

IQWiG-Berichte – Nr. 169

**Vandetanib –
Erneute Nutzenbewertung
gemäß § 35a Absatz 5b SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A13-09
Version: 1.0
Stand: 13.06.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Vandetanib – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.03.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-09

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Beate Quadbeck, Praxis für Endokrinologie, Düsseldorf

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Gregor Moritz
- Charlotte Guddat
- Tatjana Hermanns
- Petra Kohlepp
- Stefan K. Lhachimi
- Volker Vervölgyi
- Beate Wieseler
- Min Zhou

Schlagwörter: Vandetanib, Schilddrüsentumoren, Nutzenbewertung

Keywords: Vandetanib, Thyroid Neoplasms, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	24
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	24
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	26
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	27
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	28
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	28
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	28
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	28
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	29
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	32
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	32
2.7.2.3.2 Studienpool	33
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
2.7.2.4.1 Studiendesign und Population.....	33
2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial	37
2.7.2.4.3 Ergebnisse	40
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	46

2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	46
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	46
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	47
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	47
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	48
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	48
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	48
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	49
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	49
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	49
3	Kosten der Therapie	51
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	51
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	51
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	51
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	51
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	53
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	53
3.2.1	Behandlungsdauer	53
3.2.2	Verbrauch	53
3.2.3	Kosten.....	53
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	54
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	54
3.2.6	Versorgungsanteile	54
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	54
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	55
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	55
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	55

4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	55
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	56
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	56
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	56
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	56
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	57
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	57
6	Literatur	60
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	66

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC	9
Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC	10
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC	11
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC	14
Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC	15
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC	17
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC	18
Tabelle 9: Ergebnisse zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC	19
Tabelle 10: Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC	20
Tabelle 11: Subgruppen: Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression nach Alter – RCT, direkter Vergleich: Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC	23
Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Endpunkte zum Nutzen): Vandetanib + BSC vs. BSC	25
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Schadensendpunkte): Vandetanib + BSC vs. BSC	26
Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vandetanib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC, Alter < 65 Jahre	26
Tabelle 15: Vorgehensweise des pU zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation	52
Tabelle 16: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation	56
Tabelle 17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	57

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
BSC	Best supportive care
CEA	carcinoembryonales Antigen
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTN	Calcitonin
DCR	disease control rate (Krankheitskontrollrate)
DOR	duration of response (Dauer des objektiven Ansprechens)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy General
FDA	Food and Drug Administration
FGF	fibroblast growth factor (Fibroblasten-Wachstumsfaktor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IDR	Incidence Density Ratio (Inzidenzdichteverhältnis)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MTC	medullary thyroid carcinoma (medulläres Schilddrüsenkarzinom)
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
PFS	progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QTc	Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate)
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RET	rearranged during transfection
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM-Klassifikation	Klassifikation zur Stadieneinteilung bei malignen Tumoren
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VEGF	vascular endothelial growth factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor (Rezeptor für den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor)
WHO-PS	World Health Organization Performance Status

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der erneuten Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vandetanib gemäß § 35a Absatz 5b SGB V beauftragt. Der pU hatte eine erneute Nutzenbewertung beantragt, weil der Zusatznutzen aufgrund nicht vollständig vorgelegter erforderlicher Nachweise als nicht belegt galt. Die erste Bewertung des Wirkstoffs Vandetanib wurde am 15.06.2012 veröffentlicht (Auftrag A12-09 [1]).

Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.03.2013 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die Einbindung im Projektverlauf zu spezifischen Fragen. Des Weiteren wurde die für die Erstbewertung des Wirkstoffs erhaltene schriftliche Beantwortung einer / eines externen Sachverständigen von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis herangezogen.

Für die Bewertung wurde zudem die für die Erstbewertung des Wirkstoffs erhaltene schriftliche Beantwortung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen herangezogen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [2]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der erneuten Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vandetanib gemäß § 35a SGB V Absatz 5b beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.03.2013 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib im Vergleich zu *best supportive care* (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patienten mit aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Die vom pU gewählte Vergleichstherapie entsprach der vom G-BA vorab festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der vorliegenden Therapiesituation besteht die Notwendigkeit, alle Patienten mit BSC zu versorgen. In die Nutzenbewertung wurden daher Studien eingeschlossen, die Vandetanib in Kombination mit BSC mit einer Behandlung mit BSC allein vergleichen. Falls vorhanden, konnten auch Studien, in denen Vandetanib als Monotherapie mit BSC verglichen wird, eingeschlossen werden.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingegangen.

Ergebnisse

Für die Bewertung lag eine relevante Studie vor (D4200C00058, Studie 58), die Zulassungsstudie von Vandetanib.

Die Studie 58 ist eine noch nicht abgeschlossene, randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Studie. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 zu Vandetanib oder Placebo randomisiert. Sowohl die Patienten im Vandetanib-Behandlungsarm als auch im Placebo-Behandlungsarm haben eine als BSC eingestufte Begleitbehandlung erhalten. Die Studienbehandlung wurde protokollgemäß bis zum Auftreten einer Progression fortgeführt. Beim Auftreten einer Progression beendeten die Patienten die randomisierte Behandlungsphase mit der Studienmedikation. Nach Entblindung bestand die Option eines Wechsels in eine offene Behandlungsphase mit Vandetanib (Cross-Over bzw. Weiterbehandlung).

Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine Diagnose einer hereditären oder sporadischen Form des MTC in nicht resektablem und lokal fortgeschrittenem oder

metastasiertem Stadium vorlag. Laut Fachinformation ist Vandetanib nur für Patienten mit einer aggressiven und symptomatischen Verlaufsform dieser Erkrankung zugelassen. Die Studienpopulation der Studie 58 ist jedoch nicht auf Patienten mit diesem Krankheitsverlauf beschränkt. Somit ist die Studienpopulation weiter gefasst als die Zulassungspopulation. Für die vorliegende Bewertung ist demnach lediglich eine Teilpopulation der Studie 58 relevant. Im Dossier liegen Auswertungen für diejenigen Patienten mit progressivem und symptomatischem Krankheitsverlauf vor. Diese Population wird als adäquate Näherung an die Zulassungspopulation (Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC) aufgefasst.

Verzerrungspotenzial

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Ein wesentlicher Aspekt ist dabei die Möglichkeit der Patienten, nach Krankheitsprogression und der darauf folgenden Beendigung der doppelblinden randomisierten Behandlungsphase in die offene Behandlung mit Vandetanib zu wechseln. Für alle in der Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte mit Ausnahme des Gesamtüberlebens wurde eine Auswertung vorgenommen, die auf die Beobachtungen beschränkt war, die während der ursprünglich zugewiesenen Behandlung gemacht wurden. Die mediane Behandlungsdauer war mit 88,6 Wochen im Vandetanib + BSC-Arm allerdings mehr als doppelt so lang wie im Vergleichsarm mit nur 37,1 Wochen. Aus diesem Grund stellen über naive Proportionen geschätzte relative Risiken hier keine adäquate Auswertung dar. Für den größten Teil der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (UEs) bedeutet dies, dass keine verwertbaren Ergebnisse für die Nutzenbewertung vorlagen. Die in die Bewertung eingeflossenen zeitadjustierten Auswertungen zu UEs wurden wegen der Unsicherheit der Modellannahmen als hoch verzerrt bei unklarer Richtung der Verzerrung eingeschätzt. Für den über eine Überlebenszeitanalyse ausgewerteten Endpunkt Schmerzprogression wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund von informativen Zensierungen und Unklarheiten in Bezug auf die Zahl der in der Auswertung berücksichtigten Patienten ebenfalls als hoch bewertet bei unklarer Richtung der Verzerrung. Für das Gesamtüberleben resultieren potenziell hoch zuungunsten von Vandetanib verzerrte Ergebnisse wegen des hohen Anteils an Patienten aus der Vergleichsgruppe, die in die offene Behandlung mit Vandetanib gewechselt sind.

Mortalität

Die Behandlung mit Vandetanib + BSC ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Gesamtüberlebens im Vergleich zur Behandlung mit Placebo + BSC. Ein Zusatznutzen von Vandetanib + BSC für diesen Endpunkt ist daher im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC nicht belegt.

Morbidität

Die Behandlung mit Vandetanib + BSC ergab eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Schmerzprogression im Vergleich zur Behandlung mit Placebo + BSC. Die Bewertung von Subgruppenmerkmalen ergab für die Schmerzprogression einen Hinweis auf

eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre). Die Ergebnisse zur Schmerzprogression werden deshalb in den Alterssubgruppen betrachtet. Aufgrund des endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzials unklarer Richtung ergibt sich für jüngere Patienten (< 65 Jahre) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vandetanib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Für ältere Patienten (≥ 65 Jahre) ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU waren keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar. Ein Zusatznutzen von Vandetanib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für den größten Teil der Endpunkte zu UEs lagen keine verwertbaren Auswertungen vor. Somit konnten die Endpunkte Rate der schwerwiegenden UEs (SUEs), schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche wegen UEs und Hautausschläge nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Bei den für die Nutzenbewertung relevanten spezifischen UEs Verlängerung der QTc-Zeit und Diarrhoen waren die Unterschiede jeweils nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt ist ein größerer oder geringerer Schaden von Vandetanib + BSC im Vergleich zu BSC nicht belegt, wobei die Datenlage sehr unsicher ist.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Vandetanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Auf der Grundlage der verfügbaren bzw. verwertbaren Ergebnisse verbleibt für die Gruppe der Patienten mit einem Alter von unter 65 Jahre in der Gesamtschau auf Endpunktebene ein positiver Effekt. Dieser besteht in einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für einen Endpunkt in der Kategorie nicht schwerwiegender / nicht schwerer Symptome (Zeit bis zur Schmerzprogression). Für Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, ist ein Zusatznutzen auf Endpunktebene nicht belegt. Bei der Betrachtung der Subgruppen ist jedoch zu beachten, dass aufgrund fehlender verwertbarer Daten zu Subgruppenanalysen nicht überprüft werden kann, ob eventuelle Effektunterschiede über mehrere Endpunkte, insbesondere auch in Hinblick auf Nebenwirkungen, konsistent sind. Für die Endpunkte auf Schadensseite liegen bis auf wenige Ausnahmen keine adäquaten Auswertungen vor. Daher lässt sich zum Schaden keine abschließende Aussage treffen. Auch ein größerer Schaden von Vandetanib lässt sich nicht ausschließen. Aufgrund der großen Unsicherheit auf der Schadensseite ist auch nicht ausgeschlossen, dass negative Effekte die positiven Effekte aufwiegen.

Die beschriebenen Unsicherheiten führen dazu, dass in der Gesamtschau ein Zusatznutzen von Vandetanib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in der Behandlung des aggressiven und symptomatischen MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung nicht belegt ist.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Vandetanib ist gemäß Fachinformation für das folgende Anwendungsgebiet zugelassen [4]:

- Behandlung des aggressiven und symptomatischen MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU schließt sich damit der Festlegung des G-BA an, der BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt hat. Definiert wird BSC dabei als eine Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (z. B. Bisphosphonate bei schmerzhaften Knochenmetastasen, externe Strahlentherapie).

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist daher die Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib im Vergleich zu BSC bei Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

In der vorliegenden Therapiesituation besteht die Notwendigkeit, alle Patienten mit BSC zu versorgen. In die Nutzenbewertung wurden daher Studien eingeschlossen, die Vandetanib in Kombination mit BSC mit einer Behandlung mit BSC allein vergleichen. Falls vorhanden, konnten auch Studien, in denen Vandetanib als Monotherapie mit BSC verglichen wird, eingeschlossen werden.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung sollten ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingehen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Vandetanib (bis zum 07.01.2013 abgeschlossene Studien)
- Bibliografische Literaturrecherche zu Vandetanib (letzte Suche am 11.01.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Vandetanib (letzte Suche am 07.01.2013)

Eigene Recherche:

- Recherche in Studienregistern zu Vandetanib zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 03.04.2013)

Das Ergebnis dieser Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier dargestellten Studienpool.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in Tabelle 2 aufgelistete Studie eingeschlossen.

Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
D4200C00058	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
BSC: best supportive care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Nutzenbewertung stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

Die Studie 58 ist eine RCT zum Vergleich von Vandetanib + BSC und Placebo + BSC.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 3 und Tabelle 4 beschreiben die Studie 58.

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
D4200C00058	RCT, doppelblind, placebokontrolliert	Erwachsene Patienten mit messbarem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC	Vandetanib + BSC (N = 231) Placebo + BSC (N = 100) <u>Davon relevante Teilpopulation mit symptomatischem und progressivem MTC^b:</u> Vandetanib + BSC (n = 126) Placebo + BSC (n = 60)	Behandlung erfolgt bis zur objektiven Krankheitsprogression, dann Option zu offener Behandlung mit Vandetanib (Cross-Over), Nachbeobachtung für Gesamtüberleben Auswertung cut-off: 7 / 2009	63 Studienzentren weltweit in 24 Ländern: Australien, Amerika, Asien und Europa, 11 / 2006 – andauernd, (voraussichtlich bis 12 / 2016)	<i>Primär:</i> Progressionsfreies Überleben <i>Sekundär:</i> Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zur Schmerzprogression, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Diese Teilpopulation ist die für die Nutzenbewertung relevante Population.</p> <p>BSC: best supportive care; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl randomisierter Patienten in der relevanten Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitbehandlung
D4200C00058	300 mg Vandetanib-Tablette einmal täglich oral ^a + BSC	Placebo-Tablette einmal täglich oral ^a + BSC	<p>Erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Medikamente, die für die Sicherheit und das Wohlbefinden des Patienten erforderlich waren, konnten nach dem Ermessen des behandelnden Arztes eingesetzt werden (z. B. Schmerzmedikation oder Bisphosphonate) <p>Verbotene Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Krebstherapien ▪ palliative Strahlenbehandlung von Zielläsionen wie auch Nichtzielläsionen, welche zur Kontrolle des Tumorwachstums nach RECIST herangezogen werden konnten.
Für Patienten bestand nach Krankheitsprogression die Möglichkeit, in die offene Behandlung mit Vandetanib zu wechseln.			
<p>a: Beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 waren Dosisreduktionen auf 200 mg/Tag oder 100 mg/Tag sowie Dosisunterbrechungen möglich.</p> <p>BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse events; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

Studie 58 ist eine noch nicht abgeschlossene randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Sie ist multizentrisch angelegt, die jeweiligen Zentren erstreckten sich auf Länder in Europa, Amerika, Asien und Australien.

Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine Diagnose einer hereditären oder sporadischen Form des MTC in nicht resektablem und lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium vorlag. Laut Fachinformation [4] ist Vandetanib nur für Patienten mit einer aggressiven und symptomatischen Verlaufsform dieser Erkrankung zugelassen. Die Studienpopulation der Studie 58 ist jedoch nicht auf Patienten mit diesem Krankheitsverlauf beschränkt. Somit ist die Studienpopulation weiter gefasst als die Zulassungspopulation. Für die vorliegende Bewertung ist demnach lediglich eine Teilpopulation der Studie 58 relevant. Im Dossier liegen Auswertungen für diejenigen Patienten mit progressivem und symptomatischem Krankheitsverlauf vor. Diese Population wird als adäquate Näherung an die Zulassungspopulation (Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC) aufgefasst (siehe Detailargumentation in Bericht zum Auftrag A12-09 [1]). Auswertungen für diese Teilpopulation waren für die Studie 58 nicht a priori geplant, sondern wurden während des Zulassungsprozesses von der EMA als „Ad-hoc-Auswertung“ für die Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) und objektive Ansprechrates (ORR) gefordert.

Die ausschließliche Betrachtung der Teilpopulation der Patienten mit progressiver und symptomatischer Verlaufsform weicht vom Vorgehen des pU ab, der in seinem Dossier neben Ergebnissen zur relevanten Teilpopulation auch die Ergebnisse der gesamten Studien-

population der Studie 58 präsentiert. Der pU sieht die Ergebnisse der Gesamtpopulation als hinreichend übertragbar auf die zulassungsgemäß behandelte Population an. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1).

Insgesamt wurden 331 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert, 231 Patienten zu Vandetanib + BSC und 100 Patienten Placebo + BSC. Die relevante Teilpopulation von Patienten mit symptomatischem und progressivem MTC umfasste insgesamt 186 Patienten. Dies stimmt mit Angaben im EPAR zu Vandetanib überein [5]. Aus der relevanten Teilpopulation erhielten während der randomisierten Behandlungsphase 126 Patienten Vandetanib + BSC und 60 Patienten Placebo + BSC.

Vandetanib wurde gemäß dem aktuellen Zulassungsstatus verabreicht [4]. Die Patienten im Vandetanib + BSC-Arm erhielten 300 mg Vandetanib einmal täglich oral. Die Patienten im Vergleichsarm erhielten einmal täglich Placebo. Im Falle des Auftretens von unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 waren Dosisreduktionen auf 200 mg/Tag oder 100 mg/Tag sowie Dosisunterbrechungen möglich. Darüber hinaus konnten die Patienten in beiden Behandlungsarmen nach dem Ermessen des behandelnden Arztes Medikamente erhalten, die für die Sicherheit und das Wohlbefinden des Patienten erforderlich waren. Dies umfasste unter anderem Schmerzmedikationen oder Bisphosphonate, aber auch palliative Strahlentherapie zur Symptomlinderung. Diese war zwar auf Regionen außerhalb von Zielläsionen wie auch Nichtzielläsionen begrenzt, welche zur Beurteilung eines möglichen Progresses der Grunderkrankung herangezogen werden konnten. Laut Angaben im Studienprotokoll der Studie 58 wurden jedoch Knochenläsionen, welche eine der Hauptindikationen für eine palliative Strahlentherapie darstellen, nicht für die Beurteilung einer Progression herangezogen, sodass eine Bestrahlung dieser Läsionen im gesamten Studienverlauf möglich war. Insgesamt wurde die in der Studie 58 angewendete begleitende Therapie als BSC akzeptiert.

Die Studienbehandlung wurde bis zum Auftreten einer Progression fortgeführt. Beim Auftreten einer Progression beendeten die Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation. Nach Entblindung bestand die Option eines Wechsels in eine offene Behandlungsphase mit Vandetanib (Cross-Over bzw. Weiterbehandlung). Aus der relevanten Teilpopulation nahmen dies 38 der 60 Placebo + BSC-Patienten (63,3%) und 26 der 126 Vandetanib + BSC-Patienten (20,6%) in Anspruch.

Als primärer Endpunkt wurde in der Studie 58 das PFS erhoben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, Schmerzprogression sowie unerwünschte Ereignisse.

Die Beobachtung der Patienten in Studie 58 war zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Es waren 2 Auswertungszeitpunkte geplant, eine Interimsanalyse sowie die finale Auswertung. Die Interimsanalyse (Datenschnitt: 31.07.2009) wurde anhand des primären Endpunkts PFS geplant, die finale Analyse auf Basis des Gesamtüberlebens. Die

abschließende Analyse steht noch aus und soll erfolgen, sobald die Hälfte der in Studie 58 randomisierten Patienten verstorben ist. Die mediane Behandlungsdauer (Minimum; Maximum) war zum Zeitpunkt der Interimsanalyse mit 88,6 (2; 133) Wochen im Vandetanib + BSC-Arm mehr als doppelt so lang wie im Vergleichsarm mit nur 37,1 (2; 129) Wochen. Die Endpunkte Schmerzprogression und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase mit der Studienmedikation erhoben. Abweichend davon gingen diejenigen unerwünschten Ereignisse in die Auswertung ein, deren Beginn bis zum Beginn der offenen Behandlung mit Vandetanib oder maximal bis einschließlich 60 Tage nach der letzten Dosis der randomisierten Studienmedikation war. Für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgte die Datenerhebung bis zum Zeitpunkt der Interimsanalyse.

Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie für die relevante Teilpopulation.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Systemische Vortherapie n (%)	WHO-PS [0 / 1 / 2] n (%)	RET-Mutationsstatus [positiv / negativ / unbekannt] n (%)
D4200C00058						
Vandetanib + BSC	126	53 (14)	37 / 63	45 (35,7)	74 (59)	45 (36) 7 (6) 75 (59,5) 1 (0,8) 50 (39,7)
Placebo + BSC	60	54 (12)	35 / 65	29 (48,3)	33 (55)	25 (42) 2 (3) 30 (50,0) 6 (10,0) 24 (40,0)
BSC: best supportive care; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RET: rearranged during transfection; SD: Standardabweichung; w: weiblich; WHO-PS: WHO-Performance Status; WHO: World Health Organization						

Hinsichtlich Alter, Geschlecht und WHO-Performancestatus (WHO-PS) gab es keine größeren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Männer waren insgesamt deutlich häufiger vertreten als Frauen. Im Vandetanib + BSC-Arm war der Anteil der Patienten, welche vor Studieneinschluss bereits eine systemische Vortherapie erhalten haben (35,7%) kleiner als im Vergleichsarm (48,3%). Der Anteil von Patienten, die einen negativen rearranged during transfection (RET)-Mutationsstatus ihrer Erkrankung aufwiesen, war im Vandetanib + BSC-Arm (0,8 %) ebenfalls geringer als im Vergleichsarm (10 %).

Tabelle 6 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich:
Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
D4200C00058	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a	hoch
<p>a: Für Patienten bestand nach Krankheitsprogression die Möglichkeit, in die offene Behandlung mit Vandetanib zu wechseln. Dies nahmen 63,3 % der Placebo-Patienten und 20,6 % der Vandetanib-Patienten in Anspruch. Zudem betrug die mediane Beobachtungsdauer für alle in der Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte mit Ausnahme des Gesamtüberlebens in der Vandetanib-Gruppe 88,6 Wochen, in der Placebo-Gruppe nur 37,1 Wochen.</p> <p>BSC: best supportive care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene abgeleitet hat.

Ein das Verzerrungspotenzial beeinflussender Aspekt ist die Möglichkeit der Patienten, nach Krankheitsprogression und der darauf folgenden Beendigung der doppelblinden randomisierten Behandlungsphase in die offene Behandlung mit Vandetanib zu wechseln. Aus der genäherten Zielpopulation nahmen dies 38 der 60 Patienten im Placebo + BSC-Arm (63,3 %) und 26 der 126 Patienten im Vandetanib + BSC-Arm (20,6 %) in Anspruch.

Für alle in der Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte mit Ausnahme des Gesamtüberlebens wurde eine Auswertung vorgenommen, die auf die Beobachtungen beschränkt war, die während der ursprünglich zugewiesenen Behandlung gemacht wurden. Die mediane Behandlungsdauer war mit 88,6 Wochen im Vandetanib + BSC-Arm allerdings mehr als doppelt so lang wie im Vergleichsarm mit nur 37,1 Wochen. Aus diesem Grund stellen über naive Proportionen geschätzte relative Risiken hier keine adäquate Auswertung dar. Für den größten Teil der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (UEs) bedeutet dies,

dass keine verwertbaren Ergebnisse für die Nutzenbewertung vorlagen. Die in die Bewertung eingeflossenen zeitadjustierten Auswertungen zu UEs wurden wegen der Unsicherheit der Modellannahmen als hoch verzerrt bei unklarer Richtung der Verzerrung eingeschätzt. Für den Endpunkt Schmerzprogression wurde eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Hierbei kann von informativen Zensierungen ausgegangen werden, die wegen der in der Vandetanib-Gruppe später auftretenden Krankheitsprogressionen unterschiedlich häufig eintreten. Zudem bleibt unklar, wie viele bzw. welche Patienten zu jedem Zeitpunkt in die Analyse gingen. Daher werden die Ergebnisse zur Schmerzprogression insgesamt mit einem hohem Verzerrungspotenzial unklarer Richtung bewertet. Für das Gesamtüberleben resultieren potenziell hoch zuungunsten von Vandetanib verzerrte Ergebnisse wegen des hohen Anteils an Patienten aus der Vergleichsgruppe, die in die offene Behandlung mit Vandetanib gewechselt sind.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2 sowie Anhang 4-G des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1 sowie 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Schmerzprogression
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate UEs
 - Schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)
 - SUEs
 - Therapieabbrüche wegen UE
 - Spezifische UEs
 - QTc-Verlängerungen
 - Diarrhoen
 - Hautausschläge

Mit der Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte wurde von der Auswahl des pU abgewichen, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzog. Insbesondere werden die

Endpunkte PFS, ORR und Krankheitskontrollrate (DCR) sowie die Dauer des Ansprechens (DOR) für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da weder die im Dossier postulierte Patientenrelevanz (PFS, ORR, DCR und DOR wurden in Studie 58 ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erhoben) noch die Validität einer Surrogateigenschaft hinreichend dargelegt wurde. Andere Endpunkte wurden hingegen für die vorliegende Bewertung ergänzt. Siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 zur Begründung der Auswahl von Endpunkten. Tabelle 7 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten für die relevante Teilpopulation zur Verfügung standen. Tabelle 8 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Schmerzprogression	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	QTc Verlängerungen	Diarrhoen	Hautausschläge
D4200C00058	j	j	n ^a	n ^a	n ^a	n ^a	n ^a	j ^b	j ^c	n ^a
a: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung b: UEs mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 nach Standardised MedDRA Query (SMQ) Torsade de pointes/QTc-Verlängerung c: SUEs Diarrhoe nach bevorzugter Bezeichnung BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; j: ja; n: nein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis										

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienbene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Schmerzprogression	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	QTc Verlängerungen	Diarrhoen	Hautausschläge
D4200C00058	h	h	h	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	h	h	- ^a
<p>a: keine verwertbaren Daten vorhanden BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; h: hoch; ITT: intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>											

Für die Bewertung lagen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zur Gesamtrate UEs, zu SUEs, zu Therapieabbrüchen aufgrund UE, zu schweren UEs (CTCAE-Schweregrad ≥ 3) sowie zu Hautausschlägen vor. Eine weitergehende endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfiel daher.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Schmerzprogression wurde das Verzerrungspotenzial jeweils als hoch eingeschätzt. Dies weicht für den Endpunkt Schmerzprogression von der Einschätzung des pU ab (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Für einen großen Teil der Endpunkte zu UEs lagen keine verwertbaren Daten vor. Der pU legt in Modul 4 des Dossiers ausschließlich Auswertungen auf Basis des naiven Anteils der Patienten mit mindestens einem Ereignis vor. Diese Auswertungen sind aufgrund der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauer der Patienten in den beiden Behandlungsarmen (mediane Behandlungsdauer 88,6 Wochen im Vandetanib + BSC-Arm bzw. 37,1 Wochen im Vergleichsarm) nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. Auch die vom pU teilweise in den Auswertungen zur relevanten Teilpopulation aufgeführte Rate der Patienten mit mindestens einem Ereignis pro 1000 Patientenjahre (Inzidenzdichte) konnte aufgrund nicht überprüfbarer Widersprüchlichkeiten nicht berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Im Falle seltener Ereignisse wurden eigene Berechnungen der Inzidenzdichte vorgenommen. Für seltene Ereignisse kann diese Auswertung als Approximation für die Auswertung der Zeit bis zu einem Ereignis dienen. Das Verzerrungspotenzial wurde für diese Auswertungen aber ebenfalls als hoch bewertet.

Tabelle 9 und Tabelle 10 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Vandetanib + BSC und Placebo + BSC bei Patienten im Anwendungsgebiet zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Zudem wurden Angaben aus Modul 5 des Dossiers ergänzt.

Tabelle 9: Ergebnisse zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Vandetanib + BSC		Placebo + BSC		Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Mediane Zeit bis zur Schmerz- progression [95 %-KI] (Monate)	N	Mediane Zeit bis zur Schmerz- progression [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI]	p-Wert
D4200C00058						
Morbidität						
Zeit bis zur Schmerzprogres- sion	126	11,07 [k. A.]	60	3,42 [k. A.]	0,62 [0,39; 0,99]	0,045
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			Keine verwertbaren Daten			
BSC: best supportive care; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 10: Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich:
Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Vandetanib + BSC		Placebo + BSC		Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI] (Monate)	N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI]; p-Wert
D4200C00058					
Mortalität					
Gesamtüberleben	126	k. A. ^a	60	k. A. ^a	1,06 [0,50; 2,23] ^b ; 0,879
	N	Patienten mit Ereignis n (n / 1000 Patientenjahre) ^c	N	Patienten mit Ereignis n (n / 1000 Patientenjahre) ^d	IDR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
Gesamtrate UEs	Keine verwertbaren Daten				
SUEs	Keine verwertbaren Daten				
Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Keine verwertbaren Daten				
Therapieabbrüche wegen UEs	Keine verwertbaren Daten				
QTc Verlängerungen (CTCAE-Grad ≥ 3) ^e	126	10 (55,2) ^f	60	0 (0) ^f	6,79 [0,40; 115,83]; 0,186 ^g
Diarrhoe (SUE) ^h	126	3 (16,6) ^f	60	0 (0) ^f	2,26 [0,12; 43,80]; 0,589 ^g
Hautausschläge	Keine verwertbaren Daten				
<p>a: In den beiden Behandlungsgruppen verstarben bezogen auf die relevante Teilpopulation insgesamt jeweils 21 (16,7%) (Vandetanib + BSC) bzw. 10 (16,7%) (Placebo + BSC) Patienten. Eine Darstellung der medianen Überlebenszeit oder auch des 25%-Quantils der Zeit bis zum Versterben ist demnach nicht möglich.</p> <p>b: eigene Berechnung; pU gibt 99,98%-Konfidenzintervall (α-Adjustierung aufgrund von Interimsanalyse) an, obwohl im Dossier als 95%-Konfidenzintervall berichtet</p> <p>c: Behandlungszeit mit der Studienmedikation im Vandetanib + BSC-Arm: 181,0 Jahre</p> <p>d: Behandlungszeit mit der Studienmedikation im Placebo + BSC-Arm: 58,5 Jahre</p> <p>e: Anteil Patienten mit mindestens einem schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) im Standardised MedDRA Query (SMQ) Torsade de pointes/QTcVerlängerung</p> <p>f: Patienten mit Ereignis pro 1000 Patientenjahre; eigene Berechnung</p> <p>g: Schätzer, zugehöriges Konfidenzintervall und p-Wert eigene Berechnung; aufgrund fehlender Ereignisse in der Vergleichsgruppe Berechnung mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen</p> <p>h: Anteil Patienten mit mindestens einem SUE in der bevorzugten Bezeichnung (PT) Diarrhoe</p> <p>BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IDR: Inzidenzdichteverhältnis (Incidence Density Ratio); k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind für Studie 58 nicht erfüllt (siehe Abschnitt 2.7.2.8.1). Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der aus Studie 58 einen Beleg für einen Zusatznutzen für die relevante Teilpopulation ableitete.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Behandlung mit Vandetanib + BSC ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Gesamtüberleben im Vergleich zur Behandlung mit Placebo + BSC. Ein Zusatznutzen von Vandetanib + BSC für diesen Endpunkt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ist damit nicht belegt.

Morbidität

Schmerzprogression

Der Endpunkt Schmerzprogression wurde in der Studie 58 als Zeit bis zur Schmerzprogression operationalisiert. Die Behandlung mit Vandetanib + BSC ergab für die relevante Teilpopulation der Patienten mit progressivem und symptomatischem Krankheitsverlauf eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Schmerzprogression im Vergleich zur Behandlung mit Placebo + BSC. Die Bewertung von Subgruppenmerkmalen ergab für die Schmerzprogression einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre). Die Ergebnisse zur Schmerzprogression werden deshalb in den Alterssubgruppen betrachtet. Aufgrund des endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich für jüngere Patienten (< 65 Jahre) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vandetanib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Für ältere Patienten (≥ 65 Jahre) ist ein Zusatznutzen nicht belegt (für Details siehe Ende dieses Abschnitts).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie 58 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des Fragebogens FACT-G erhoben. Ergebnisse lagen jedoch lediglich als Änderungen der Mittelwerte des Gesamtscores bzw. der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert im Studienverlauf vor. Aufgrund des hohen Anteils an nicht berücksichtigten Patienten pro Erhebungszeitpunkt wurden die Ergebnisse als nicht verwertbar angesehen. Im Dossier des pU waren somit keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar. Ein Zusatznutzen von Vandetanib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Bewertung der Nebenwirkungen lagen in Modul 4 des Dossiers keine validen Auswertungen vor, die in die Nutzenbewertung berücksichtigt werden konnten. Die vom pU

vorgelegten Daten auf Basis der naiven Proportionen (Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis) stellen aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauern mit der Studienmedikation (und damit auch Beobachtungsdauern) in den beiden Behandlungsarmen (mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation 88,6 Wochen im Vandetanib + BSC-Arm bzw. 37,1 Wochen im Vergleichsarm) keine adäquate Auswertung dar. Auch die vom pU teilweise in den Auswertungen zur relevanten Teilpopulation dargestellten Raten der Patienten mit mindestens einem Ereignis pro 1000 Patientenjahre (Inzidenzdichte) konnte aufgrund nicht überprüfbarer Widersprüchlichkeiten (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2) nicht berücksichtigt werden.

Daher wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung die Auswertung der Inzidenzdichte auf Basis eigener Berechnungen herangezogen, jedoch nur im Falle seltener Ereignisse (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Als zugehöriges Effektmaß wurde das Inzidenzdichteverhältnis berechnet. Für nicht seltene Ereignisse war auf Basis der im Dossier vorgelegten Daten keine valide Auswertung möglich. Für die Gesamtrate der UEs, für die SUEs, für Therapieabbrüche aufgrund UEs, für die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie für das spezifische UE Hautausschläge lagen aus den oben beschriebenen Gründen keine verwertbaren Auswertungen vor. Ein größerer oder geringerer Schaden von Vandetanib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Für die spezifischen UEs Verlängerung der QTc-Zeit und Diarrhoen waren Ergebnisse verfügbar, auf deren Basis eigene Berechnungen des Inzidenzdichteverhältnisses möglich waren. Für das UE Verlängerung der QTc-Zeit beruhten die Ergebnisse auf dem Standardised MedDRA Query (SMQ) Torsade de pointes / QTc-Verlängerung derjenigen UEs mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 . Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für das UE Diarrhoen lagen keine entsprechenden Ergebnisse eines SMQ für schwere UEs vor, sodass auf die Diarrhoen, die auf Basis des MedDRA-Preferred Terms „Diarrhoe“ als SUE klassifiziert wurden, zurückgegriffen werden musste. Hier zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, wobei schwerwiegende Diarrhoen bei sehr wenigen Patienten beobachtet wurden.

Insgesamt ist ein größerer oder geringerer Schaden von Vandetanib + BSC im Vergleich zu BSC nicht belegt, wobei die Datenlage sehr unsicher ist.

Die Einschätzungen zu Ergebnissen zu Nebenwirkungen weichen von denjenigen des pU ab, der für die Gesamtrate der UEs, für die SUEs sowie für Therapieabbrüche aufgrund UEs einen Beleg für einen größeren Schaden von Vandetanib + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ableitet. Dabei ist zu beachten, dass die Bewertung des pU lediglich auf den Ergebnissen auf Basis der naiven Anteile beruht.

Subgruppenanalysen

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen betrachtet: Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Geschlecht (männlich vs. weiblich), WHO-PS zu

Studienbeginn (0 vs. ≥ 1), RET-Mutationsstatus (positiv vs. negativ), Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasiert), Opioid-Gebrauch zu Studienbeginn ($< 10\text{mg/Tag}$ vs. $\geq 10\text{ mg/Tag}$ Morphinsulfat-Äquivalent). Subgruppenanalysen zu allen Merkmalen lagen in Modul 4 des Dossiers nur für den Endpunkt Schmerzprogression vor. Für die Endpunkte Gesamtrate UEs, SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Therapieabbrüche aufgrund von UEs waren Subgruppenanalysen nur in den Auswertungen zur relevanten Teilpopulation und auch nur für einen Teil der relevanten Merkmale enthalten. Diese sind jedoch nicht verwertbar, da sie auf den rohen Anteilen der Patienten mit mindestens einem Ereignis basieren bzw. die Berechnung der Inzidenzdichten nicht überprüfbarer Widersprüchlichkeiten unterlag (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Ergebnisse zu Subgruppen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mit dem FACT-G) waren ebenfalls nur in den Studienunterlagen zur relevanten Teilpopulation enthalten. Diese umfassten lediglich grafische Darstellungen der Verläufe der Mittelwerte über die Zeit und waren für die Nutzenbewertung ebenfalls nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen keine Subgruppenanalysen vor.

Hinsichtlich des Endpunkts Schmerzprogression zeigte sich für das Merkmal Alter ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Für alle anderen Merkmale lag keine Effektmodifikation vor. Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter.

Tabelle 11: Subgruppen: Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression nach Alter – RCT, direkter Vergleich: Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Merkmal Subgruppe	Vandetanib + BSC		Placebo + BSC		Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Mediane Zeit bis zur Schmerz- progression [95 %-KI] (Monate)	N	Mediane Zeit bis zur Schmerz- progression [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI]	p-Wert
D4200C00058						
Alter ^a						
< 65 Jahre	93	k. A. ^b	48	k. A. ^b	0,52 [0,31; 0,88]	0,014
≥ 65 Jahre	33	k. A. ^c	12	k. A. ^c	1,19 [0,41; 3,49]	0,747
					Interaktionstest:	0,198
a: im Rahmen des Zulassungsverfahrens post-hoc definiert b: Für die relevante Teilpopulation lagen lediglich Angaben zum Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis vor (n [%]): Vandetanib + BSC: 45 (48,4); Placebo + BSC: 29 (60,4) c: Für die relevante Teilpopulation lagen lediglich Angaben zum Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis vor (n [%]): Vandetanib + BSC: 15 (45,5); Placebo + BSC: 4 (33,3) BSC: best supportive care; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; HR: Hazard Ratio						

Für das Merkmal Alter zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation (Interaktionstest: $p = 0,198$). Bezogen auf die einzelnen Subgruppen zeigte sich für die jüngeren Patienten

(< 65 Jahre) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Vandetanib + BSC. Für die älteren Patienten (≥ 65 Jahre) war das Ergebnis nicht statistisch signifikant.

Aufgrund des endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich damit für jüngere Patienten (< 65 Jahre) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vandetanib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Für ältere Patienten (≥ 65 Jahre) ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 sowie 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [6].

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

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vandetanib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC für Patienten < 65 Jahre hinsichtlich des Endpunkts Schmerzprogression. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Endpunkte zum Nutzen):
Vandetanib + BSC vs. BSC

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Zeit bis zum Ereignis (Monate) Vandetanib + BSC vs. BSC Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR 1,06 [0,50; 2,23] ^c p = 0,879 k. A. ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Zeit bis zur Schmerzprogression	HR 0,62 [0,39; 0,99] p = 0,045 Median: 11,07 vs. 3,42	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Symptome KI _o > 0,9 Zusatznutzen nicht belegt
<i>Alter < 65 Jahre</i>	<i>HR 0,52 [0,31; 0,88] p = 0,014 k. A.^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</i>	<i>Endpunktkategorie: nicht schwere Symptome 0,80 ≤ KI_o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering</i>
<i>Alter ≥ 65 Jahre</i>	<i>HR 1,19 [0,41; 3,49] p = 0,747 k. A.^f</i>	<i>geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt</i>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-G	Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten verfügbar.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o). c: eigene Berechnung; der pU gibt 99,98 %-Konfidenzintervall (α-Adjustierung aufgrund von Interimsanalyse) an, obwohl im Dossier als 95%-Konfidenzintervall berichtet d: In den beiden Behandlungsgruppen verstarben bezogen auf die relevante Teilpopulation insgesamt jeweils 21 (16,7 %) (Vandetanib + BSC) bzw. 10 (16,7 %) (Placebo + BSC) Patienten. Eine Darstellung der medianen Überlebenszeit oder auch des 25 %-Quantils der Zeit bis zum Versterben ist demnach nicht möglich. e: Für die relevante Teilpopulation lagen lediglich Angaben zum Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis vor (n [%]): Vandetanib + BSC: 45 (48,4); Placebo + BSC: 29 (60,4) f: Für die relevante Teilpopulation lagen lediglich Angaben zum Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis vor (n [%]): Vandetanib + BSC: 15 (45,5); Placebo + BSC: 4 (33,3) BSC: best supportive care; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General Scale; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Schadensendpunkte):
Vandetanib + BSC vs. BSC

Endpunkt	IDR [95 %-KI] p-Wert Anzahl Patienten mit Ereignis n (n / 1000 Patientenjahre) ^{a, b} Vandetanib + BSC vs. BSC Wahrscheinlichkeit ^c	Ableitung des Ausmaßes ^d
Nebenwirkungen		
Gesamtrate SUEs	Keine verwertbaren Daten verfügbar	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Keine verwertbaren Daten verfügbar	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Therapieabbrüche wegen UEs	Keine verwertbaren Daten verfügbar	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
QTc-Verlängerungen ^e (CTCAE-Grad ≥ 3)	IDR: 6,79 [0,40; 115,83] p = 0,186 ^f 10 (55,2) ^g vs. 0 (0) ^g	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Diarrhoen ^h (SUE)	IDR: 2,26 [0,12; 43,80] p = 0,589 ^f 3 (16,6) ^g vs. 0 (0) ^g	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
<p>a: Behandlungszeit mit der Studienmedikation im Vandetanib + BSC-Arm: 181,0 Jahre b: Behandlungszeit mit der Studienmedikation im BSC-Arm: 58,5 Jahre c: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. d: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o). e: nach Standardised MedDRA Query (SMQ) Torsade de pointes/QTc-Verlängerung f: Schätzer, zugehöriges Konfidenzintervall und p-Wert eigene Berechnung; aufgrund fehlender Ereignisse in der Vergleichsgruppe Berechnung mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Armen g: Patienten mit Ereignis pro 1000 Patientenjahre eigene Berechnung h: nach bevorzugter Bezeichnung (PT)</p> <p>BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDR: Inzidenzdichteverhältnis (Incidence Density Ratio); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die für die nach Alter gebildeten Subgruppen in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vandetanib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC, Alter < 65 Jahre

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (Morbidität, nicht schwerwiegende / schwere Symptome: Zeit bis zur Schmerzprogression)	

Auf der Grundlage der verfügbaren bzw. verwertbaren Ergebnisse verbleibt für die Gruppe der Patienten mit einem Alter von unter 65 Jahre in der Gesamtschau auf Endpunktebene ausschließlich ein positiver Effekt. Dieser besteht in einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für einen Endpunkt in der Kategorie nicht schwerwiegender / nicht schwerer Symptome (Zeit bis zur Schmerzprogression). Für Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen auf Endpunktebene. Bei der Betrachtung der Subgruppen ist jedoch zu beachten, dass aufgrund fehlender verwertbarer Daten zu Subgruppenanalysen nicht überprüft werden kann, ob eventuelle Effektunterschiede über mehrere Endpunkte, insbesondere auch in Hinblick auf Nebenwirkungen, konsistent sind. Für die Endpunkte auf Schadensseite liegen bis auf wenige Ausnahmen keine adäquaten Auswertungen vor. Daher lässt sich zum Schaden keine abschließende Aussage treffen. Auch ein größerer Schaden von Vandetanib lässt sich nicht ausschließen. Aufgrund der großen Unsicherheit auf der Schadensseite ist auch nicht ausgeschlossen, dass negative Effekte die positiven Effekte aufwiegen.

Die beschriebenen Unsicherheiten führen dazu, dass in der Gesamtschau kein Beleg für einen Zusatznutzen von Vandetanib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in der Behandlung des aggressiven und symptomatischen MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung abgeleitet werden kann.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

D4200C00058

AstraZeneca. An international, phase III, randomized, double-blinded, placebo-controlled, multi-center study to assess the efficacy of ZD6474 versus placebo in subjects with unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: study D4200C00058; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

AstraZeneca. An efficacy study comparing ZD6474 to placebo in medullary thyroid cancer: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 22.02.2012 [Zugriff: 11.02.2013]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00410761>.

AstraZeneca Pharmaceuticals. An international, phase III, randomized, double-blinded, placebo-controlled, multi-center study to assess the efficacy of ZD6474 versus placebo in subjects with unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: consolidated post-hoc analyses for benefit assessment pursuant to Section 35a of the German Social Code Book V (SGB V); study D4200C00058; post-hoc analyses [unveröffentlicht]. 2013.

Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol 2011; 30(2): 134-141.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie für das zugelassene Anwendungsgebiet (Behandlung des aggressiven und symptomatischen MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung). Damit folgt der pU bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA. Definiert wird BSC dabei als eine Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (z. B. Bisphosphonate bei schmerzhaften Knochenmetastasen, externe Strahlentherapie).

Dieser Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gefolgt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU richtet sich auf die Patientenpopulation, die gemäß Zulassung für eine Behandlung mit Vandetanib infrage kommt [4]. Die Intervention wird ebenfalls gemäß Zulassung benannt als Vandetanib in der zugelassenen Dosierung von 300 mg einmal täglich oral. Hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU der Festlegung des G-BA (siehe Abschnitt 2.7.1). Die Bewertung soll laut dem pU auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien ohne Einschränkung der Studiendauer erfolgen.

Die unter dem Einschlusskriterium Endpunkte seitens des pU gewählten und in den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 in Modul 4 konkretisierten Endpunkte werden im Dossier als patientenrelevant bzw. als Surrogate für patientenrelevante Endpunkte definiert. Für mehrere der dort genannten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen. Ein Kommentar zur Validität der Surrogatendpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.9.4.

Des Weiteren beschreibt der pU, dass er zusätzlich zu RCTs 2 nicht randomisierte Studien als unterstützende Information darstellt. Er legt jedoch dar, dass diese Studien nicht seinen eigenen Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung entsprechen und auch nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib herangezogen werden. Aus diesem Grund werden diese Studien im Folgenden nicht weiter kommentiert.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Dieser Methodik kann gefolgt werden.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zu Studiendesign, Patientencharakteristika und Endpunkten befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

In Modul 4, Abschnitt 4.2.5.1 beschreibt der pU die Kriterien des Studiendesigns und der Methodik unter Verweis auf die Items 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements hinreichend.

Patientencharakteristika

Die vom pU berücksichtigten Patientencharakteristika reichen für eine adäquate Charakterisierung der Studienpopulation aus.

Endpunkte

Im Rahmen der Darstellung der betrachteten Endpunkte beschreibt der pU für die meisten Endpunkte umfassend, warum sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind bzw. ob sie ein Surrogat für patientenrelevante Endpunkte darstellen. Der pU nennt alle Endpunkte, die er auch in Modul 4, Abschnitt 4.2.2 nennt.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib relevanten einzelnen Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt. Die Angaben des pU hinsichtlich der Validität von Surrogatendpunkten wird in Abschnitt 2.7.2.9.4 kommentiert.

Die sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen werden in den Abschnitten 2.7.2.4.3 und 2.7.2.9.4 beschrieben.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur ein relevanter RCT identifiziert und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wurde, sind keine Angaben dazu enthalten, welche Methodik zur Erstellung von Meta-Analysen eingesetzt wurde.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Dieser Methodik und dieser Auswahl der Faktoren kann für die in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte gefolgt werden.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Dieser Methodik kann gefolgt werden.

Die betrachteten Effektmodifikatoren wurden hinreichend genau beschrieben. Es fehlen jedoch Gründe für die Auswahl der untersuchten Effektmodifikatoren und Gründe für die Wahl der Trennpunkte bei quantitativen Merkmalen. Der pU beschreibt, welche Subgruppenmerkmale in der Studie 58 für den Endpunkt progressionsfreies Überleben präspezifiziert waren. Diese Subgruppenanalysen hat der pU auch vollständig für den Endpunkt Schmerzprogression post hoc durchgeführt und in Modul 4 berichtet. Die Merkmale umfassen: Alter, Geschlecht, Rasse, WHO-PS zu Studienbeginn, RET-Mutationsstatus zu Studienbeginn, CTN-Verdopplungszeit zu Studienbeginn, CEA-Verdopplungszeit zu Studienbeginn, MTC-Status, vorherige Therapien, Plasmabiomarker (p-VEGF, p-VEGFR2 und FGF). Für den Endpunkt Schmerzprogression erfolgte weiterhin eine bereits prospektiv geplante Subgruppenanalyse nach dem Opioidanalgetika-Gebrauch zu Studienbeginn. Der pU beschreibt die Subgruppenanalyse in Abschnitt 4.2.5.5 und präsentiert die Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.1.9, bezeichnet diese hier jedoch ohne Begründung als eigenständigen Morbiditätsendpunkt (Zeit bis zur Schmerzprogression in Abhängigkeit vom Opioid-Gebrauch zu Studienbeginn).

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen stellt der pU in Modul 4 keine Ergebnisse zu Subgruppenanalysen dar. Dies begründet der pU mit der Gefahr von zufällig statistisch signifikanten Ergebnissen aufgrund von multiplen Testen. Dem kann prinzipiell zugestimmt

werden. Die Untersuchung von möglichen Effektmodifikatoren im Rahmen systematischer Übersichten sollte allerdings nicht auf einzelne Endpunkte beschränkt werden, da so nicht überprüft werden kann, ob eventuelle Effektunterschiede über mehrere Endpunkte, insbesondere auch in Hinblick auf Nebenwirkungen, konsistent sind. Der Anmerkung des pU, dass sich die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse durch kleine Stichproben erhöhen würde, wird zudem widersprochen. Hieraus resultiert vielmehr das Problem einer zu geringen Power. Zu den Endpunkten gesundheitsbezogene Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen finden sich in den Auswertungen zur relevanten Teilpopulation jedoch Ergebnisse zu den Subgruppenmerkmalen Alter, Geschlecht, WHO-PS, Krankheitsstatus, CTN-Verdopplungszeit und CEA-Verdopplungszeit. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität umfassten die Ergebnisse lediglich grafische Darstellungen der Verläufe der Mittelwerte (Änderung gegenüber dem Ausgangswert) über die Zeit und waren für die Nutzenbewertung nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Die Subgruppenresultate zu unerwünschten Ereignissen waren ebenfalls nicht verwertbar, weil sie auf den rohen Anteilen der Patienten mit mindestens einem Ereignis basieren bzw. die Berechnung der Inzidenzdichten nicht überprüfbarer Widersprüchlichkeiten unterlag (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Für den Endpunkt Gesamtüberleben fehlten entsprechende Subgruppenanalysen vollständig. Eine Begründung hierfür liefert der pU nicht.

Verwertbare Subgruppenanalysen liegen demnach nur für den Endpunkt Schmerzprogression vor. Eine umfassende Untersuchung möglicher konsistenter Effektunterschiede über mehrere Endpunkte ist deshalb nicht möglich. Die Unsicherheit, die sich durch die fehlenden Daten zu einzelnen Subgruppenmerkmalen ergab, wurde bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt.

Die Auswahl der Subgruppenmerkmale für den Endpunkt Schmerzprogression wird im Folgenden kommentiert: Die Merkmale Alter und Geschlecht werden aufgrund der sozialrechtlichen Notwendigkeit gemäß § 139a Abs. 2 SGB V relevant. Für die im Zulassungsverfahren post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen nach Alter fehlt eine Begründung für die Wahl des Trennpunktes bei 65 Jahren. Da es sich dabei aber um einen gängigen Trennwert handelt und aufgrund der Relevanz des Subgruppenmerkmals wird dem Vorgehen des pU gefolgt. Darüber hinaus wurden der Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasiert), der WHO-PS zu Studienbeginn (0 vs. ≥ 1), der Opioid-Gebrauch zu Studienbeginn (< 10mg/Tag vs. ≥ 10 mg/Tag Morphinsulfat-Äquivalent) als Ausprägung der Krankheitsschwere bzw. des Krankheitsstadiums in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Weiterhin wurde der RET-Mutationsstatus berücksichtigt, da sich laut Fachinformation von Vandetanib [4] für Patienten mit negativem oder unbekanntem RET-Mutationsstatus besondere Warnhinweise ergeben und die Behandlung bei diesen Patienten aufgrund der Risiken sorgfältig geprüft werden soll.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die Nutzenbewertung werden Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen für den Endpunkt Schmerzprogression herangezogen:
 - Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
 - Geschlecht (männlich vs. weiblich)
 - WHO-PS zu Studienbeginn (0 vs. ≥ 1)
 - Krankheitsstatus (lokal fortgeschritten vs. metastasiert)
 - Opioid-Gebrauch zu Studienbeginn (< 10mg/Tag vs. ≥ 10 mg/Tag Morphinsulfat-Äquivalent)
 - RET-Mutationsstatus (positiv, negativ, unbekannt)

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studienliste des pU

Die Liste der eingeschlossenen Studien ist nachvollziehbar und vollständig.

Bibliografische Literaturrecherche

Um die relevanten Studien zu Vandetanib zu identifizieren, war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Diese führte der pU auch durch.

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich folgende Mängel:

Der pU benennt in Modul 4, Tabelle 4-4 für die bibliografische Literaturrecherche eigene Ein- und Ausschlusskriterien, die zum Teil von den in Modul 4, Abschnitt 4.2.2 benannten Ein- und Ausschlusskriterien abweichen. So werden in Tabelle 4-4 unter Einschlusskriterium E5 beispielsweise weniger Endpunkte genannt als in Abschnitt 4.2.2. Eine Begründung für diese Abweichung liefert der pU nicht. Alle 6 Dokumente, die der pU im Volltext ausgeschlossen

hat, erfüllen jedoch auch die Ausschlusskriterien gemäß Modul 4, Abschnitt 4.2.2. Es wird daher nicht davon ausgegangen, dass der pU relevante Studien übersehen hat.

Studienregister

Der pU führte die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) durch.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich keine Mängel.

Zusammenfassung

Um zusätzlich die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und auf dem ICTRP Search Portal durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Vandetanib identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat die Möglichkeit, weitere Untersuchungen einzureichen. Im vorliegenden Dossier präsentiert der pU 2 nicht-randomisierte Studien, um die Evidenz zu Vandetanib zu vervollständigen. Der pU gibt an, dass zur Identifikation dieser Studien die in Anhang 4-B dokumentierte Suche in Studienregistern verwendet wurde. Der pU berücksichtigt die Resultate dieser Studien jedoch nicht für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens von Vandetanib. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde daher verzichtet.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der seitens des pU dargestellte Studienpool enthält eine relevante Studie. Hierbei handelt es sich um die randomisierte placebokontrollierte Zulassungsstudie (Studie 58). Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie wird gefolgt. Einzelne Aspekte zur Relevanz der Studie werden in Abschnitt 2.7.2.4.1 kommentiert.

Der Studienpool des pU ist vollständig.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Angaben zum Studiendesign und zur Population sind unzureichend. Insbesondere die Angaben zur Vergleichstherapie sind nicht umfassend (siehe unten). Es ergaben sich aus den Angaben offene Punkte, die im Folgenden kommentiert werden.

Relevanz der Studie

Vandetanib ist laut Fachinformation indiziert zur Behandlung des aggressiven und symptomatischen MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung [4]. In die Studie 58 wurden Patienten eingeschlossen, bei denen eine Diagnose einer hereditären oder sporadischen Form des MTC in nicht resektablem und lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium vorlag, der Krankheitsverlauf musste jedoch nicht notwendigerweise aggressiv und symptomatisch sein. Die Studienpopulation geht somit über die durch die Zulassung vorgegebene Patientengruppe (Zulassungspopulation) hinaus. Studie 58 beinhaltete keine a priori geplante Subgruppenanalyse für Patienten mit symptomatischem und aggressivem Krankheitsverlauf. Während des Zulassungsprozesses wurde von der EMA eine „Ad-hoc-Auswertung“ für eine Teilpopulation von Patienten mit symptomatischem und progressivem Krankheitsverlauf gefordert und seitens des pU vorgenommen. Relevant zur Beantwortung der Fragestellung ist die Subgruppe von Patienten mit symptomatischem und progressivem Krankheitsverlauf, welche als adäquate Näherung an die Zulassungspopulation (Patienten mit aggressivem und symptomatischem Krankheitsverlauf) aufgefasst wird (siehe Detailargumentation in Bericht zu Auftrag A12-09 [1]). Neben Ergebnissen zur gesamten Studienpopulation aus Studie 58 präsentiert der pU in seinem Dossier Ergebnisse zur relevanten Teilpopulation von Patienten mit symptomatischem und progressivem Krankheitsverlauf. Patienten aus der relevanten Teilpopulation charakterisiert der pU wie folgt:

- Als progressiv galten Patienten mit Progression innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn (gemäß Angabe durch den Prüfarzt).
- Für das Kriterium symptomatisch wurden typische MTC-Symptome zu Studienbeginn herangezogen: Diarrhoe, Hautrötung, Erschöpfung, Schmerzen, Atemwegssymptome, Übelkeit, Gewichtsverlust, Dysphagie oder Dysphonie zu Studienbeginn.

Die vom pU aufgeführten Kriterien insbesondere für einen progressiven Krankheitsverlauf sind ungenauer gefasst als die von der EMA im Verlauf des Zulassungsverfahrens definierten Kriterien:

- Vorliegen von krankheitsbedingten Hauptsymptomen zu Studienbeginn (z.B. Tumorschmerzen [höchster Schmerz-Score > 4, Opioidgebrauch], Diarrhoen, Hautrötung).
- Anzeichen von progressiver Erkrankung / Progression zu Studienbeginn (z.B. [CEA]- und CTN- Werte, CEA- und CTN- Verdopplungszeit, Tumorgröße, Metastasen).

Anhand dieser Angaben ist zunächst unklar, ob die vom pU im Dossier herangezogene Teilpopulation derjenigen aus dem EPAR entspricht. Eine Begründung für diese Abweichungen in der Definition liefert der pU nicht. Weitere Ausführungen in Modul 4 belegen im Abgleich mit den Angaben im EPAR jedoch, dass der pU für die Nutzenbewertung die während des Zulassungsverfahrens identifizierte und als relevant erachtete Teilpopulation heranzieht. Insgesamt umfasst die relevante Teilpopulation 186 Patienten. Dies stimmt mit Angaben im EPAR zu Vandetanib überein [5].

Um die generelle Anwendbarkeit dieser Studie auf die vorliegende Nutzenbewertung zu beurteilen, musste geprüft werden, inwieweit diese Studie Aussagen zum Vergleich von Vandetanib mit BSC zulässt. Es war somit notwendig zu prüfen, inwiefern die Vergleichsbehandlung im Placeboarm mit der seitens des G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie best supportive care vereinbar war („...eine Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet [z. B. Bisphosphonate bei schmerzhaften Knochenmetastasen, externe Strahlentherapie]“).

Aus den Angaben in Modul 4 (Abschnitt 4.2.1) zur Begleitmedikation geht hervor, dass jegliche medikamentöse Therapie, welche nach Einschätzung des Prüfarztes für die Aufrechterhaltung der Sicherheit oder des Wohlbefindens der Patienten notwendig erschien, verabreicht werden durfte. Welche medikamentösen Therapien dies umfasste und in welchem Umfang, geht aus den Angaben in Modul 4 nicht hervor. Aus den Angaben im Studienbericht zu den im Studienverlauf tatsächlich verabreichten Begleitmedikationen geht hervor, dass beispielsweise Schmerzmedikationen oder Bisphosphonate eingesetzt wurden. Dabei ist zu beachten, dass Angaben zur Begleitbehandlung nur für die Gesamtpopulation der Studie vorliegen, nicht jedoch separat für die relevante Teilpopulation. Palliative Strahlentherapie zur Symptomlinderung durfte verabreicht werden, allerdings nur, sofern die Behandlung auf Regionen außerhalb von Zielläsionen wie auch Nichtzielläsionen begrenzt blieb, welche zur Beurteilung eines möglichen Progresses der Grunderkrankung herangezogen werden konnten. Laut Angaben im Studienprotokoll der Studie 58 wurden jedoch Knochenläsionen, welche eine der Hauptindikationen für eine palliative Strahlentherapie darstellen, nicht für die Beurteilung einer Progression herangezogen, sodass eine Bestrahlung dieser Läsionen im gesamten Studienverlauf möglich war. Aus dem Studienprotokoll der Studie 58 geht zudem hervor, dass antineoplastische Behandlungen wie zytotoxische Chemotherapien, Biomodulatoren inklusive Zytokine, Hormone, andere experimentelle Therapien und (vermutlich nicht palliative) Strahlentherapie nicht erlaubt waren. Trotz der genannten Unsicherheiten wird die Begleitbehandlung in der Studie 58 für die vorliegende Nutzenbewertung als BSC akzeptiert. Im Abgleich mit den o. g. Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist jedoch insbesondere die eingeschränkte Möglichkeit der Anwendung von Strahlentherapie hervorzuheben. Dies stellt die prinzipielle Eignung der Studie jedoch nicht infrage.

Relevanz der Gesamtpopulation der Studie

Der pU stellt neben der relevanten Teilpopulation auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie 58 dar. Der pU argumentiert, dass durch die Bildung der Teilpopulation die statistische Power sinkt. Um deshalb die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Gesamtpopulation der Studie 58 auf die relevante Teilpopulation zu zeigen, präsentiert der pU zusätzlich für einen Teil der Endpunkte, die er in die Bewertung einschließt, Ergebnisse aus Interaktionstests zu dem die Teilpopulation bestimmenden Merkmal (progressiv und symptomatisch vs. nicht progressiv und symptomatisch). Da sich für keinen der Endpunkte eine qualitative Interaktion und nur für die Endpunkte ORR und schwere unerwünschte Ereignisse jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal progressiv und symptomatisch (p-Wert des Interaktionstests $< 0,2$) zeigte, der sich in den anderen Endpunkten nicht abbildete, kann nach Einschätzung des pU von der Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden.

Grundsätzlich ist es möglich, dass Ergebnisse einer nicht für die Fragestellung relevanten Studienpopulation auf eine relevante Teilpopulation übertragen werden. Dazu bedarf es jedoch ausreichender Informationen dazu, dass die Ergebnisse in der relevanten Teilpopulation und der Gesamtpopulation vergleichbar sind. Um dies zu prüfen, sind zum einen mindestens die jeweiligen Ergebnisse der Gesamtpopulation, der relevanten Teilpopulation und der entsprechenden nicht relevanten Teilpopulation sowie entsprechende Interaktionstests für das die relevante Teilpopulation bestimmende Merkmal nötig. Dies ist im vorliegenden Fall jedoch nicht hinreichend gegeben. Zum einen liegen für einen Großteil der Endpunkte keine adäquaten Interaktionstests vor. Bezogen auf die für die Bewertung relevanten Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3) liegen entsprechende Interaktionstests nur für den Endpunkt Schmerzprogression vor. Für die meisten Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen legt der pU zwar Interaktionstests vor, jedoch nur für Auswertungen auf Basis der naiven Anteile der Patienten mit mindestens einem Ereignis. Diese sind aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauer und damit Beobachtungsdauer für die vorliegende Bewertung nicht verwertbar. Für die Endpunkte QTc-Zeitverlängerung und Diarrhoen lagen im Dossier keine Interaktionstests vor. Wegen unzureichender Informationen war eine eigene Berechnung von adäquaten Interaktionstests auf Basis von Inzidenzraten nicht möglich (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Zum einen fehlen Angaben zur Beobachtungsdauer für die nicht relevante Teilpopulation. Für den Endpunkt Diarrhoen fehlte für diese Population darüber hinaus die Angabe über die Anzahl der Patienten mit Ereignis. Eine Berechnung der entsprechenden Werte über die Differenz der für die Gesamtpopulation und die relevante Teilpopulation gemachten Angaben war nicht möglich, da 6 Patienten wegen fehlender Werte zu Studienbeginn keiner der beiden Teilpopulationen zugeordnet wurden. Für den Endpunkt Gesamtüberleben legt der pU keine Ergebnisse von Interaktionstests vor. Somit liegen für einen Großteil der für die vorliegende Bewertung relevanten Endpunkte keine hinreichenden Informationen vor. Doch auch für den Endpunkt Schmerzprogression selbst ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse fraglich. Bezogen auf die Effektschätzer in der relevanten Teilpopulation und der entsprechenden nicht relevanten Teilpopulation (nicht symptomatisch

und progressiv) zeigen sich zwar nur geringe Unterschiede und auch der Interaktionstest zeigt mit $p = 0,831$ keinerlei Hinweise auf eine Effektmodifikation. Hinsichtlich der Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich in der relevanten Teilpopulation der Patienten mit progressiver und symptomatischer MTC ein Hinweis auf eine Effektmodifikation, der in der Gesamtpopulation der Studie 58 nicht beobachtet werden konnte (p -Wert des Interaktionstests 0,628), sodass für diesen Endpunkt primär die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation heranzuziehen sind. Insgesamt ist die Übertragbarkeit nicht hinreichend nachgewiesen, aus diesem Grund werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der Patienten mit progressiver und symptomatischer MTC berücksichtigt.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-G) des Dossiers. Detailinformation zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-F).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für Ergebnisse auf Studienebene als niedrig. Die Ergebnisse für den Endpunkt Schmerzprogression und für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sieht er ebenfalls als potenziell niedrig verzerrt an, während er die Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben und Gesundheitsbezogene Lebensqualität als potenziell hoch verzerrt einstuft. Dieser Bewertung kann mit Ausnahme für die Endpunkte Gesamtüberleben und Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus im Weiteren beschriebenen Gründen nicht gefolgt werden. Für nicht in der Nutzenbewertung herangezogene Endpunkte erfolgt keine Kommentierung.

Bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Abschnitt 4.3.1.2.2) diskutiert der pU die Abweichung von der Fallzahl (331 anstatt 232 Patienten) als sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkt. Nach Benachrichtigung der Prüfzentren über die baldige Beendigung der Rekrutierungsphase sei es zu einem unerwarteten Anstieg in der Patientenzahl gekommen. Daher beurteilt der pU diese Überrekrutierung nicht als verzerrenden Aspekt. Dieser Argumentation kann gefolgt werden. Zudem verweist der pU auf eine Sensitivitätsanalyse, in der lediglich die ersten 232 Patienten berücksichtigt wurden. Diese waren allerdings nicht in den zur Verfügung gestellten Unterlagen enthalten.

Ein das Verzerrungspotenzial beeinflussender Aspekt ist dagegen die Möglichkeit der Patienten, nach Krankheitsprogression in die offene Behandlung mit Vandetanib zu wechseln. Aus der genäherten Zielpopulation nahmen dies 38 der 60 BSC-Patienten (63,3 %) und 26 der 126 Vandetanib-Patienten (20,6 %) in Anspruch.

Für alle in der Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte mit Ausnahme des Gesamtüberlebens wurde eine Auswertung vorgenommen, die auf die Beobachtungen beschränkt war, die während der ursprünglich zugewiesenen Behandlung gemacht wurden.

Die mediane Behandlungsdauer war mit 88,6 Wochen in der Vandetanib-Gruppe allerdings mehr als doppelt so lang wie in der Vergleichsgruppe mit nur 37,1 Wochen. Aus diesem Grund stellen über naive Proportionen geschätzte relative Risiken hier keine adäquate Auswertung dar.

Im Falle der Schmerzprogression wurden Patienten, die bis zur Krankheitsprogression ereignislos geblieben waren, zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung zensiert. Wegen des möglichen Zusammenhangs zwischen Krankheitsprogression und Schmerzprogression liegen wahrscheinlich informative Zensierungen vor, die wegen der in der Vandetanib-Gruppe später auftretenden Krankheitsprogression unterschiedlich häufig auftreten. Bei alleiniger Betrachtung dieses Aspekts wären die Ergebnisse für diesen Endpunkt somit potenziell hoch zuungunsten von Vandetanib verzerrt. Zusätzlich bleibt jedoch unklar, wie viele Patienten zu jedem Zeitpunkt in die Analyse eingingen. Für die Gesamtpopulation existierende Auswertungen legen allerdings nahe, dass der Anteil nicht auswertbarer Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt bedeutsam war, d.h. für die entsprechenden Patienten keine Angaben zum schlimmsten Schmerz und/oder Schmerzmittelgebrauch vorlagen. Zudem liegen keine Informationen darüber vor, welche Patienten jeweils davon betroffen waren. Da die Richtung einer potenziell hierdurch verursachten Verzerrung nicht benannt werden kann, werden die Ergebnisse für den Endpunkt Schmerzprogression daher insgesamt als potenziell hoch verzerrt bewertet, ohne dabei eine Aussage über die Richtung der Verzerrung treffen zu können.

Die Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben erfolgte im Gegensatz zu den übrigen in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkten nach dem ITT-Prinzip über den gesamten Zeitraum bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts. Der pU argumentiert, dass wegen des hohen Anteils an Patienten aus der Vergleichsgruppe, die in die offene Behandlung mit Vandetanib gewechselt sind, eine Verzerrung zuungunsten von Vandetanib vorliegt. Dieser Bewertung kann gefolgt werden.

Die vom pU über naive Proportionen geschätzten relativen Risiken für die Endpunkte zu Nebenwirkungen stellen aufgrund der extrem unterschiedlichen Behandlungsdauer (und damit auch Beobachtungsdauer) keine adäquate Auswertung dar und finden daher keine Berücksichtigung in der Nutzenbewertung. Im Falle von statistisch signifikanten Unterschieden zugunsten von Vandetanib oder aber statistisch nicht signifikanten Unterschieden hätten die Ergebnisse im Sinne einer Worst-Case-Analyse herangezogen werden können. Für die in der Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche wegen UEs liegt jedoch auf Basis des Vergleichs der naiven Anteile der Patienten mit mindestens einem Ereignis ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Vandetanib vor. Entgegen den Angaben in Modul 4, Tabelle 4-119 des Dossiers zeigt sich beim Endpunkt Therapieabbrüche wegen UEs auf Basis einer eigenen Berechnung mittels

unbedingt exaktem Test (CSZ-Test²) [7] ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Vandetanib ($p = 0,022$). Deshalb kann aus diesen Ergebnissen keine Aussage abgeleitet werden. In der Regel sind bei Ereignisdaten mit variablen Beobachtungszeiten Effektmaße, die mithilfe adäquater Verfahren für Überlebenszeiten geschätzt wurden, anzuwenden. Der Beobachtungsabbruch nach Krankheitsprogression führt hier jedoch zu informativen Zensierungen, die unterschiedlich häufig zwischen den Gruppen auftreten. Daher sollten gemäß dem ITT-Prinzip Beobachtungen auch nach Krankheitsprogression erfasst und in die Überlebenszeitanalyse eingeschlossen werden. Solche Analysen liegen nicht vor.

In den Analysen zur relevanten Teilpopulation findet sich teilweise als zusätzliche Auswertung die Rate der Patienten mit Ereignissen pro 1000 Patientenjahre (Inzidenzdichte). Die Verwendung von Inzidenzdichten kommt streng genommen nur bei exponentialverteilten Überlebenszeiten infrage. In der Praxis kann dies jedoch bei seltenen Ereignissen und kurzen Beobachtungszeiten häufig als geeignete Approximation angesehen werden.

Allerdings wurden in den vom pU gelieferten Auswertungen, in denen sowohl die Inzidenzraten der gesamten Zielpopulation als auch die Inzidenzraten aus Subgruppenanalysen vorlagen, Widersprüchlichkeiten gefunden. Sowohl bei der gesamten Zielpopulation als auch bei jeder einzelnen Subgruppe bezog sich die Anzahl von Patienten mit Ereignissen jeweils auf dieselbe Anzahl von Patientenjahren bis zu einem Ereignis. So lagen beispielsweise für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE sowohl bei den Männern als auch den Frauen jeweils 327³ Patientenjahren zugrunde. Dieselbe Beobachtungsdauer³ wurde aber auch bei der gemeinsamen Betrachtung von Männern und Frauen angesetzt. Diese hätte allerdings der Summe aus den Patientenjahren der beiden Subgruppen entsprechen müssen. Diskrepanz ist zudem, dass die zur Berechnung verwendete Anzahl von Patientenjahren bis zu einem Ereignis größer ist als die gesamte Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer in der jeweiligen Behandlungsgruppe. Da unklar ist, ob bzw. welche Auswertung korrekt ist, werden diese Ergebnisse auch im Falle von seltenen Ereignissen nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Um die Inzidenzraten selbst zu berechnen, fehlt die (korrekte) Information der Zeit bis zu einem Ereignis. Da für seltene Ereignisse die Summe der Zeit unter Behandlung aber als Approximation für die Summe der Zeit bis zu einem Ereignis dienen kann, konnte für diese Ereignisse die Inzidenzdichte selbst bestimmt werden. Als zugehöriges Effektmaß wurde das Inzidenzdichteverhältnis (IDR) berechnet. Aufgrund der Unsicherheit der Approximation für eine patientenbasierte zeitadjustierte Analyse auf Basis von exponentialverteilten Überlebenszeiten wird jedoch für alle Endpunkte zu UEs, für die das IDR berechnet wurde, von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Dies betraf die schweren UEs (CTCAE-

² Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden

³ eigene Berechnung

Grad ≥ 3) für den SMQ Torsade de pointes/QTc-Verlängerung und die SUEs der bevorzugten Bezeichnung „Diarrhoe“. Für nicht seltene Ereignisse liegt keine valide Auswertung vor.

Den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität bewertet der pU als potenziell hoch verzerrt, da der Anteil nichtberücksichtigter Patienten zu allen Zeitpunkten hoch und zwischen den Behandlungsgruppen nicht balanciert gewesen sei. Daher wurde keine formale statistische Analyse durchgeführt. Dieser Bewertung kann gefolgt werden.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen werden die vom pU über naive Proportionen geschätzten relativen Risiken aufgrund der unterschiedlichen langen Behandlungsdauern zwischen den Gruppen nicht berücksichtigt. Alternativ werden für die Endpunkte mit seltenen Ereignissen die Inzidenzdichten mithilfe der kumulierten Zeit unter Behandlung und die zugehörigen IDRs selbst berechnet. Diese Ergebnisse sind potenziell hoch verzerrt, da es sich um eine unsichere Approximation für eine patientenbasierte zeitadjustierte Analyse auf Basis von exponentialverteilten Überlebenszeiten handelt.
- Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist der Anteil nicht berücksichtigter Patienten zu allen Zeitpunkten so hoch, dass keine Auswertung erfolgt.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Endpunkte für die Nutzenbewertung

Wie in den Abschnitten 2.7.2.1 und 2.7.2.2 bereits beschrieben, wurden alle vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität überprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, ob ein Endpunkt bzw. eine Operationalisierung in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht. Der pU benennt die Endpunkte in Modul 4 in den meisten Fällen anhand der einzelnen Operationalisierung (z. B. Zeit bis zur Schmerzprogression).

Nutzenendpunkte

- Progressionsfreies Überleben (PFS): nicht eingeschlossen
- Objektive Ansprechrates (ORR): nicht eingeschlossen
- Krankheitskontrollrate (DCR): nicht eingeschlossen
- Dauer des objektiven Ansprechens (DOR): nicht eingeschlossen

Dem pU wird in der Einschätzung nicht gefolgt, dass das PFS, die ORR, DCR und DOR patientenrelevante Endpunkte sind (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).

- Gesamtüberleben (OS): eingeschlossen
- Gewichtszunahme: nicht eingeschlossen

Der pU stellt dar, dass für Tumorpatienten ein Verlust an Körpergewicht bis hin zur Kachexie ein wesentliches Symptom ist und deshalb patientenrelevant ist.

Dass eine Kachexie für die Patienten eine große Belastung bedeutet, wird nicht bestritten. Der pU macht aber im Dossier keine Angaben zur Validität des eingesetzten Responsekriteriums einer Gewichtszunahme von mehr als 5 % gegenüber dem Ausgangswert. Zudem werden nur einseitige Verläufe berücksichtigt. Eine Gewichtsabnahme wird nicht berücksichtigt, diese ist aber in Anbetracht des natürlichen Verlaufs der Indikation sogar eher wahrscheinlich.

- WHO-PS: nicht eingeschlossen

Aus Sicht des pU stellt der WHO-PS ein Messinstrument zur Messung der Lebensqualität dar. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt ein komplexes Konstrukt dar, das zumindest die Domänen physische, mentale und soziale Gesundheit umfassen soll [8]. Der WHO-PS ist hingegen eine unspezifische Skala, die kein Messinstrument mit definierten Fragen darstellt. Zudem wird sie durch den behandelnden Arzt beurteilt. Sie wird nicht als adäquates Messinstrument angesehen. In den vom pU zitierten Arbeiten wird der WHO-PS als Maß zur Einschätzung des funktionellen Status der Patienten beschrieben, um Patienten in verschiedene prognostische Klassen zu unterteilen [9,10]. Daraus folgt jedoch nicht zwangsläufig, dass er auch als Endpunkt in einer Studie geeignet ist. Insbesondere ist auch die Änderung von einem Punkt auf der Skala als Responsekriterium aus den genannten Arbeiten nicht ableitbar.

- Einfluss der Behandlung auf Diarrhoen (Stuhlfrequenz): nicht eingeschlossen

Der pU gibt an, dass für die Patienten mit MTC Diarrhoen ein wesentliches Symptom sind und deshalb als patientenrelevant anzusehen sind. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Der pU macht in seinem Dossier jedoch keine Angabe zur Validität der Operationalisierung des Endpunkts. Insbesondere ist fraglich, ob Diarrhoen über die ausschließliche Betrachtung der Frequenz der Stuhlgänge adäquat abgebildet sind. Persistierende Diarrhoen sowie Folgesymptome von Diarrhoen mit schweren Verlaufsformen wie z.B. Dehydration und Elektrolytverlust erfordern entsprechende medizinische Interventionen, die durch die alleinige Erhebung der Stuhlfrequenz nicht erfasst werden.

Der pU stellt in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1.7) die Ergebnisse zur Veränderung Stuhlfrequenz im Vergleich zu Studienbeginn über den Behandlungsverlauf rein deskriptiv pro Behandlungsgruppe dar, ohne Angabe von Effektschätzern. Nach Einschätzung des pU haben die Ergebnisse eine geringe Aussagekraft. Der pU führt auf, dass für den Endpunkt Stuhlfrequenz keine validen Vorher-Nachher-Vergleiche existieren, da der Anteil nichtberücksichtigter Patienten zu allen Zeitpunkten hoch und zwischen den

Behandlungsgruppen nicht balanciert gewesen sei. Dieser Einschätzung des pU wird gefolgt. Es liegen somit zudem keine verwertbaren Auswertungen vor.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-G: eingeschlossen

Der pU begründet hinreichend, warum das in Studie 58 eingesetzte Messinstrument FACT-G ein valides Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität darstellt. [11]. Dieser setzt sich zusammen aus den vier Subskalen physisches Wohlbefinden, soziales Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionelles Wohlbefinden und wurde in Studie 58 in Abständen von jeweils 12 Wochen während der randomisierten Behandlungsphase erhoben.

In Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1.13) führt der pU Ergebnisse zur Mittelwertänderung des FACT-G-Gesamtscores bzw. der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über den Behandlungsverlauf auf. Allerdings sieht der pU die Ergebnisse als wenig aussagekräftig an, da keine validen Vorher-Nachher-Vergleiche existieren, der Anteil nichtberücksichtigter Patienten zu allen Zeitpunkten hoch und zwischen den Behandlungsgruppen nicht balanciert gewesen sei. Daher hat der pU keine formale statistische Analyse durchgeführt, sondern es erfolgt eine rein deskriptive Darstellung. Dieser Einschätzung des pU wird gefolgt. Es liegen somit keine verwertbaren Auswertungen zu diesem Endpunkt vor.

- Zeit bis zur Schmerzprogression: eingeschlossen

Der pU stellt dar, dass für die Patienten mit MTC Schmerzen ein wesentliches Symptom seien und deshalb als patientenrelevant anzusehen seien. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Auch der Einschätzung des pU, dass der BPI-SF ein valides Instrument zur Messung des Schmerzes darstelle, kann gefolgt werden.

Die Operationalisierung des Endpunkts Schmerzprogression wird in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.2 beschrieben. Eine Schmerzprogression ist definiert als eine Erhöhung des Scores des schlimmsten Schmerzes (Frage 3 des BPI-SF) um mindestens 2 Punkte oder eine Erhöhung des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens 10 mg/Tag Morphinsulfat Äquivalente gegenüber dem Wert zu Studienbeginn oder zur vorherigen Visite. Die Progression wurde bestätigt, wenn es innerhalb der nächsten 14 Tagen weder zu einer Verbesserung des Score des BPI-SF noch zu einer Reduktion der Schmerzmittelgebrauch kam. Die verwendeten Responsekriterien wurden für die vorliegende Nutzenbewertung akzeptiert.

Hinsichtlich des Responsekriteriums für den Opiatgebrauch ist zu beachten, dass zur Beurteilung einer wie in der Studie 58 verwendeten absoluten Schwelle von 10 mg/Tag Morphinsulfat Äquivalenten der Schmerzmittelgebrauch zu Studienbeginn relevant ist. Gemäß WHO-Stufenschema wird eine Schmerztherapie mittelstarker Schmerzen mit niederpotenten Opiaten wie z.B. Tramadol oder der Kombination von Tilidin und Naloxon eingeleitet. Gemäß der aktuellen Fachinformation für Tramadol [12] bzw. für die Kombination von Tilidin und Naloxon [13] erhalten Patienten nach Bedarf ein- bis mehrmals

täglich Einzeldosen von mindestens 50 mg des jeweiligen Wirkstoffs. Konvertiert in Morphinsulfat-Äquivalente wird bereits durch die Applikation einer Dosis pro Tag der o.g. Substanzen der vom pU definierte Schwellenwert zum Schmerzmittelgebrauch überschritten (Dosiserhöhung von ≥ 10 mg/Tag Morphinsulfat-Äquivalente im Vergleich zum Ausgangswert). Somit kann eine Steigerung des Schmerzmittelgebrauchs von mindestens 10 mg/Tag bei Patienten mit anfangs geringem Schmerzmittelgebrauch als Beginn einer Opiattherapie interpretiert werden. Bei Patienten, die zu Beginn bereits höhere Dosen benötigten, wurde die Erhöhung im mindestens 10 mg/Tag als Eskalation des Schmerzmittelgebrauchs und als Anzeichen für einen stärkeren Schmerz als patientenrelevant eingestuft.

Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktebene musste eine Einteilung des Endpunktes Schmerzprogression entweder in die Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome oder schwerwiegende / schwere Symptome erfolgen. Es lagen keine aussagekräftigen Daten zum Ausmaß des Schmerzes im Verlaufe der Studie oder zu Studienende vor. Insbesondere Auswertungen zur Schwere des Schmerzes für die Patienten in der relevanten Teilpopulation, die eine Schmerzprogression erlitten, wären notwendig gewesen. Eine Veränderung der Schwere des schlimmsten Schmerzes um mindestens 2 Punkte allein wird nicht als ausreichend angesehen, um die Charakterisierung als „schweres Symptom“ zu begründen.

- Zeit bis zur Schmerzprogression in Abhängigkeit vom Opioid-Gebrauch zu Studienbeginn: nicht als Endpunkt eingeschlossen

Der pU stellt in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1.9) erneut Ergebnisse zur Zeit bis zur Schmerzprogression, und zwar getrennt nach Subgruppen von Patienten, die sich hinsichtlich der Menge des Opioid-Gebrauchs zu Studienbeginn unterscheiden. Es handelt sich also nicht um einen eigenen Endpunkt, sondern, wie der pU selbst einräumt, um eine Subgruppenanalyse des oben kommentierten Endpunkts Schmerzprogression. Das Subgruppenmerkmal Opioidgebrauch zu Studienbeginn wird in Abschnitt 2.7.2.2 kommentiert.

- Reduktion des Opioidgebrauchs gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn: nicht eingeschlossen

Eine ausschließliche Betrachtung der Schmerzmittelreduktion erscheint nicht sinnvoll, da diese nur einseitige Verläufe berücksichtigt. Eine Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs wird nicht berücksichtigt, dieser ist aber in Anbetracht des natürlichen Verlaufs der Indikation sogar eher wahrscheinlich. Darüber hinaus wird die Betrachtung der Schmerzsymptomatik anhand des bereits eingeschlossenen Endpunkts Zeit bis zur Schmerzprogression als adäquat berücksichtigt angesehen.

- Biochemisches Ansprechen (CTN, CEA): nicht eingeschlossen

Das biochemische Ansprechen, gemessen anhand des CTN-Spiegels bzw. des CEA-Spiegels, wird seitens des pU als Surrogatendpunkt bewertet. Eine Kommentierung dieses Endpunkts erfolgt in Abschnitt 2.7.2.9.4.

Nebenwirkungen

Hinsichtlich der Endpunkte zu UEs ist zu beachten, dass die vom pU in Modul 4 vorgelegten Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar waren (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Die folgenden Einschätzungen zum Einschluss beziehen sich daher auf die Endpunkte selbst und nicht darauf, ob verwertbare Auswertungen vorlagen.

- Gesamtrate UEs: eingeschlossen
- Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen
- SUEs: eingeschlossen
- Therapieabbrüche wegen UEs: eingeschlossen
- Verlängerung der QTc-Zeit: eingeschlossen
- Andere signifikante UEs: nicht eingeschlossen

Der pU führt in Modul 4 den Endpunkt andere signifikante UEs auf. Dabei handelt es sich um UEs, die vom Prüfarzt als signifikant eingeschätzt wurden. Es ist unklar, welche Ereignisse in diesem Endpunkt zusammengefasst wurden. Für diesen Endpunkt liegen allerdings keine verwertbaren Ergebnisse vor, da in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis registriert wurde. Es wurden auch keine Effektmaße berechnet oder konkrete Aussagen zum Zusatznutzen abgeleitet.

- SUEs, die zum Tode führten: nicht eingeschlossen

Dieser Endpunkt ist durch andere eingeschlossene Endpunkte, insbesondere das Gesamtüberleben, hinreichend berücksichtigt.

- UEs mit einem möglichen Kausalzusammenhang zur Studienbehandlung: nicht eingeschlossen

Der Endpunkte wird nicht eingeschlossen, weil die Beurteilung des Kausalzusammenhangs durch die Prüfarzt erfolgt und ist nicht überprüfbar ist. Der pU hat für diesen Endpunkt keine Effektmaße berechnet oder konkrete Aussagen zum Zusatznutzen abgeleitet.

Zusätzlich in die Nutzenbewertung eingeschlossene Endpunkte

Nebenwirkungen

Folgende relevante Endpunkte wurden der Fachinformation entnommen (Warnhinweise bzw. besonders hervorgehobene Risiken der genannten Substanz) [4].

- Diarrhoen
- Hautausschläge

Auch für die zusätzlich identifizierten Endpunkte zu spezifischen UEs ist zu beachten, dass die vom pU sowohl in Modul 4 als auch in den vorgelegten Auswertungen für die relevante Teilpopulation enthaltenen Daten für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar waren (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Kommentare zu Ergebnissen

Die Beschreibung der Ergebnisse der für die vorliegende Bewertung relevanten Endpunkte ist weitestgehend nachvollziehbar.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben stellt der pU als Effektschätzer das Hazard Ratio mit zugehörigem Konfidenzintervall (KI) dar. Aus den Auswertungen zur relevanten Teilpopulation geht hervor, dass es sich bei dem KI entgegen der Angaben in Modul 4, Tabelle 4-107 nicht um ein 95 %-KI sondern um ein 99,98 %-KI (α -Adjustierung im Rahmen der Interimsanalyse) handelt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde aus den verfügbaren Angaben ein 95 %-KI berechnet.

Für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen ergeben sich Diskrepanzen zwischen den Angaben in Modul 4 und den Studienunterlagen der Studie 58 hinsichtlich der Nachbeobachtung der unerwünschten Ereignisse. In Modul 4 beschreibt der pU, dass in die Ergebnisdarstellung der UEs diejenigen Ereignisse eingehen, die bis 60 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation (inklusive der Open-Label Medikation) erhoben wurden. Aus dem statistischen Analyseplan geht jedoch hervor, dass UEs bis zum Beginn der offenen Behandlung mit Vandetanib oder maximal bis einschließlich 60 Tage nach Beendigung der randomisierten Behandlung erhoben wurden. Diese Information wurde in der Nutzenbewertung ergänzt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU legt in Modul 4 des Dossiers zu allen relevanten Subgruppenmerkmalen p-Werte zum Interaktionstest, bezogen auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Endpunkte jedoch nur für den Endpunkt Schmerzprogression vor. Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.2 beschrieben, äußert sich der pU nicht dazu, weshalb er für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Subgruppenanalysen liefert.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Einschätzung der Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte sowie verwendete Messinstrumente erbrachten sowohl die Auswahl einiger vom pU präsentierter Endpunkte als auch zusätzliche Endpunkte für die Nutzenbewertung. Insgesamt werden folgende Endpunkte bei der Nutzenbewertung herangezogen:
 - Gesamtüberleben
 - Morbidität (Zeit bis zur Schmerzprogression)
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand des FACT-G)
 - Gesamtrate UEs
 - Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - SUEs
 - Therapieabbrüche wegen UEs
 - Spezifische UEs
 - Verlängerung der QTc-Zeit
 - Diarrhoen
 - Hautausschläge

Die Unsicherheiten hinsichtlich der Endpunkte zu UEs wurden in der Dossierbewertung berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.5).

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vandetanib herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vandetanib herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Die Angaben des pU zu weiteren Untersuchungen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.3) des Dossiers.

Der pU präsentiert als weitere Untersuchungen 2 einarmige Studien zu Vandetanib. Der pU gibt hierbei jedoch selbst an, dass diese Studien die gewählten Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2 des Dossiers) nicht erfüllen bzw. die gewählte Fragestellung (Abschnitt 4.2.1 des Dossiers) nicht beantworten. Der pU führt die Studien an, um die Evidenz zu Vandetanib unterstützend zu vervollständigen, zieht ihre Resultate jedoch nicht für die Bewertung des

medizinischen Nutzens oder die Quantifizierung des Zusatznutzens heran. Daher erübrigt sich eine Kommentierung der Ergebnisse.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik zur Ableitung dieser Kategorien ist in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschrieben [14].

Das Vorgehen des pU in Modul 4, Abschnitt 4.4.1 weicht von den Methoden des Instituts ab. Der pU beurteilt Studie 58 auf Basis des niedrigen Verzerrungspotenzials, der Evidenzstufe Ib und der Validität der Endpunkte als hoch aussagekräftig. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie auf Endpunktebene für den Endpunkt Schmerzprogression und für die Endpunkte zu Nebenwirkungen bewertet er als niedrig, während er die Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben und gesundheitsbezogene Lebensqualität als potenziell hoch verzerrt einstuft. Aus seiner Sicht ist die Studie geeignet, Belege für einen Zusatznutzen abzuleiten. Er beschreibt mit Verweis auf die entsprechende Richtlinie der europäischen Zulassungsbehörde EMA [15], dass er die darin formulierten Anforderungen für die Studie 58 als erfüllt ansieht.

Den Einschätzungen des pU hinsichtlich Evidenzstufe, der Validität der Endpunkte Gesamtüberleben und Schmerzprogression sowie der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für die Endpunkte Gesamtüberleben und gesundheitsbezogene Lebensqualität kann gefolgt werden. Hinsichtlich des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und der übrigen für die Bewertung relevanten Endpunkte kann dem pU nicht gefolgt werden. Insbesondere berücksichtigt der pU nicht die hohe Unsicherheit der vorgelegten Ergebnisse zu UEs (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.2).

Der Einschätzung, dass auf Basis der Studie 58 ein Beleg abgeleitet werden kann, wird nicht gefolgt. Er bezieht sich zwar auf die in den Richtlinien der EMA beschriebenen Anforderungen, diese werden jedoch für die Studie nicht als hinreichend erfüllt angesehen. Insbesondere die interne Konsistenz der Ergebnisse ist für die Studie 58 aufgrund der geringen Power nicht überprüfbar. Dazu wäre eine deutlich höhere Fallzahl notwendig gewesen. Auch die interne Validität der Ergebnisse der Studie wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung anders eingeschätzt als vom pU. Soll aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Nutzenbeleg abgeleitet werden, so ist an diese Studie und deren Ergebnisse die Anforderung einer außerordentlichen Güte zu stellen. Insgesamt werden diese Anforderungen für Studie 58 als

nicht erfüllt angesehen (vergleiche hierzu Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden des Instituts [14]).

Als Konsequenz für die Nutzenbewertung ergibt sich daraus, dass auf Basis der Studie 58 grundsätzlich maximal die Ableitung von Hinweisen auf z.B. einen Zusatznutzen möglich ist.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beansprucht für die Population der Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium einen erheblichen Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber BSC. Maßgeblich beruht der jeweils beanspruchte Zusatznutzen auf den statistisch signifikanten Ergebnissen zum PFS, ORR, Schmerzprogression und DCR in der Gesamtpopulation und der relevanten Teilpopulation sowie auf numerischen Vorteilen ohne statistische Signifikanz.

Aus den vorangehenden Abschnitten und Kommentaren zum Dossier (hauptsächlich Abschnitte 2.7.2.4.2, 2.7.2.4.3 und 2.7.2.9.4) ergeben sich Konsequenzen und Abweichungen in der Einschätzung des Zusatznutzens für die vorliegende Bewertung. Diese werden hier erneut aufgeführt, jedoch nicht erneut begründet. Der Berücksichtigung von PFS, DOR, DCR und ORR als patientenrelevante Endpunkte wurde nicht gefolgt. Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt Schmerzprogression im Gegensatz zum pU als hoch eingeschätzt. Die im Dossier vorgelegten Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen waren zum größten Teil nicht verwertbar. Das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte hatte der pU ebenfalls als niedrig bewertet. Die Beleglage wird in Abschnitt 2.4 präsentiert.

Die anhand dieser Konsequenzen erzielte detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vandetanib ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vandetanib eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Vandetanib herangezogen. Der pU stellt zwar unter dem Abschnitt weitere Untersuchungen die Ergebnisse aus 2 einarmigen Studien zu Vandetanib dar, leitet aber selbst keine Aussagen zum Zusatznutzen von Vandetanib ab.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die betreffenden Angaben des pU zur Verwendung von Surrogatendpunkten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.4) des Dossiers. Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zum biochemischen Ansprechen (CEA und CTN). Wie in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt, wird dieser Endpunkt als Surrogat identifiziert und findet in diesem Abschnitt näher Betrachtung.

Surrogatendpunkte werden im Rahmen der Nutzenbewertung in der Regel nur dann in Betracht gezogen, wenn sie zuvor anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen (z. B. Arzneimittel mit vergleichbarem Wirkmechanismus) validiert wurden. Ein Surrogatendpunkt kann dann als valide gelten, wenn der Effekt auf den zu ersetzenden patientenrelevanten Endpunkt durch den Effekt auf den Surrogatendpunkt in einem ausreichenden Ausmaß erklärt wird [16].

Der pU weist selbst darauf hin, dass für die Surrogatendpunkte zum biochemischen Ansprechen (CEA und CTN) bisher keine Validierung für die vorliegende Indikation und Intervention durchgeführt wurde und präsentiert demzufolge keine relevanten Validierungsstudien zu diesem Surrogatendpunkt. Demnach liegt anhand des vorgelegten Dossiers keine Evidenz vor, die die Validität des Surrogats biochemisches Ansprechen als Surrogatendpunkt für einen patientenrelevanten Endpunkt belegen würde. Diese Bewertung entspricht der Einschätzung des pU im Abschnitt 4.5.4 des Dossiers.

In Modul 4 (Abschnitte 4.2.1 und 4.2.5.2) stellt der pU dar, warum die Endpunkte PFS, DOR, DCR und ORR aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Der pU ordnet im Dossier Modul 4, Abschnitt 4.2.2 die 4 Endpunkte der Morbidität zu. So beschreibt er für das PFS positive Auswirkungen auf andere patientenrelevante Endpunkte. Hierzu gehören die Reduzierung tumorbedingter Symptome und damit eine geringere psychische Belastung des Patienten sowie die Verzögerung einer Verschlechterung der Lebensqualität. Auch für DOR, DCR und ORR werden positive Auswirkungen auf die Symptomatik beschrieben sowie der positive

Einfluss auf die Prognose. Der Schluss, dass die Endpunkte deshalb patientenrelevant seien, ist nicht gerechtfertigt. Die Endpunkte PFS, ORR, DCR und DOR wurden in Studie 58 ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erfasst und sind damit vom Patienten nicht direkt spürbar. Sowohl die Beurteilung, ob ein Progress eingetreten ist, als auch die Beurteilung der Response für die Endpunkte ORR, DCR bzw. DOR wurde in dieser Studie ausschließlich anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST, Version 1.0) vorgenommen. Darüber hinaus sind die Endpunkte, auf die PFS, ORR, DCR und DOR laut den Aussagen des pU Auswirkungen haben, selbst direkt messbar und wurden in Studie 58 teilweise auch direkt gemessen. So wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des Messinstruments FACT-G erfasst, die der pU auch im Dossier darstellt. Aussagen zur Schmerzsymptomatik können mittels des Endpunkts Schmerzprogression getroffen werden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Insgesamt ist die Begründung des pU zur Feststellung der Patientenrelevanz daher nicht nachvollziehbar. Die Endpunkte werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich als Surrogatendpunkte gewertet. Daher wurden die Begründungen im Dossier, inklusive aller vom pU zitierten Arbeiten, ebenfalls dahin gehend überprüft, ob es sich bei den Endpunkten PFS, ORR, DCR und DOR um valide Surrogate für patientenrelevante Endpunkte handelt.

Im Abschnitt 4.2.5.2, der Angaben zu den 4 Endpunkten enthält, wurden eine Vielzahl von Arbeiten geliefert (PFS [17-40], ORