinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Es liegen keine Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-127), sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

ca. 50 bis 670 Patientinnen und 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: 17. Januar 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/caprelsa-epar-product-information_de.pdf

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

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial sowie ein Patientenpass zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält unter anderem Anweisungen zum Umgang mit den durch Vandetanib bedingten Risiken für QTc-Verlängerungen, Torsade de pointes und für das posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vandetanib	54 612,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cabozantinib	69 836,91 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. März 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. September 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Vandetanib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Januar 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 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"

2.2.2 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"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vandetanib (Neubewertung nach Fristablauf: Medulläres Schilddrüsenkarzinom)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vandetanib (Neubewertung nach Fristablauf: Medulläres Schilddrüsenkarzinom)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Vandetanib
- **Handelsname:** Caprelsa
- **Therapeutisches Gebiet:** Schilddrüsenneoplasien (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.01.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.01.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-10-01-D-738)

Modul 1

(pdf 388,33 kB)

Modul 2

(pdf 371,81 kB)

Modul 3

(pdf 1,20 MB)

Modul 4

(pdf 1,80 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/746/>

03.01.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vandetanib (Neubewertung nach Fristablauf: Medulläres Schilddrüsenkarzinom Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 2,80 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Vandetanib (Caprelsa)

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) und nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung:

- Cabozantinib

Stand der Information: Oktober 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.01.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 508,12 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.01.2022
 - Mündliche Anhörung: 07.02.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.01.2022 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(doc 57,50 kB)

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. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.01.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Vandetanib - 2021-10-01-D-738*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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 07.02.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.01.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vandetanib (Neubewertung nach Fristablauf: Medulläres Schilddrüsenkarzin

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.03.2012 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

Verfahren vom 15.03.2013 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.01.2017 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. Februar 2022 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

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
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	21.01.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.01.2022
DGHO, DGE	25.01.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Frau Zietze	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Bietz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Bornholdt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Kaiser	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO, DGE						
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Fassnacht	Nein	Ja	Jaj	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	21.01.2022
Stellungnahme zu	Vandetanib (Caprelsa®) Anwendungsgebiet: Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei erwachsenen Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Vorgangsnummer 2021-10-01-D-738 IQWiG-Bericht-Nr. 1261, Version 1.0 vom 17.12.2021
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Am 30.09.2021 hat die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (im Folgenden Sanofi) für den Wirkstoff Vandetanib ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht. Das Dossier dient zur Neubewertung nach Ablauf des bis zum 01.10.2021 befristeten Beschlusses zu Vandetanib [1, 2]. Die Nutzenbewertung (Verfahrensnummer: 2021-10-01-D-738) bezieht sich auf die folgende Indikation:</p> <p><i>„Caprelsa ist indiziert für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung“</i> [3].</p> <p>Das Verfahren startete am 01.10.2021. Die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde am 03.01.2022 veröffentlicht [4].</p> <p>Im Jahr 2013 wurde für Vandetanib im vorliegenden Anwendungsgebiet, welches erwachsene Patienten mit MTC einschließt, vom G-BA ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT <i>Best Supportive Care</i> bestimmt. Der Beschluss wurde vom G-BA befristet, da die Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency, EMA</i>) unter anderem die Vorlage von Daten einer Studie zum RET-Mutationsstatus bei erwachsenen Patienten mit aggressivem und symptomatischem, nicht</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>resektabelm, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC forderte. [5].</p> <p>Allgemeine Anmerkungen zur Nutzenbewertung des IQWiG</p> <p>Der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ist gemäß § 5 Abs. 5 der Verfahrensordnung des G-BA vorrangig zu bestimmen anhand direkt vergleichender, randomisierter kontrollierter Studien (RCTs).</p> <p>Das IQWiG kommt übereinstimmend mit Sanofi zu dem Ergebnis, dass keine direkt vergleichenden RCTs zu Vandetanib im Vergleich zur von Sanofi herangezogenen und vom G-BA bestätigten zVT Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden können. Da somit keine geeigneten Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der zVT Cabozantinib nicht belegt.</p> <p>Um der Befristungsaufgabe des G-BA zum Beschluss vom 09.05.2013 nachzukommen, wurden die Ergebnisse der nichtinterventionellen Studie D4200C00104 (Studie 104), einer <i>Post-Authorization Safety Study</i> (PASS), mit Vandetanib bei Patienten mit RET-positivem und RET-negativem Mutationsstatus ergänzend im Dossier dargestellt. Das IQWiG stimmt mit Sanofi überein, dass die Studie 104 nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib im Vergleich zu Cabozantinib geeignet ist.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Sanofi nimmt zu spezifischen Aspekten des folgenden Themenbereichs Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation <p>Die Seitenzahl bezieht sich auf die Nutzenbewertung des IQWiG [4].</p>	
S. 11	<p>Unterscheidung zwischen Patienten mit aggressiver und symptomatischer Erkrankung und Patienten mit progredienter Erkrankung und der Einfluss auf die Größe der Zielpopulation.</p> <p><u>Zitat:</u></p> <p><i>„Für einen Vergleich dieses Anteilwerts in Höhe von 11,7 % bis 23,5 % mit dem angesetzten Anteilwert für Vandetanib (17,5 % bis 32,5 %) ist zu beachten, dass eine progrediente Erkrankung des Anwendungsgebietes von Cabozantinib nicht gleichzusetzen ist mit einer aggressiven und symptomatischen Erkrankung des vorliegenden Anwendungsgebiets. Denn die Fachinformation von Vandetanib weist darauf hin, dass „die Behandlung mit Vandetanib auf die Patientinnen und Patienten mit einem wirklichen Bedarf für eine Therapie, d. h. mit</i></p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die Patientenzahlen der zuletzt durchgeführten Nutzenbewertung von Cabozantinib (Beschluss vom 16. Dezember 2021) zugrunde. Diese Anzahl wurden trotz Unsicherheiten in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung gesehen.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ist insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Bei einem Vergleich der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation von Cabozantinib in einem ähnlichen Anwendungsgebiet ist eine niedrigere Anzahl in der Zielpopulation von Vandetanib zu erwarten. Daher sieht es der</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>einem symptomatisch-aggressiven Verlauf der Erkrankung, zu beschränken sei. Eine symptomatische Erkrankung oder eine progressive Erkrankung allein ist nicht ausreichend für die Notwendigkeit einer Behandlung mit Vandetanib. Folglich wäre für den Anteilswert einer aggressiven und symptomatischen Erkrankung ein niedrigerer Anteilswert als für eine progrediente Erkrankung zu erwarten“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Vandetanib ist indiziert für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung [3]. Das Indikationsgebiet von Cabozantinib (COMETRIQ®) lautet „COMETRIQ ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung“ [6].</p> <p>Die aktuelle Amerikanische Leitlinie des <i>National Comprehensive Cancer Networks</i> (NCCN) Version 1.2021 (Stand: 2021) empfiehlt Vandetanib und Cabozantinib gleichwertig als bevorzugtes Therapieregime zur Behandlung sowohl des asymptomatischen als auch des symptomatischen oder progredienten metastasierten MTC [7]. Auch in der amerikanischen Leitlinie der <i>American Thyroid</i></p>	<p>G-BA als sachgerecht an, die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem Beschluss von Cabozantinib heranzuziehen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Association</i> (ATA) (Stand 2015) werden Vandetanib und Cabozantinib als systemische Therapieoptionen für Patienten mit signifikanter Tumorlast und symptomatischem oder progredientem metastasiertem MTC empfohlen [8]. Die Anwendungsgebiete von Vandetanib und Cabozantinib sind nicht klar gegeneinander abzugrenzen und es sind in der Praxis keine Unterschiede bei der behandelten Population zu erwarten. Dies wird auch durch die oben genannten Leitlinienempfehlungen bestätigt, da hier Vandetanib und Cabozantinib als gleichwertige Therapieoptionen empfohlen werden.</p> <p>Das von Sanofi gewählte Vorgehen zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation von Vandetanib ist insgesamt plausibel und wird auch in der aktuellen Bewertung des IQWiG als nachvollziehbar bewertet [4]. Unterschiede in der angesetzten Spanne für die Größe der Zielpopulation von Vandetanib im Vergleich zu Cabozantinib sind in der limitierten Datenlage und Unterschieden im methodischen Vorgehen begründet.</p> <p>Sanofi geht daher insgesamt davon aus, dass die Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation für Vandetanib nicht kleiner ist als die Zielpopulation von Cabozantinib und die von Sanofi angegebene Größe der Zielpopulation von 64 – 1.544 Patienten plausibel ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 und Cabozantinib werden trotz Abweichungen im Wortlaut der Anwendungsgebiete in den Leitlinien als gleichwertige Therapieoptionen für Patienten mit symptomatischen oder progredienten MTC empfohlen. Folglich kann für Vandetanib und Cabozantinib von einer insgesamt vergleichbaren Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ausgegangen werden, eine geringere Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Vandetanib ist nicht anzunehmen. Die Größe der Zielpopulation von Vandetanib mit 64 – 1.544 Patienten ist plausibel.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V – Vandetanib. Stand: 04.08.2016 [Zugriff: 05.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2673/2016-08-04_AM-RL-XII_Vandetanib-Fristverlaengerung_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V – Vandetanib (Schilddrüsenkarzinom). Stand: 20.08.2020 [Zugriff: 05.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4431/2020-08-20_AM-RL-XII_Vandetanib_D-059_BAnz.pdf.
3. Genzyme Europe B. V. (2012): Caprelsa® 100 mg/300 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2020 [Zugriff: 25.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021): Vandetanib (medulläres Schilddrüsenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). [Zugriff: 03.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5143/2021-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Vandetanib_D-738.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vandetanib. Stand: 05.09.2013 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6799/2020-08-20_AM-RL-XII_Vandetanib_D-059_TrG.pdf.
6. Ipsen Pharma (2014): Cometriq® 20 mg/80 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Februar 2021 [Zugriff: 22.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Haddad RI, Bischoff L, Bernet V, Blomain E, Busaidy NL, Dickson P, et al. (2021): NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2021. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN;
8. Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. (2015): Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid; 25(6):567-610.

5.2 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.01.2022
Stellungnahme zu	Vandetanib (Caprelsa)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Januar 2021 eine Nutzenbewertung zu Vandetanib (Caprelsa) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Vandetanib ist u. a. zugelassen für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Bei der letzten Bewertung des Anwendungsgebiets im Jahr 2013 sah der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu Best-Supportive-Care.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der der G-BA für die Neubewertung Cabozantinib fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Ein Zusatznutzen wird auch vom Hersteller nicht beansprucht.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.3 Stellungnahme: DGHO, DGE

Datum	24. Januar 2022
Stellungnahme zu	Vandetanib (Caprelsa®)
Stellungnahme von	<i>DGHO, DGE</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGE Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Vandetanib (Caprelsa®) beim medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) wird nach Ablauf der vom G-BA im ersten Verfahren festgelegten Frist (1. Oktober 2021) durchgeführt. Vandetanib ist indiziert für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Patient*innen mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Die Zulassung gilt für Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter. Im ersten Verfahren hatte den Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgelegt. In der Fachinformation wird auf die Relevanz des <i>RET</i>-Mutationsstatus bei der Interpretation der Daten und der Therapieindikation hingewiesen.</p> <p>Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu identischen Bewertungsvorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Cabozantinib</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Cabozantinib	nicht belegt	-	nicht belegt	-	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	Cabozantinib	nicht belegt	-	nicht belegt	-																		
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p>																							

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Die Festlegung der ZVT entspricht dem Stand der Versorgung und den Empfehlungen der Fachgesellschaften. • Basis der Zulassung und des ersten Verfahrens der frühen Nutzenbewertung war D4200C00058 (kurz Studie 58), eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie zum Vergleich von Vandetanib versus Placebo. Vandetanib führte zu einer Erhöhung der Ansprechrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,47) und zur Verlängerung der Zeit bis zur Schmerzprogression. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert, allerdings war dieser Endpunkt wegen der hohen Zahl von Crossover-Patient*innen nicht zuverlässig beurteilbar. • Die zusätzlich in diesem Dossier vorgelegten Daten der Studie D4200C00104 (kurz Studie 104) zeigen bei RET-positiven Patient*innen eine Ansprechrate von 41,8% vs 5% bei RET-negativen Patient*innen. • Die Nebenwirkungen von Vandetanib sind relevant und belastend, aber beherrschbar und generell reversibel. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Vandetanib den Grad 2 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Vandetanib gehört zur Standardtherapie bei Patient*innen mit RET-positivem, aggressivem und symptomatischem, medullärem Schilddrüsenkarzinom. Daten zum direkten Vergleich gegenüber Cabozantinib liegen nicht vor.</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. Die Zahl aller Neuerkrankten an Schilddrüsenkarzinom in Deutschland wurde für das Jahr 2016 auf 5.280 Frauen und 2.500 Männer geschätzt [1]. Bei 20-25% der MTC Patient*innen besteht eine genetische Prädisposition.</p> <p>Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im lokal begrenzten Stadium besteht eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation. Der individuelle Krankheitsverlauf von MTC-Patient*innen mit</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fortgeschrittener Erkrankung ist sehr variabel. Eine klassische Chemotherapie ist heute in den aller meisten Fällen nicht mehr state-of-the-art und lediglich bei sehr aggressiven Verläufen im fortgeschrittenen Stadium eine Therapieoption (off label) auf Basis kleiner Fallserien. Die Remissionsraten liegen unter 20% [2-5].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Eine zentrale Rolle in der Pathogenese des MTC spielt das <i>RET</i> Protoonkogen. <i>RET</i> Mutationen sind bei etwa 95% der Patient*innen mit genetischer Prädisposition nachweisbar. Beim sporadischem MTC sind <i>RET</i> Mutationen in mehr als der Hälfte der Patient*innen nachweisbar, bei 85% als Mutation <i>M918T</i>. Neben <i>RET</i>- spielen auch <i>RAS</i>-Mutationen eine wichtige Rolle in der Pathogenese des medullären Schilddrüsenkarzinom. Beim fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom liegen <i>RET</i>-Mutationen in bis zu 90% der Fälle vor [6]. Die Aktivierung weiterer Tyrosinkinase ist relevant für Progression und Metastasierung [7].</p> <p>Bei etwa 10% der Patient*innen besteht bereits bei Erstdiagnose eine metastasierte Erkrankung. Bei weiteren 20-40% treten Metastasen im weiteren Krankheitsverlauf auf. Ein sensitiver und spezifischer Parameter in der Nachsorge ist die Bestimmung von Calcitonin und die Bestimmung der Calcitonin-Verdopplungszeit.</p> <p>Die Therapiesituation beim fortgeschrittenen und metastasierten MTC hat sich in den letzten 10 Jahren durch die Zulassung der beiden Multikinase-Inhibitoren Vandetanib im Jahr 2012 [8] und von Cabozantinib im Jahr 2014 [9] deutlich verbessert.</p> <p>In der klinischen Praxis erfolgt eine Sequenztherapie der beiden zugelassenen Multityrosinkinase-Inhibitoren [10-13]. Im Rezidiv oder bei Refraktärität steht jetzt mit Selpercatinib ein spezifischer <i>RET</i>-Inhibitor zur Verfügung [14].</p> <p>Vandetanib ist ein Multikinase-Inhibitor. Es hemmt insbesondere die Signalübertragungswege von VEGFR-1 bis 3, EGFR sowie <i>RET</i>-1.</p> <p>Ergebnisse zur Erstlinientherapie mit Vandetanib und Cabozantinib sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p>Tabelle 2: TKI - Therapie bei Patient*innen mit aggressivem und symptomatischem Verlauf eines medullären Schilddrüsenkarzinoms</p>							
Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ² (OR ³)	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
ZETA, D4200C00058 [8]	fortgeschritten	Placebo	Vandetanib	331	13 vs 45 ⁶ p < 0,001	19,3 vs 30,5 0,46 ⁷ p < 0,001	0,89 n. s. ⁸
	fortgeschritten, aggressiv und symptomatisch	Placebo	Vandetanib	186	16,7 vs 44,4 4,00 p < 0,0001	16,0 vs n.e. 0,47 p < 0,0024	1,06 n. s.
EXAM [9]	fortgeschritten, Progress in der Bildgebung	Placebo	Cabozantinib	330	-	17,4 vs 54,0 0,28 p < 0,0001	21,1 vs 26,6 0,85 n. s.
	fortgeschritten, Progress in der Bildgebung; RET Mutation M918T	Placebo	Cabozantinib	126	-	17,4 vs 60,6 0,15 p < 0,0001	18,9 vs 44,3 0,60 p = 0,0255
EXAMINER	fortgeschritten, (37% vorbehandelt);	Cabozantinib 140 mg	Cabozantinib 60 mg	247	-	13,9 vs 11,0 1,24 n. u. ⁹	33,0 vs 29,4 1,12 n. u.
	fortgeschritten, (37% vorbehandelt);	Cabozantinib 140 mg	Cabozantinib 60 mg	111	-	10,7 vs 8,5 1,38 n. u.	33,0 vs 27,0 1,07 n. u.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGE Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
	RET Mutation M918T																																
<p>¹ N - Anzahl Patient*innen; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Wochen; ⁴ HR - Hazard Ratio, OR – Odds Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio bzw. Odds Ratio für Neue Therapie; ⁸ n.s. – nicht signifikant; ⁹ n.u. – nicht unterlegen;</p> <p>Tabelle 2: Vandetanib in der Therapie von Patient*innen in Abhängigkeit vom RET-Status</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patient*innen</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³</th> <th>ÜLZ⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dossier</td> <td>RET mutiert</td> <td>-</td> <td>Vandetanib</td> <td>55</td> <td>41,8⁶</td> <td>24,6</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dossier</td> <td>RET nicht mutiert</td> <td>-</td> <td>Vandetanib</td> <td>20</td> <td>5,0</td> <td>24,6</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Patient*innen; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreies Überleben, in Monaten; ⁵ ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit; ⁶ Ergebnis für Neue Therapie;</p>										Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜLZ ⁵	Dossier	RET mutiert	-	Vandetanib	55	41,8 ⁶	24,6		Dossier	RET nicht mutiert	-	Vandetanib	20	5,0	24,6	
Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜLZ ⁵																										
Dossier	RET mutiert	-	Vandetanib	55	41,8 ⁶	24,6																											
Dossier	RET nicht mutiert	-	Vandetanib	20	5,0	24,6																											

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGE Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Standard in der Erstlinientherapie von Patient*innen mit behandlungsbedürftigem, medullärem Schilddrüsenkarzinom ist entweder der Einsatz von Cabozantinib oder Vandetanib. Zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Verfahren ist Cabozantinib. Der in der Zulassungsstudie eingesetzte Vergleich gegenüber Placebo ist ethisch nicht mehr vertretbar.</p>	<p>Aus systematischen Reviews, den Leitlinien sowie den Stellungnahmen der Fachgesellschaften geht ein hoher Stellenwert der Tyrosinkinaseinhibitoren Cabozantinib und Vandetanib in der Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei einer symptomatischen bzw. progressiven Erkrankung hervor. Die entsprechenden Zulassungen der beiden genannten Tyrosinkinaseinhibitoren stellen diesbezüglich ebenfalls auf diese Erkrankungscharakteristika ab. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende erneute Nutzenbewertung von Vandetanib nach Fristablauf wird somit Cabozantinib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 2. Studien</p> <p>Die Zulassungsstudie D4200C00058 wurde in Australien, Europa, Nordamerika und Asien durchgeführt. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Die Studie 104 war eine Postzulassungsstudie zur Wirksamkeitsauswertung entsprechend dem RET-Status. Der finale Datenschnitt erfolgt am 17. Dezember 2020.</p> <p>Die Daten der Zulassungsstudie waren in einem Peer-Review-Journal publiziert worden [8], publizierte Daten eines späteren Follow-up liegen nicht vor.</p>	<p>Zur Erfüllung der Befristungsaufgaben des G-BA legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie D4200C00104 vor. Bei der Studie D4200C00104 handelt es sich um eine nichtinterventionelle offene Post-Authorization Safety Study Studie, die die Europäische Arzneimittel-Agentur vom pharmazeutischen Unternehmer gefordert hatte, um weitere umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vandetanib zu erhalten.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patient*innen mit malignen Erkrankungen. Allerdings hatten bereits zum Zeitpunkt der früheren Nutzenbewertung durch den G-BA 63,3% der Patient*innen ein Crossover in den Kontrollarm durchgeführt. Bei dieser hohen Zahl von Crossover-Patient*innen und der hohen Wirksamkeit des Medikamentes auch im Kontrollarm ist die Gesamt-Überlebenszeit als Endpunkt in diesem Verfahren der Nutzenbewertung nicht geeignet.</p>	<p>Die Ergebnisse der Studie D4200C00104 allein sind nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Remissionsrate</p> <p>Die Remissionsrate war primärer Endpunkt der Postzulassungsstudie 104. Hier zeigte sich, dass die Therapie mit Vandetanib bei Patient*innen ohne Nachweis einer <i>RET</i>-Mutation nur im Ausnahmefall zu einem Tumoransprechen führt.</p>	<p>Die Ergebnisse der Studie D4200C00104 allein sind nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Vandetanib führte gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.</p> <p>In der Postzulassungsstudie 104 zeigte sich kein Unterschied im medianen progressionsfreien Überleben zwischen Patient*innen in Abhängigkeit vom <i>RET</i>-Mutationsstatus.</p>	<p>Die Ergebnisse der Studie D4200C00104 allein sind nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten im Sinne eines Patient-Reported Outcome (PRO) waren in der Zulassungsstudie bei der Symptom-Analyse zur Schmerzprogression erfasst worden.</p> <p>In der Postzulassungsstudie 104 wurden keine Daten zur Lebensqualität erfasst.</p>	<p>Die Ergebnisse der Studie D4200C00104 allein sind nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Das hier vorgelegte Dossier ergibt wenig neue Erkenntnisse zur Wirksamkeit von Vandetanib bei Patient*innen mit behandlungsbedürftigem, medullären Schilddrüsenkarzinom. Mangels neuer Daten bleiben die bisherigen Aussagen über die Wirksamkeit von Vandetanib bestehen, ein Vergleich gegenüber Cabozantinib ist nicht möglich.</p> <p>Die in der Postzulassungsstudie erhobenen Daten zur Relevanz des RET-Mutationsstatus deuten auf geringe Wirksamkeit bei RET-negativen Tumoren, aber auf eine besonders gute Wirksamkeit bei RET-positiven Tumoren hin.</p>	<p>Die Ergebnisse der Studie D4200C00104 allein sind nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p> <p>Daher liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015/2016, Häufigkeiten und Trends: Schilddrüse, 12. Ausgabe; 118 – 121, 2019.
2. Roman S, Lin R, Sosa JA: Prognosis of medullary thyroid cancer. *Cancer* 107:34-42, 2006. DOI: [10.1002/cncr.22244](https://doi.org/10.1002/cncr.22244)
3. Hadoux J, Schlumberger M. Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31(3): 335–347, 2017. DOI:
4. Wu LT, Averbuch SD, Ball DW et al.: Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Cancer* 73:432-436, 1994. DOI: [10.1002/1097-0142\(19940115\)73:2<432::aid-cncr2820730231>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940115)73:2<432::aid-cncr2820730231>3.0.co;2-k)
5. Deutschbein T, Matuszczyk A, Moeller LC et al.: Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: a single-center experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 119:540-543, 2011. DOI: [10.1055/s-0031-1279704](https://doi.org/10.1055/s-0031-1279704)
6. Romei C, Ciampi R, Casella F et al.: RET mutation heterogeneity in primary advanced medullary thyroid cancers and their metastases. *Oncotarget* 9:9875-9884, 2018. DOI: [10.18632/oncotarget.23986](https://doi.org/10.18632/oncotarget.23986)
7. Sherman SI, Clary DO, Elisei R et al.: Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer* 122:3856-3864, 2016. DOI: [10.1002/cncr.30252](https://doi.org/10.1002/cncr.30252)
8. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5040)
9. Schlumberger M, Elisei R, Müller S et al.: Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 28:2813-2819, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdx479](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx479)
10. Oba T, Chino T, Soma A et al.: Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Endocr J* 67:1215-1226, 2020. DOI: [10.1507/endocrj.EJ20-0171](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0171)
11. [Koehler VF, Adam P, Frank-Raue K et al.](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0206): Real-World Efficacy and Safety of Cabozantinib and Vandetanib in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid* 31:459-469, 2021. DOI: [10.1089/thy.2020.0206](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0206)
12. Efstathiadou ZA, Tsentidis C, Bargiota A et al.: Benefits and Limitations of TKIs in Patients with Medullary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J* 10:125-129, 2021. DOI: [10.1159/000509457](https://doi.org/10.1159/000509457)
13. Filetti S, Durante C, Hartl D et al.: Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 30:1856-1883, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz400](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400)
14. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B et al.: Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 383:825-835, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2005651](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005651)
15. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
16. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Vandetanib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Februar 2022
von 15.23 Uhr bis 15.48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Zietze

Herr Bietz

Herr Dr. Bornholdt

Herr Dr. Kaiser

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V. (DGE)**:

Herr Prof. Dr. Fassnacht

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 15:23 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel! Zunächst einmal Entschuldigung für die Verspätung, die mittlerweile sogar 23 Minuten beträgt. Die Anhörung zuvor hat länger gedauert. Wir sind im Nutzenbewertungsverfahren, hier bei der Neubewertung nach Fristablauf für Vandetanib zur Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 17. Dezember des vergangenen Jahres. Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie in einer gemeinsamen Stellungnahme, des Weiteren der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für Sanofi sind zugeschaltet Frau Zietze, Herr Bietz, Herr Dr. Bornholdt und Herr Dr. Kaiser, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie Herr Professor Dr. Fassnacht sowie für den vfa Herr Bussilliat.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung und die Neubewertung nach Fristablauf einzugehen. Dann würden wir Herrn Wörmann und Herrn Fassnacht und vielleicht auch den pharmazeutischen Unternehmer befragen. Wer macht die Einführung für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Zietze, bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Zietze (Sanofi): Vielen Dank. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und für die Gelegenheit, hier heute über Vandetanib zur Behandlung des aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms, kurz MTC, bei erwachsenen Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung zu sprechen.

Ich möchte Ihnen zunächst gerne das Team von Sanofi vorstellen. Herr Dr. Bornholdt und Herr Dr. Kaiser waren maßgeblich verantwortlich für die Erstellung des Nutzendossiers, Herr Bietz wird Ihre Fragen zu medizinischen Aspekten beantworten. Mein Name ist Henny Zietze. Ich leite den Bereich evidenzbasierte Medizin bei Sanofi.

Nun ein paar Worte zur Erkrankung. Das MTC ist eine seltene Form des Schilddrüsenkarzinoms. Wenn die Erkrankung bereits in einem frühen Stadium behandelt wird, ist die Prognose im Allgemeinen günstig. Die frühzeitige chirurgische Entfernung der Schilddrüse ist die Therapie der Wahl und die einzige Chance auf Heilung und Vermeidung einer Metastasierung. Jedoch kann das MTC über längere Zeit symptomlos bleiben, sodass die Diagnosestellung häufig erst bei fortgeschrittener Erkrankung erfolgt. Behandlungsmöglichkeiten, die über eine symptomatische Therapie hinausgehen, standen bis zur Zulassung von Vandetanib für die betroffenen Patienten nicht zur Verfügung.

Im Jahr 2013 wurde für Vandetanib vom G-BA ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der damaligen zVT Best Supportive Care vergeben. Der G-BA hat diesen Beschluss befristet. Hintergrund der Befristung war eine von der EMA geforderte Post Authorisation Safety Study zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib in Abhängigkeit vom RET-Mutationsstatus, die Studie 104. Die Studie 104 ist eine nichtinterventionelle Beobachtungsstudie. Diese wurde in Abstimmung mit der EMA geplant und durchgeführt. Da es sich beim MTC um eine seltene Erkrankung handelt, standen nur wenige Patienten für den Einschluss zur Verfügung. In regelmäßiger Abstimmung mit der EMA

und durch entsprechende Anpassungen im Studienprotokoll hat Sanofi versucht, dennoch so viele Patienten wie möglich in die Studie einzuschließen. Bis 2014 war Vandetanib die einzige zugelassene Therapieoption für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet. Inzwischen steht mit Cabozantinib eine weitere zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung.

Ziel des aktuellen Bewertungsverfahrens ist nun die Beurteilung des Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber der aktuellen zVT Cabozantinib bei erwachsenen Patienten mit MTC. In Übereinstimmung mit dem IQWiG hat Sanofi keine RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber Cabozantinib identifiziert. Die Studie 104 ist aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber der zVT nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet. Um der Befristungsaufgabe des G-BA im Beschluss von 2013 nachzukommen, wurden die Ergebnisse der nichtinterventionellen Studie 104 mit Vandetanib bei Patienten mit RET-positivem und RET-negativem Mutationsstatus ergänzend im Dossier dargestellt. Aufgrund der fehlenden RCT kann ein Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber Cabozantinib nicht belegt werden. Der therapeutische Nutzen von Vandetanib hat sich jedoch in den letzten zehn Jahren in der klinischen Praxis bestätigt, und der therapeutische Bedarf von Vandetanib ist aufgrund der wenigen Therapiealternativen weiterhin hoch.

Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen jetzt gerne für Ihre Fragen und zur Diskussion zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Zietze, für diese Einführung. – Wichtig ist in der Tat der Wechsel in der zVT. BSC wäre aus ethischen Gründen nicht mehr vertretbar. Ich habe eine Frage an die Kliniker – Sie haben in Ihrer Stellungnahme umfänglich dazu ausgeführt –: Inwieweit haben die Ergebnisse der in Rede stehenden Postzulassungsstudie einen Einfluss auf den Einsatz von Vandetanib in der klinischen Praxis? Sie adressieren, dass Sie aus der Postzulassungsstudie möglicherweise Unterschiedlichkeiten, bezogen auf den RET-Mutationsstatus, sehen: vielleicht eine geringere Wirksamkeit bei RET-negativen Tumoren, aber eine besonders gute Wirksamkeit bei RET-positiven Tumoren. Kann man dazu etwas Allgemeines sagen? Ergibt sich aus der Postzulassungsstudie etwas, was für Ihre Therapiesteuerung, für Ihre Therapieentscheidung von Bedeutung ist? – Herr Fassnacht, fangen wir mit Ihnen an.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Ich kann als Endokrinologe etwas dazu sagen. Aus unserer Sicht hat sich momentan durch diese Studie nicht so viel verändert. Ein Großteil der Patienten hat eine RET-Mutation. Die Realität ist allerdings, dass diese zumindest im nichtuniversitären Setting nicht nachgewiesen wird. Denn es ist eine Frage der Kosten und der Zeit, diese Analyse zu machen. Wir wissen aber, dass der Großteil der Patienten, die analysiert werden, diese Mutation hat. Nach den Daten dieser Studie ist es so, dass die objektive Ansprechrate klar unterschiedlich ist, aber das progressionsfreie und Überleben ist nicht besonders unterschiedlich. Somit würde ich momentan einem Patienten, von dem ich zum Beispiel aus Nebenwirkungsgründen oder sonstigen Sachen glaube, dass Vandetanib das geeignetere Medikament für ihn wäre, das nicht zwangsweise vorenthalten, weil ich den Mutationsstatus nicht weiß oder auch, wenn er negativ wäre. Man muss immer überlegen: Was ist die Alternative? Prinzipiell ist die genannte Vergleichsmedikation in vieler Hinsicht gleichwertig. Aber es gibt bestimmte Nebenwirkungsunterschiede, sodass man manchmal durchaus Patienten hat, für die man Vandetanib oder Cabozantinib bevorzugen würde. Da spielt der Mutationsstatus keine so entscheidende Rolle; denn dieselbe Problematik hat man beim Cabozantinib auch. Ich würde das ansonsten genauso sehen, wie in den Ausführungen von Sanofi dargestellt. Es ist ein wichtiges Tool in unserer Toolbox, und es ist gut, dass wir es haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Fassnacht. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich darf für uns kurz zusammenfassen. Ich glaube, die wichtigsten Punkte hatten Sie genannt. Die zVT hat sich geändert. Das hatten wir in den Anhörungen bei der Rezidivtherapie schon gesagt. Das ist so. Das ist auch nicht zu ändern. Deswegen ist der Unterschied nicht quantifizierbar. Damals war uns ganz wichtig, dass es keinen Unterschied im Gesamtsurvival gab, aber eine sehr große Cross-over-Rate. Das ist bei einer chronischen Erkrankung, bei der in der Zweitlinientherapie das Präparat neben Best Supportive Care im Placeboarm eingesetzt wurde, natürlich kritisch, weil bei einer chronisch verlaufenden Krankheit kein Überlebensvorteil bei dieser hohen Cross-over-Zahl mehr herauskommen kann. Trotzdem hatten Sie damals den Zusatznutzen festgelegt. Das war uns wichtig, weil das PFS mit einem Hazard Ratio unter 0,5 ziemlich beeindruckend ist, und dass die Symptomatik deutlich gelindert wurde. Das war für uns vielleicht noch der wichtigere Punkt. Diese beiden kritischen Punkte haben sich nicht geändert. Dass sich trotzdem die Bewertung in der Vergleichssituation ändern muss, ist uns klar. Das ändert für uns aber nichts daran, dass es ein Präparat mit Zusatznutzen ist.

Was Herr Fassnacht gerade sagte: Ja, die Zahlen der 104er-Studie sind nicht so beeindruckend. Auffällig ist, dass das PFS auch bei den Patienten, die keine Remission bei RET-Negativität haben, trotzdem ein langes progressionsfreies Überleben da ist. Das passt aber eher zu dieser Krankheit. Es ist eine typische chronische maligne Erkrankung, die über viele Jahre geht, wo es mit allen Interventionen schwierig ist, kurzfristig einen Überlebensvorteil herauszurechnen. Das kommt auch nicht heraus, wenn man die Arme miteinander vergleicht. Das PFS ist auf den Punkt genau identisch. Aber das liegt eher an der Krankheit als an der Intervention. – Viel mehr können wir nicht ergänzen. Wenn man trotzdem etwas Negatives sagen kann: Man hätte sich aus einer solchen Studie schon ein paar neue Daten wünschen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Fragen? – Frau Müller, bitte, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Professor Hecken. – Ich wollte kurz zu dem einhaken, was Sie, Professor Wörmann und Professor Fassnacht, gesagt haben, und zwar zu der PASS-Studie, zu der 104er-Studie, der Safety-Studie, die bezüglich des RET-Mutationsstatus nachgereicht wurde. Sie hatten darauf abgehoben, dass sich dieser Unterschied bei der Progression nicht gezeigt hat, also kein Unterschied nach Mutationsstatus trotz des sehr deutlichen Unterschieds beim direkten Tumoransprechen. Ich glaube, es war 5 vs. über 40 Prozent. Beobachten Sie in der Klinik Auswirkungen auf die Symptomatik? Wenn ich kein oder nur zu einem geringen Prozentsatz ein Tumoransprechen habe, auch wenn der Progress erst später kommt, könnte man sich vorstellen, dass das bezüglich der Symptomatik einen Unterschied macht. Sehen Sie da einen Unterschied zwischen RET-Mutierten und RET-Negativen bzw. denen mit unbekanntem RET-Status?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte antworten?

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Wir sehen Patienten mit und ohne Mutationsstatus, die ohne ein objektives Tumoransprechen, also ohne dass der Tumor sichtbar kleiner wird, klinisch und in der Symptomatik einen deutlichen Benefit haben. Das sehen wir zum Teil durchaus. Es ist sehr wohl ein klinischer Benefit. Ich kann es nicht quantifizieren, aber mein Gefühl ist, dass kein Unterschied zwischen RET-positiv und RET-negativ ist. Tendenziell ist es schon mit RET-Status besser, aber es ist nicht so, dass wir es ohne RET-Mutationsstatus nicht sehen. Das ist, glaube ich, das Entscheidende.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Fassnacht. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, man kann das nur methodisch angehen. Wenn wir die Remissionsrate berechnen, gibt es nach RECIST-Kriterien, 50 Prozent Rückgang, was alle Läsionen angeht. Wenn einer mit 42 Prozent Rückgang darunterliegt, würde er nicht zur Remissionsrate gerechnet werden. Aber wenn 52 Prozent Rückgang sind, wird er als Remission gewertet. Die Firma müsste sagen, wenn sie die Daten noch einmal sichtet, ob viele

im Grenzbereich waren. Aber das würde erklären, warum der Progress nicht unterschiedlich ist und trotzdem die formalen Kriterien einer Remission nach RECIST bei dieser Gruppe von Patienten nicht erreicht wurden. Es waren aber nur 20. Es ist eine kleine Gruppe von RET-Negativen. Ein bisschen vorsichtig!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Müller, zufrieden?

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, das hat mir geholfen: dass das Tumoransprechen möglicherweise gerade im Stable-Disease-Bereich ist und dass es wenige Patienten sind. Sie hatten eben den pharmazeutischen Unternehmer direkt angesprochen, Herr Wörmann. Ich weiß nicht, ob die dazu noch etwas sagen könnten. Mich hat es interessiert, warum man so handelt und die Vorteile bei der Symptomatik erwartet und wohl auch in der Klinik sieht, auch wenn man keinen Rückgang des Tumolvolumens sieht, zumindest so, dass es nach RECIST als Ansprechen gewertet wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Zietze, gibt es bei Ihnen Detailinformationen, die eben adressiert worden sind?

Frau Zietze (Sanofi): Ich schaue in Richtung Herrn Bietz. Ich glaube nicht, aber vielleicht können Sie ergänzen, Herr Bietz.

Herr Bietz (Sanofi): Bezüglich dessen, wie nahe die an der RECIST-Grenze dran sind, haben wir keine Informationen. Es ist natürlich so, dass die Rate von Patienten, die in einer Stable-Disease-Kategorie liegen, in der RET-negativen Gruppe deutlich höher ist. Und ja, durch die geringe Patientenzahl ist es sehr schwer, eine klare Aussage zu treffen.

(Frau Dr. Müller: Vielen Dank!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Weitere Fragen, bitte? – Herr Bartmann, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Herr Dr. Bartmann: Guten Tag! Ich wollte zum Zulassungsstatus nachfragen. Es ist so, dass in dem Dossier nur erwachsene Patienten enthalten waren. Die Zulassung bezieht sich aber auch auf Jugendliche und Kinder ab fünf Jahren. Könnten Sie vielleicht erläutern, woran es liegt, dass dieser Unterschied hier zutage tritt? – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Bartmann. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Zietze, bitte.

Frau Zietze (Sanofi): Ich kann das gerne erläutern. Wir sind heute hier wegen der Nutzenbewertung für die Erwachsenen. Es sind zwei getrennte Verfahren, weil initial die Zulassung für Erwachsene erlangt wurde und in einer Indikationserweiterung die Kinder dazukamen. Deswegen sind das zwei getrennte Verfahren. An der Basis für die Kinderzulassung hat sich nichts geändert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das klar, Herr Dr. Bartmann?

(Herr Dr. Bartmann: Ja, ist klar!)

Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine kleine Nachfrage zu dem, was Sie eben gesagt haben, Professor Fassnacht: dass es in der Praxis außerhalb des universitären Umfelds häufig ein Problem mit der RET-Mutations-Testung gebe. Könnten Sie in etwa abschätzen, bei wie viel Prozent in der Praxis, außerhalb von klinischen Studien, beim MTC der RET-Mutationsstatus aus solchen Gründen unbekannt ist, ungefähr?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Fassnacht, Wahrsagerei ist gefragt.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): So ist es; es bleibt bei Wahrsagerei. Ich würde sagen: 50 Prozent. Aber das ist eine Bauchschätzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also 50,374 Prozent, hat Herr Professor Fassnacht jetzt gesagt, Bauchschätzung.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Das haben Sie genau richtig erkannt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine grobe Bauchschätzung, okay. – Herr Wörmann, Sie liegen ähnlich?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nicht ganz. Ich glaube, dass man deutlich sagen kann, es gibt eine Altersabhängigkeit. Wir haben es eben angesprochen. Die mit dem familiären MTC sind die Kinder und Jugendlichen. Davon sind in der Studie unter 20 Patienten – wir hatten einige von unseren Pädiatern einbezogen –, die sind alle getestet. Ich denke, dass man hier die Grenze ziehen muss. – Herr Fassnacht nickt freundlicherweise. Die Jungen mit der familiären Belastung, die man wegen der Beratung erkennen muss, werden sicher in hohem Maße diagnostiziert. Die Älteren, bei denen es keine Relevanz für die Therapie hat, nicht therapiesteuernd ist, haben wahrscheinlich den niedrigeren Anteil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rimmele, bitte.

Herr Rimmele: Das stimmt so ganz nicht. Es ist relativ neu, dass man in den Metastasen selber nach der RET-Mutation schaut. Früher hat man nur nach der erblichen RET-Mutation geschaut. Von daher weiß man bei den spontanen Mutationen bei Erwachsenen nicht, inwieweit da RET-Mutationen dabei sind. Das ist eine offene Frage.

Ich möchte noch eine allgemeine Frage zu den Nebenwirkungen von Vandetanib stellen. Wir erleben, dass die Nebenwirkungen die Lebensqualität erheblich einschränken. Wie sehen Sie das, Herr Fassnacht, im Zuge der neuen spezifischen RET-Inhibitoren bezüglich Lebensqualität? Wann ist ein Wechsel angeraten? Denn die anderen Therapieoptionen sind im Moment nur als Zweitlinie zugelassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rimmele. – Herr Fassnacht, Sie waren direkt angesprochen.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Die Nebenwirkungen der spezifischen neuen RET-Inhibitoren sind ohne Zweifel deutlich weniger und aus Patientensicht erheblich angenehmer. Sie sind, was die Effektivität angeht, vermeintlich besser nach allem, was wir in der Klinik bisher sehen. Es ist momentan noch nicht zugelassen. Wenn ein Patient relevante Nebenwirkungen hat und man eine Alternative hätte, würde man durchaus früher umswitchen; das ist der klinische Alltag. Hier in Würzburg und in den meisten Hauptzentren sind aktuell die Patienten an Studien beteiligt, sodass wir die Patienten in randomisierte Studien einschließen, wo wir genau das nicht gegeneinander vergleichen und sagen: eine der beiden jetzigen Substanzen vs. der neuen Substanzen. Dann wird man das herausbekommen. Mein Gefühl ist klar: Die neuen Substanzen sind einen Tick besser, aber noch sind sie Zweitlinientherapie. Von daher haben Sie schon recht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Fassnacht. – Herr Wörmann, Ergänzungen, Anmerkungen? – Nein, okay. Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen? – Frau Groß, bitte.

Frau Groß: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu den Patientenzahlen. Gibt es einen Unterschied zwischen den Angaben im Dossier und den Angaben in der Stellungnahme? In der Stellungnahme wird auf die Patientenzahl von 64 bis 1.544 eingegangen. Können Sie vielleicht eine Angabe dazu machen? Denn im Dossier sind die Patientenzahlen niedriger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groß. – Wer macht das für den pU? – Herr Kaiser, bitte schön.

Herr Dr. Kaiser (Sanofi): In der Stellungnahme wurden versehentlich nicht die korrekten Patientenzahlen wiedergegeben. Wir bitten dies zu entschuldigen. Die korrekten

Patientenzahlen sind, wie auch im Dossier im Modul 1 und im Modul 3 angegeben, 95 bis 1.135 Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Groß: Ja, vielen Dank!)

Ich schaue in die Runde. – Ich sehe keine Wortmeldung mehr. Dann würde ich Ihnen, Frau Zietze, sofern Sie es wünschen, oder wem auch immer die Möglichkeit geben, eine Schlussbetrachtung anzustellen.

Frau Zietze (Sanofi): Sehr gerne, vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Vielen Dank für die Diskussion an alle! Wir haben es besprochen: In Anpassung an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde die zVT angepasst. Das heißt, wir haben keine RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber der zVT Cabozantinib vorliegen. Der Zusatznutzen ist daher nicht belegt. Trotzdem ist der Nutzen von Vandetanib bei den Patienten im Anwendungsgebiet durch die Zulassung belegt. Es ist bereits seit zehn Jahren zugelassen. Der Nutzen und die Sicherheit haben sich in der klinischen Anwendung bestätigt. Da es nur wenige Alternativen zur Behandlung der Patienten im Anwendungsgebiet gibt, besteht weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf.

Damit bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit und wünsche Ihnen noch einen schönen Nachmittag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Das wünschen wir Ihnen auch. Wir werden das, was wir hier besprochen haben, bei unseren Beratungen selbstverständlich berücksichtigen. Dass der Wirkstoff einen Nutzen hat und wirksam ist, ist klar. Wir haben nur einen aktiven Komparator, der dagegen läuft. Dass das die Situation ändert, ist klar.

Herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Ich wünsche Ihnen einen schönen Tag.

Damit schließe ich die Anhörung.

Schluss der Anhörung: 15:48 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-354-z Vandetanib

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Vandetanib

[zur Behandlung des aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Cabozantinib: Beschluss vom 22.01.2015
- Vandetanib: Beschluss vom 05.09.2013 und 06.07.2017

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vandetanib L01EX04 Caprelsa®	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Caprelsa ist indiziert für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Caprelsa ist angezeigt für Erwachsene sowie Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter.
Proteinkinase-Inhibitoren	
Cabozantinib L01XE26 COMETRIQ®	COMETRIQ ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Bei Patienten, deren Rearranged during Transfection-(RET)-Mutationsstatus unbekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über die individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden (siehe wichtige Informationen in den Abschnitten 4.4 und 5.1).
Vandetanib L01XE12 Caprelsa®	Caprelsa ist indiziert für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Caprelsa ist angezeigt für Erwachsene sowie Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter. Bei Patienten, deren Rearranged during Transfection-(RET-)Mutationsstatus nicht bekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden (siehe wichtige Informationen in den Abschnitten 4.4 und 5.1).

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-354z (Vandetanib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 13. Oktober 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	6
3.3 Systematische Reviews.....	6
3.4 Leitlinien.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	17
Referenzen.....	21

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Events
ATA	American Thyroid Association
ATEs	Arterial Thromboembolic Events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DTC	Differentiated Thyroid Cancer
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FTC	Follicular Thyroid Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MTC	Medullary Thyroid Cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
PTC	Papillary Thyroid Cancer
RET	Rearranged during Transfection
RR	Relatives Risiko
RR-DTC	Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitors
TRAEs	Treatment-Related Adverse Events
TRIP	Turn Research into Practice Database
VTEs	Venous Thromboembolic Events
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC).

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *medulläres Schilddrüsenkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.10.2021 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 334 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2020 [3].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. Januar 2015 / 6. Juni 2019 – Cabozantinib

gültig bis: 01.07.2021

Anwendungsgebiet

COMETRIQ® ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Bei Patienten, deren Rearranged during Transfection-(RET)-Mutationsstatus unbekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über die individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden.

Vergleichstherapie

Nicht erforderlich. Cabozantinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Gering

G-BA, 2017 [2].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. Juli 2017 - Vandetanib (neues Anwendungsgebiet: Schilddrüsenkarzinom, Patienten ab 5 Jahren).

Anwendungsgebiet

Vandetanib ist indiziert für Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Best-Supportive-Care

Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen auf der Grundlage der Übertragung von Evidenz auf eine pädiatrische Population, vergleichende Daten für die pädiatrische Population liegen nicht vor.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Liu JW et al., 2018 [4].

Tyrosine kinase inhibitors for advanced or metastatic thyroid cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

To evaluate the effectiveness and safety of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for advanced or metastatic thyroid cancer treatment.

Methodik

Population:

- patients with locally advanced, unresectable, or metastatic thyroid cancer

Intervention/Komparator:

- Sorafenib vs. Placebo, Cabozantinib vs. Placebo, Vandetanib vs. Placebo, Lenvatinib vs. Placebo

Endpunkte:

- Primary outcomes: overall survival (OS) and progression-free survival (PFS)
- Secondary outcomes: complete and partial RRs and adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Scopus, and Cochrane databases were electronically searched for relevant studies published until April 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Six RCTs (n=1,615)

Charakteristika der Population:

- Four trials were initially RCTs, but if independent radiologic review confirmed disease progression, the patients who were receiving the placebo could elect to enter the open-label experimental drug phase 9,10,12,18.
- Three trials enrolled patients with advanced or metastatic DTC 10,12,18, and two other trials recruited unresectable, advanced, or metastatic MTC patients 10,17.
- Among all DTCs, 486 patients with papillary thyroid cancer and 125 patients with follicular thyroid cancer were included

Table 1. Characteristics of the included randomized controlled trials.

First author (year)	Inclusion criteria	Cancer type	No. of patients (% male)	Age, y	Intervention
Brose (2014) ¹⁸	Age ≥18 y; advanced or metastatic radioiodine-refractory DTC	PTC/FTC/Hurthle cell/poorly differentiated/others	S: 207 (50.2) P: 210 (45.2)	S: 63 (24–82) P: 63 (30–87)	S: Sorafenib 400 mg twice P: Placebo
Elisei (2013) ¹⁷	Adult; unresectable, advanced or metastatic MTC	MTC	C: 219 (68.9) P: 111 (63.1)	C: 55 (20–86) P: 55 (21–79)	C: Cabozantinib 140 mg qd P: Placebo
Leboulleux (2012) ⁹	Age ≥18 y; advanced or metastatic DTC	PTC/FTC/poorly differentiated	V: 72 (54) P: 73 (53)	V: 63 (29–81) P: 64 (23–87)	V: Vandetanib 300 mg qd P: Placebo
Schlumberger (2015) ¹² ; Kiyota (2015) ¹³	Age ≥18 y; radioiodine-refractory DTC	PTC/FTC/poorly differentiated	L: 261 (48) P: 131 (57)	L: 64 (27–89) P: 61 (21–81)	L: Lenvatinib 24 mg qd P: Placebo
Wells (2012) ¹⁰	Adult; unresectable or metastatic MTC	MTC	V: 231 (58) P: 100 (56)	V: 50.7 ^a P: 53.4	V: Vandetanib 300 mg qd P: Placebo

Abbreviations. C, cabozantinib; DTC, differentiated thyroid cancer; FTC, follicular thyroid cancer; L, lenvatinib; MTC, medullary thyroid cancer; P, placebo; PTC, papillary thyroid cancer; S, sorafenib; V, vandetanib; y, years.
Data presented as median (range) except where ^aindicates the mean.

Qualität der Studien:

Table 2. Methodological quality assessment of included studies.

First author (year)	Allocation generation	Allocation concealment	Blinding of patients and assessors	Data analysis	Lost to follow-up (%)	Selective reporting	Other bias
Brose (2014) ¹⁸	Computer generated	Unclear	Double blinded	ITT	1.2	Low risk	Industry funded
Elisei (2013) ¹⁷	Unclear	Unclear	Double blinded	ITT	5	Low risk	Industry funded; 20.6% patients took TKIs before the study
Leboulleux (2012) ⁹	Computer generated	Unclear	Double blinded	ITT	0	Low risk	Industry funded; majority of patients discontinued vandetanib before data cutoff
Schlumberger (2015) ¹² ; Kiyota (2015) ¹³	Computer generated	Unclear	Double blinded	ITT	0	Low risk	Industry funded; only 47% patients continued to receive study drug at data cutoff point
Wells (2012) ¹⁰	Unclear	Unclear	Double blinded	ITT	0.30	Low risk	Industry funded

Risk of bias was assessed according to the method recommended by the Cochrane Collaboration.
Abbreviation. ITT, intention-to-treat.

Studienergebnisse:

OS:

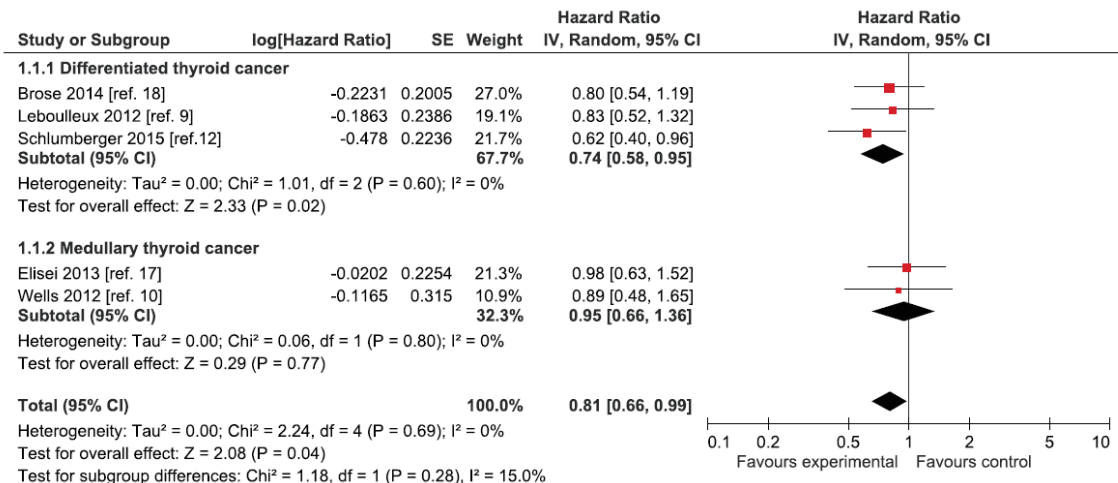


Figure 2. Forest plot of the comparison of the hazard ratio of overall survival between the tyrosine kinase inhibitor treatment and control groups: 1.1.1 differentiated thyroid cancer and 1.1.2 medullary thyroid cancer.

- Among three TKIs, only lenvatinib showed a significantly higher OS (HR=0.62; 95% CI, 0.40–0.96) than the control group (Figure 2, 1.1.1 DTC).

PFS:

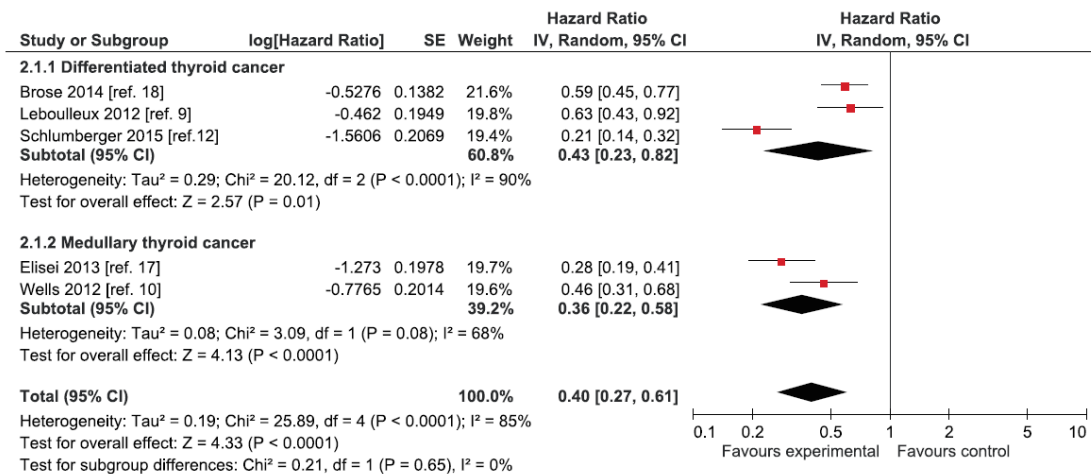


Figure 3. Forest plot of the comparison of the hazard ratio of progression-free survival between the tyrosine kinase inhibitor treatment and control groups: 2.1.1 differentiated thyroid cancer and 2.1.2 medullary thyroid cancer.

AEs:

- All trials reported significantly more AEs of any grade in the TKI treatment group than in the control group (hypertension: risk ratio=5.42; 95% CI, 3.53–8.34; alopecia: risk ratio=6.20; 95% CI, 2.92–13.16; rash: risk ratio=3.91; 95% CI, 2.51–6.10; diarrhea: risk ratio=3.45; 95% CI, 2.13–5.60; nausea: risk ratio=2.10; 95% CI, 1.70–2.60).
- TKI treatment group also exhibited significantly more grade 3+ AEs than the control group did (hypertension: risk ratio=8.96; 95% CI, 3.46–23.17; rash: risk ratio=4.20; 95% CI, 1.11–15.87; diarrhea: risk ratio=7.63; 95% CI, 3.55–16.40).

Response rate:

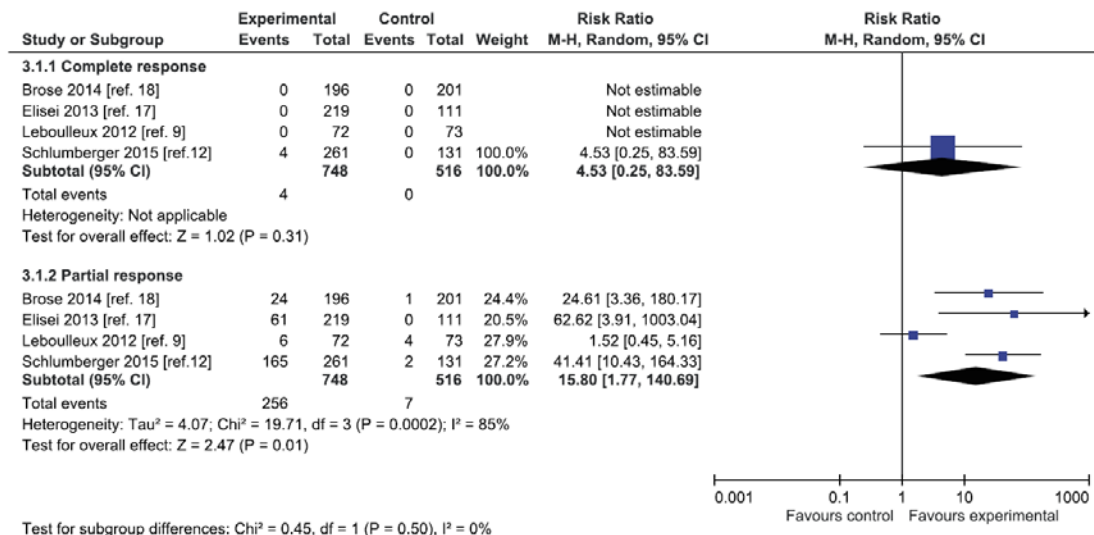


Figure 4. Forest plot of the comparison of the risk ratio of the objective response rate between the tyrosine kinase inhibitor treatment and control groups: 3.1.1 complete response and 3.1.2 partial response.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis revealed that TKI target therapy is promising for patients with radioiodine-refractory advanced or metastatic DTC or MTC. The use of TKIs significantly improved the PFS and RR, and thus prolonged the life expectancy of the patients. Our results indicate that lenvatinib is the most effective but has the highest

toxicity among all included TKIs. The optimal choice of TKIs for treatment of patients with advanced or metastatic DTC or MTC must be thoroughly investigated through additional RCTs. However, clinical physicians should consider the high incidence of AEs. The preferences of patients regarding TKI treatments should be discussed with physicians to ensure the most favorable outcome.

Kommentare zum Review

- Among the included studies, Schlumberger et al. and Kiyota et al. analyzed patient outcomes from the same trial (the phase 3 SELECT trial)^{12,13}. However, Kiyota et al. mainly focused on analyzing the outcome of TKI treatment in Japanese patients¹³.

Bai Y et al., 2019 [1].

Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with tyrosine kinase inhibitors in advanced thyroid cancer: a meta-analysis and systematic review

Fragestellung

To assess the incidence and risk of arterial and venous thromboembolic events (ATEs and VTEs) associated with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in advanced thyroid cancer patients.

Methodik

Population:

- Advanced thyroid cancer patients

Intervention/Komparator:

- Sorafenib vs. Placebo, Cabozantinib vs. Placebo, Vandetanib vs. Placebo, Lenvatinib vs. Placebo (Axitinib vs. Placebo, Sunitinib vs. Placebo = nicht relevant für AWG)

Endpunkte:

- ATEs/VTEs: thrombosis/ thrombus/embolism (excluded vascular access related thrombosis if reported separately), arterial thrombosis, cerebral infarct, cerebral ischemia, cerebrovascular accident, myocardial infarction and myocardial ischemia.

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, and Cochrane Library electronic databases up to August 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 studies (n=1,781 patients were available for the meta-analysis)
- Four RCTs, eight phase II trials

Charakteristika der Population:

Table 1: Baseline characteristics of 12 included trials

authors	phase	total	treatment arms	median age (years)	median PFS	No. for analysis
Lam E.T. et al. 2010 [40]	II	16	sorafenib 400 mg bid po	60	17.9	16
Wells Jr S.A. et al. 2012 [39]	III	331	vandetanib 300 mg qd po placebo	50.7 53.4	30.5 19.3	231 100
Savvides P. et al. 2013 [37]	II		sorafenib 400 mg bid po	59	1.9	20
Elisei R. et al. 2013 [38]	III	330	cabozantinib 140 mg qd po placebo	55 55	11.4 4	214 109
Brose M.S. et al. 2014 [36]	III	416	sorafenib 400 mg bid po placebo	63 63	10.8 5.8	207 209
Cohen E.E.W. et al. 2014 [35]	II	60	axitinib 5 mg bid po	59	15	60
Cabanillas M.E. et al. 2015 [30]	II	58	lenvatinib 24 mg qd po	63	12.6	58
Schlumberger M. et al. 2015 [31]	III	392	lenvatinib 24 mg qd po placebo	64 61	18.3 3.6	261 131
Bikas A. et al. 2016 [32]	II	23	sunitinib 50 mg qd	61	8	23
Schlumberger M. et al. 2016 [33]	II	59	lenvatinib 24 mg qd po	51.6	9	59
Cabanillas M.E. et al. 2017 [34]	II	25	cabozantinib 140 mg qd po	64	12.7	25
Ravaud A. et al. 2017 [29]	II	71	sunitinib 50 mg qd	66	13.1	71

Abbreviation: PFS, progression-free survival.

Qualität der Studien:

- The quality of the four randomized controlled trials was high. All of these trials were double-blinded, placebo-controlled trials, thus had a Jadad score of 5.

Studienergebnisse (nur für die vier RCTs dargestellt):

- Peto OR of high-grade ATEs in TKIs versus placebo arms was 4.72 (95% CI 1.18–18.95; P = 0.029). The test for heterogeneity was not significant (I² = 0%, p = 0.73).
- Peto OR of VTEs in TKIs versus placebo arms was non-significant 1.36 (95% CI 0.51–3.64; P = 0.54). The test for heterogeneity was not significant (I² = 0%, P = 0.70).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this study demonstrates that TKIs treatment in advanced TCs patients is associated with a significant increase of high-grade ATEs, but not for VTEs. Given the increasing use of TKIs in TCs patients, it is important for physicians and patients to be aware of the risk of ATEs and prevent accordingly, especially those caused by cardiac toxicity, to maximize the clinical benefits of TKIs in these patients.

Yu S et al., 2019 [6].

Treatment-related adverse effects with TKIs in patients with advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To explore the frequency of severe adverse effects in advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma (RR-DTC) patients treated with sorafenib and lenvatinib.

Methodik

Population:

- Patients ≥ 18 years with advanced or RR-DTC

Intervention/Komparator:

- Sorafenib vs. Placebo; Lenvatinib vs. Placebo

Endpunkte:

- Adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- A comprehensive search of computerized databases between January 2008 and May 2018 including PubMed, Web of Science, Ovid, EMASE, and the Cochrane Library, encompassing the period from the drugs' inspection on July 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven studies (n=657 patients)

Charakteristika der Population:

Table S1 Baseline characteristics of enrolled studies

Study	Year	Treatment	Number of patients evaluated for toxicity	Number of patients experienced toxicity (grade ≥ 3)/all grade													
				Hand-foot syndrome	Weight loss	Diarrhea	Rash	Mucositis	Hypocalcemia	Hypertension	Nausea	Fatigue	Anorexia	Voice change	Vomiting	Increased ALT	Increasing AST
Schneider et al ¹	2012	Sorafenib	31	7/22	3/18	2/16	5/17	3/16	0/15	5/15	0/3	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Brose et al ²	2014	Sorafenib	207	42/158	0/97	12/142	10/104	2/48	19/39	20/84	0/43	12/103	5/66	1/25	1/23	6/26	2/23
Cabanillas et al ³	2015	Lenvatinib	58	NA	7/40	6/39	NA	1/18	NA	6/44	0/29	5/35	1/30	0/25	0/22	NA	NA
Schlumberger et al ⁴	2015	Lenvatinib	261	9/83	25/121	21/155	1/42	11/93	7/18	109/177	6/107	24/154	12/131	3/63	5/74	0/1	0/1
Berdelou et al ⁵	2017	Lenvatinib	75	0/21	0/44	1/34	NA	2/18	NA	26/50	0/14	6/46	1/27	0/1	0/5	NA	NA
Nervo et al ⁶	2018	Lenvatinib	12	2/11	2/11	5/8	NA	1/7	NA	5/9	1/9	1/7	NA	0/3	1/4	NA	NA
Balmelli et al ⁷	2018	Lenvatinib	13	0/1	NA	2/4	NA	1/4	NA	1/2	NA	2/6	1/3	0/1	NA	NA	NA

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; NA, not available.

Qualität der Studien:

Table S2 Risk of bias in enrolled studies

Study	Adequate sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome data addressed	Free selective reporting	Free of other bias
Schneider et al ¹	Yes	No	Yes	No	No	No
Brose et al ²	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Cabanillas et al ³	Yes	No	Yes	No	No	No
Schlumberger et al ⁴	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Berdelou et al ⁵	Yes	No	No	No	No	No
Nervo et al ⁶	Yes	No	No	No	No	No
Balmelli et al ⁷	Yes	No	No	No	No	No

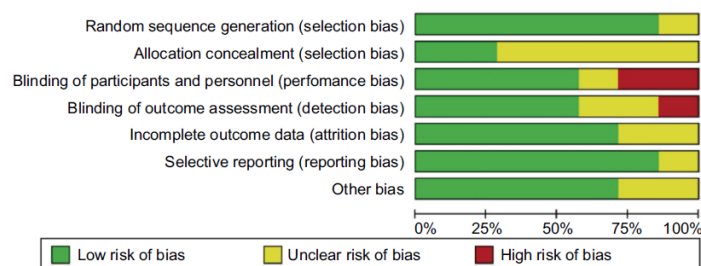


Figure S1 Risk of bias graph.

Studienergebnisse:

Frequency of all-grade treatment-related AEs (TRAEs)

- Significant higher OR of all grade TRAEs in sorafenib vs. lenvatinib
 - All grade handfoot syndrome: OR=6.56, 95% CI=4.53–9.48, P<0.0001
 - All grade hypocalcemia: OR=3.96, 95% CI=2.25–6.98, P<0.0001
 - All grade rash: OR=5.39, 95% CI=3.56–8.18, P<0.0001
- Significant lower OR of all grade TRAEs in sorafenib vs. lenvatinib
 - All grade voice change: OR=0.49, 95% CI=0.30–0.79, P=0.003
 - All grade hypertension: OR=0.31, 95% CI=0.23–0.42, P<0.0001
 - All grade nausea: OR=0.40, 95% CI=0.27–0.57, P<0.0001
- No significant differences for other all grade TRAEs, including diarrhea, weight loss, anorexia, fatigue, and mucositis

Frequency of severe TRAEs (grade ≥ 3)

- Significant higher OR of Grade ≥ 3 TRAEs in sorafenib vs. lenvatinib:
 - Grade ≥ 3 hand-foot syndrome: OR=8.25, 95% CI=4.19–16.24, P<0.0001
 - Severe hypocalcemia: OR=3.15, 95% CI=1.30–7.63, P=0.009
- Significant lower OR of Grade ≥ 3 TRAEs in sorafenib vs. lenvatinib
 - Grade ≥ 3 hypertension: OR=0.22, 95% CI=0.14–0.34, P<0.0001
 - Severe nausea: OR=0.11, 95% CI=0.01–2.09, P<0.05
- No significant differences for grade ≥ 3 diarrhea, mucositis and anorexia

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study has shown that different TKI drugs are associated with a highly increased risk of treatment-related toxicity in advanced or RR-DTC. Early interventions and management of TRAEs based on which TKI drugs are applied can minimize the impacts on patients' QoL, better deploying medical resources. Overall, patients and physicians should be familiar with the risks of TRAEs and early management of their side effects to promote patients' QoL.

3.4 Leitlinien

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2021 [5].

Thyroid carcinoma: version 2.2021.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Leitlinien-Update

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche: keine Angaben zum Suchzeitraum, Literatursuche nur in Pubmed
- Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft teilweise zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: unklar;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft teilweise zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: All active NCCN Guidelines are reviewed and updated at least annually.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed. Suchezeitraum k.A.

LoE:

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

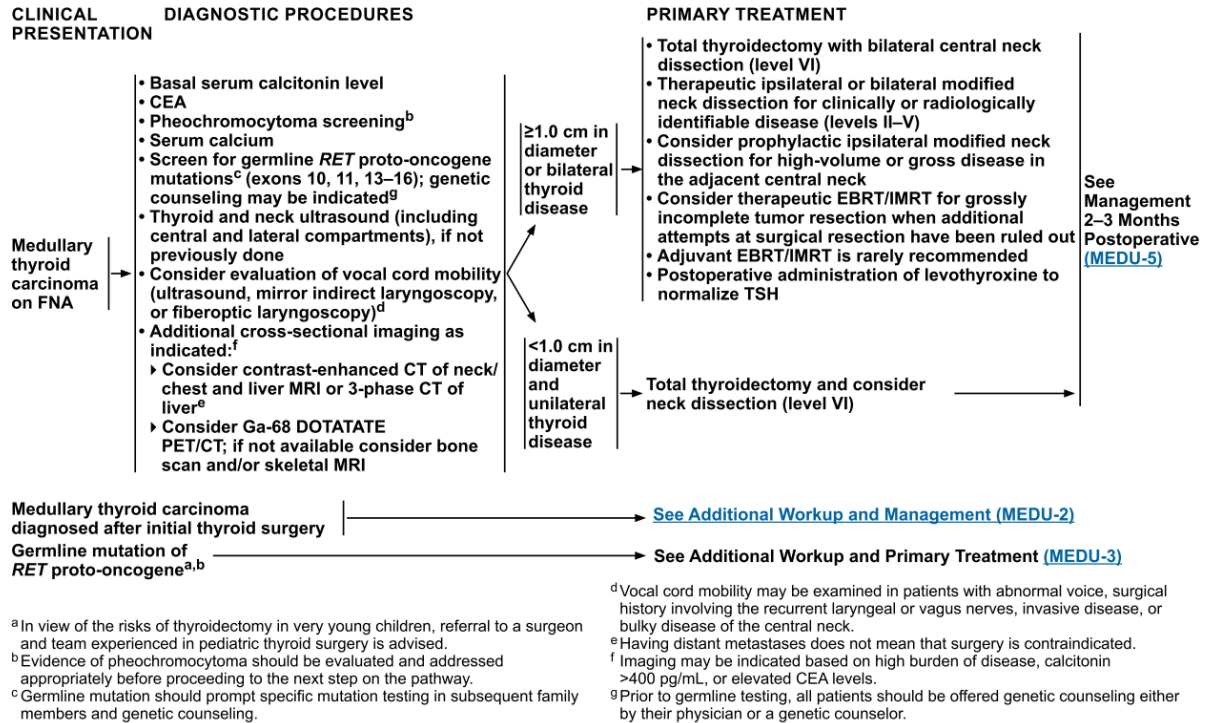
Empfehlungen



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2021 Thyroid Carcinoma – Medullary Carcinoma

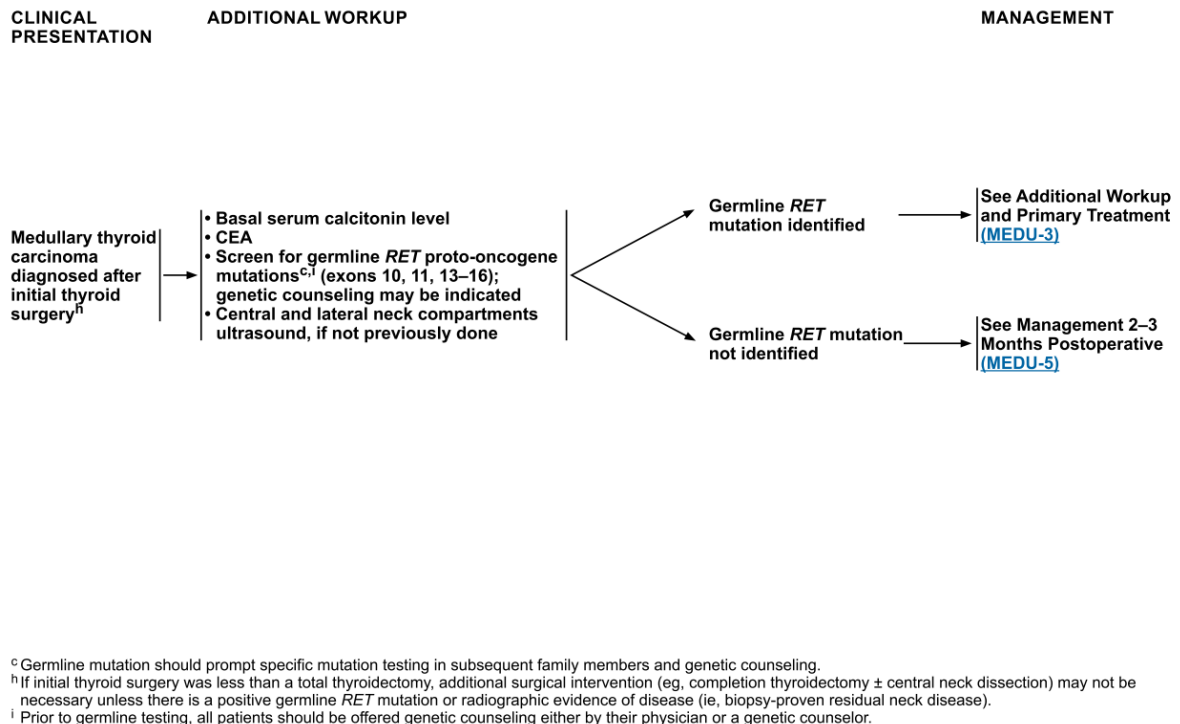
[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2021, 09/01/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

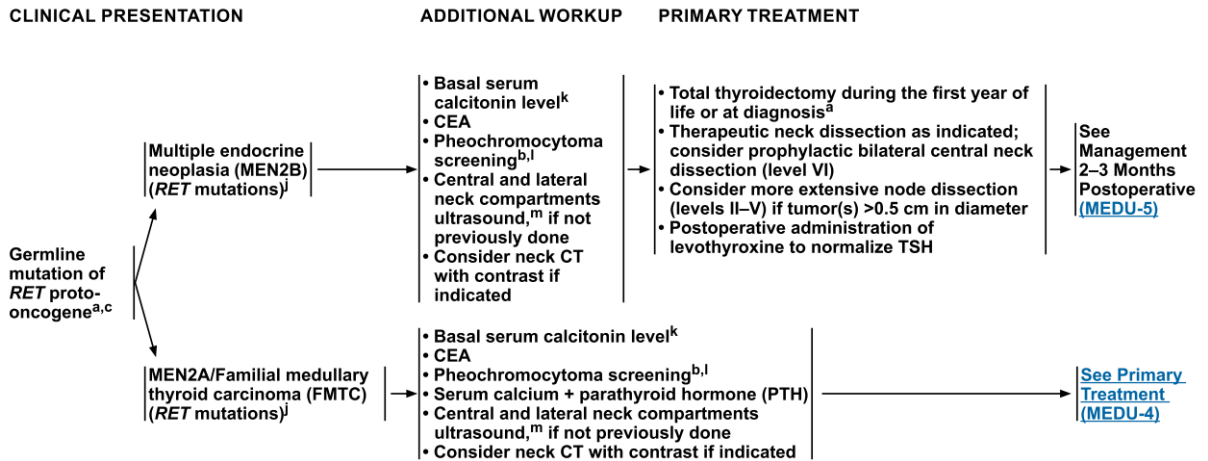
MEDU-1



Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2021, 09/01/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MEDU-2



^a In view of the risks of thyroidectomy in very young children, referral to a surgeon and team experienced in pediatric thyroid surgery is advised.

^b Evidence of pheochromocytoma should be evaluated and treated appropriately before proceeding to the next step on the pathway.

^c Germline mutation should prompt specific mutation testing in subsequent family members and genetic counseling.

^j The timing of prophylactic thyroidectomy generally depends on the aggressiveness of the inherited *RET* mutation. Codon M918T mutations are considered highest risk and codon 634 and A883F mutations are considered high risk, with MTC usually presenting at a younger age, whereas other *RET* mutations associated with MEN2A or FMTC are generally moderate risk. Prophylactic thyroidectomy may be delayed in patients with less high-risk *RET* mutations that have later onset of MTC, provided the annual basal calcitonin measurement is normal, the annual ultrasound is unremarkable, there is no history of aggressive MTC in the family, and the family is in agreement. (Brandi ML, et al. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5658-5671 and American Thyroid Association Guidelines Task Force. Wells SA, et al. Thyroid 2015;25:567-610.)

^k Normal calcitonin ranges have not been established for very young children.

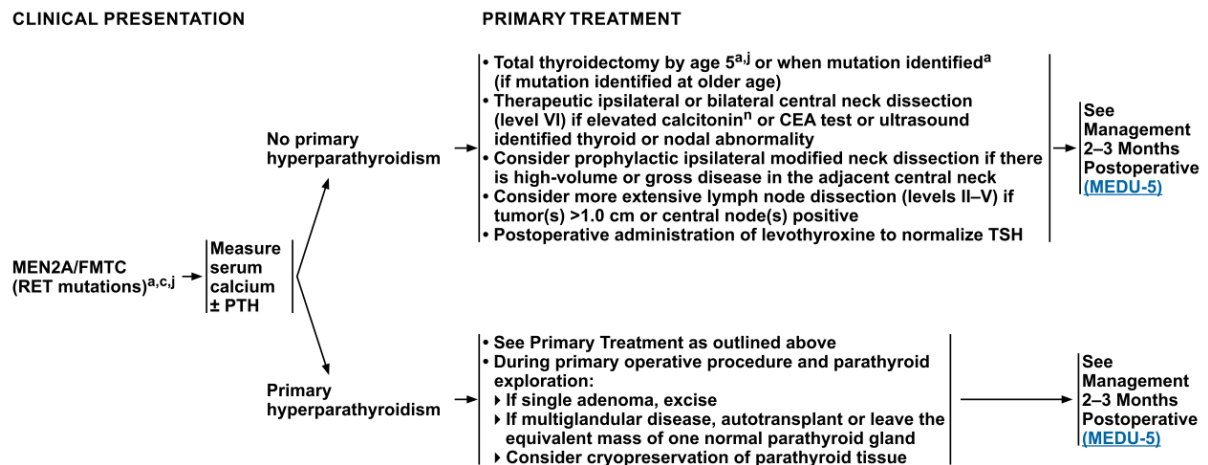
^l Screening for pheochromocytoma (MEN2A and MEN2B) and hyperparathyroidism (MEN2A) should be performed annually. For some *RET* mutations (codons 768, 790, 804, or 891), less frequent screening may be appropriate.

^m In addition to ultrasound, parathyroid imaging may include sestamibi scan with SPECT or 4D-CT depending on institutional practice/protocol.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2021, 09/01/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MEDU-3



^a In view of the risks of thyroidectomy in very young children, referral to a surgeon and team experienced in pediatric thyroid surgery is advised.

^c Germline mutation should prompt specific mutation testing in subsequent family members and genetic counseling.

^j The timing of prophylactic thyroidectomy generally depends on the aggressiveness of the inherited *RET* mutation. Codon M918T mutations are considered highest risk and codon 634 and A883F mutations are considered high risk, with MTC usually presenting at a younger age, whereas other *RET* mutations associated with MEN2A or FMTC are generally moderate risk. Prophylactic thyroidectomy may be delayed in patients with less high-risk *RET* mutations that have later onset of MTC, provided the annual basal calcitonin measurement is normal, the annual ultrasound is unremarkable, there is no history of aggressive MTC in the family, and the family is in agreement. (Brandi ML, et al. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5658-5671 and American Thyroid Association Guidelines Task Force. Wells SA, et al. Thyroid 2015;25:567-610.)

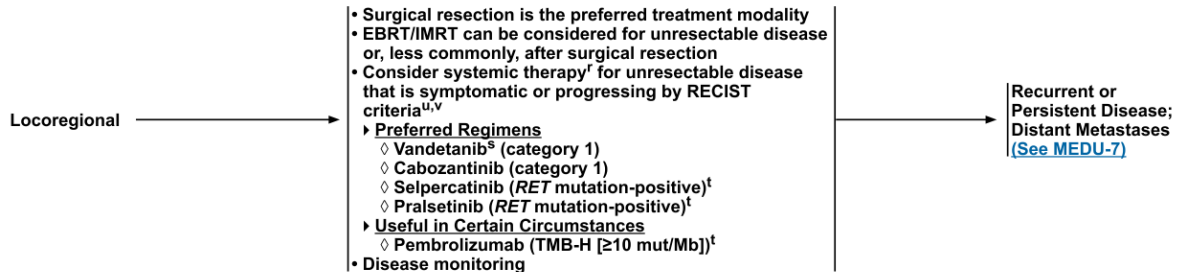
ⁿ Prophylactic neck dissection may not be required if serum calcitonin is less than 40 ng/mL, because lymph node metastases are unlikely with minor calcitonin elevations in this setting.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2021, 09/01/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MEDU-4

RECURRENT OR PERSISTENT DISEASE TREATMENT
LOCOREGIONAL DISEASE



^f Increasing tumor markers, in the absence of structural disease progression, are not an indication for treatment with systemic therapy.

[§] Only health care professionals and pharmacies certified through the vandetanib Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) program, a restricted distribution program, will be able to prescribe and dispense the drug.

^t Genomic testing including TMB or *RET* somatic genotyping in patients who are germline wild-type or germline unknown.

^u Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. See [Principles of Kinase Inhibitor Therapy in Advanced Thyroid Carcinoma \(THYR-B\)](#).

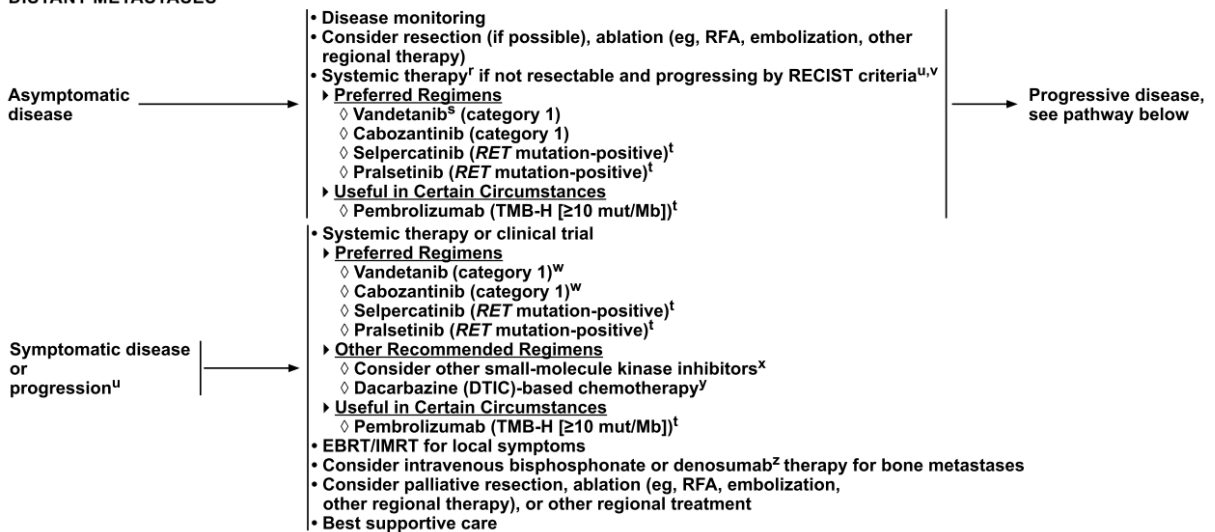
^v Treatment with systemic therapy is not recommended for increasing calcitonin/CEA alone.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2021, 09/01/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MEDU-6

RECURRENT OR PERSISTENT DISEASE
DISTANT METASTASES



^f Increasing tumor markers, in the absence of structural disease progression, are not an indication for treatment with systemic therapy.

[§] Only health care professionals and pharmacies certified through the vandetanib REMS program, a restricted distribution program, will be able to prescribe and dispense the drug.

^t Genomic testing including TMB or *RET* somatic genotyping in patients who are germline wild-type or germline unknown.

^u Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. See [Principles of Kinase Inhibitor Therapy in Advanced Thyroid Carcinoma \(THYR-B\)](#).

^v Treatment with systemic therapy is not recommended for increasing calcitonin/CEA alone.

^w Clinical benefit can be seen in both sporadic and familial MTC.

^x While not FDA approved for treatment of medullary thyroid cancer, other commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as sorafenib, sunitinib, lenvatinib, or pazopanib) can be considered if clinical trials or preferred systemic therapy options are not available or appropriate, or if the patient progresses on preferred systemic therapy options.

^y Doxorubicin/streptozocin alternating with fluorouracil/dacarbazine or fluorouracil/dacarbazine alternating with fluorouracil/streptozocin.

^z Denosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2021, 09/01/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MEDU-7

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, Oktober 2021) am 08.10.2021

#	Suchfrage
1	[mh "thyroid neoplasms"]
2	[mh "carcinoma, neuroendocrine"]
3	[mh "carcinoma, medullary"]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(thyroid AND neuroendocrine):ti,ab,kw
6	(thyroid AND (MTC OR medullary)):ti,ab,kw
7	(thyroid AND radioiodine-refractory):ti,ab,kw
8	(thyroid AND advanced):ti
9	#5 OR #6 OR #7 OR #8
10	#9 AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR malignan*):ti,ab,kw
11	#4 OR #10
12	[mh "multiple endocrine neoplasia type 2a"]
13	[mh "multiple endocrine neoplasia type 2b"]
14	(((multiple NEXT endocrine) AND (neoplasia OR neoplasms) AND (2 OR 2a OR 2b OR iia OR iib)) OR (pheochromocytoma AND amyloid AND medullary AND thyroid) OR sipple* OR (neuromata* AND mucosal AND endocrine*) OR wagenmann-froboese*):ti,ab,kw
13	#12 OR #13 OR #14
14	#11 OR #15
15	#14 with Cochrane Library publication date from Oct 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 08.10.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	carcinoma, neuroendocrine[mh:noexp] AND (thyroid neoplasms[mh] OR thyroid gland[mh])
2	carcinoma, medullary[mh:noexp] AND (thyroid neoplasms[mh] OR thyroid gland[mh])
3	thyroid cancer, medullary[nm]
4	familial medullary thyroid carcinoma[nm]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	thyroid[tiab] AND neuroendocrine[tiab]

#	Suchfrage
7	thyroid[tiab] AND (MTC[tiab] OR medullary[tiab] OR radioiodine-refractory[tiab] OR advanced[ti])
8	#6 OR #7
9	(((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR malignan*[tiab]
10	#8 AND #9
11	#5 OR #10
12	multiple endocrine neoplasia type 2a[mh]
13	multiple endocrine neoplasia type 2b[mh]
14	((("multiple endocrine"[tiab] AND (neoplasia[tiab] OR neoplasms[tiab])) AND (2[tiab] OR 2a[tiab] OR 2b[tiab] OR iia[tiab] OR iib[tiab])) OR (pheochromocytoma[tiab] AND amyloid[tiab] AND medullary[tiab] AND thyroid[tiab]) OR sipple*[tiab] OR (neuromata*[tiab] AND mucosal[tiab] AND endocrine*[tiab]) OR wagenmann-froboese*[tiab]
15	#12 OR #13 OR #14
16	#11 OR #15
17	(#16) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw])) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND

#	Suchfrage
	systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))
18	(#17) AND ("2016/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
19	(#18) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
20	(#19) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 08.10.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	thyroid neoplasms[mh]
2	carcinoma, neuroendocrine[mh:noexp]
3	carcinoma, medullary[mh:noexp]
4	multiple endocrine neoplasia[mh:noexp]
5	multiple endocrine neoplasia type 2a[mh]
6	multiple endocrine neoplasia type 2b[mh]
7	thyroid cancer, medullary[nm]
8	familial medullary thyroid carcinoma[nm]
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	thyroid[tiab] AND neuroendocrine[tiab]
11	thyroid[tiab] AND (MTC[tiab] OR medullary[tiab] OR radioiodine-refractory[tiab] OR advanced[ti])
12	#10 OR #11
13	((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR malignan*[tiab]
14	#12 AND #13
15	#9 OR #14
16	((("multiple endocrine"[tiab] AND (neoplasia[tiab] OR neoplasms[tiab])) AND (2[tiab] OR 2a[tiab] OR 2b[tiab] OR iia[tiab] OR iib[tiab])) OR (pheochromocytoma[tiab] AND amyloid[tiab] AND medullary[tiab] AND thyroid[tiab]) OR sipple*[tiab] OR (neuromata*[tiab] AND mucosal[tiab] AND endocrine*[tiab]) OR wagenmannfroboese*[tiab]

#	Suchfrage
17	#15 OR #16
18	(#17) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
19	(#18) AND ("2016/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
20	(#19) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 11.10.2021

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Bai Y, Li JY, Li J, Zhang B, Liu YH, Zhang BY, et al.** Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with tyrosine kinase inhibitors in advanced thyroid cancer: a meta-analysis and systematic review. *Oncotarget* 2019;10(41):4205-4212.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. Juli 2017 - Vandetanib (neues Anwendungsgebiet: Schilddrüsenkarzinom, Patienten ab 5 Jahren) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 11.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-273/2017-07-06_Geltende-Fassung_Vandetanib_nAWG_D-270.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. Januar 2015 / 1. Oktober 2020 - Cabozantinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 11.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-127/a82b8b995f992190baab579d5910550b/2020-10-01_Geltende-Fassung_Cabozantinib_D-121.pdf.
4. **Liu JW, Chen C, Loh EW, Chu CC, Wang MY, Ouyang HJ, et al.** Tyrosine kinase inhibitors for advanced or metastatic thyroid cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2018;34(5):795-803.
5. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Thyroid carcinoma: version 2.2021 [online]. 01.09.2021. Fort Washington (USA): NCCN; 2021. [Zugriff: 11.10.2021]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
6. **Yu ST, Ge JN, Luo JY, Wei ZG, Sun BH, Lei ST.** Treatment-related adverse effects with TKIs in patients with advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019;11:1525-1532.

-
- [A] Rethlefsen M, Kirtley S, Waffenschmidt S, Aula AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *BMC* 2021; 10:39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo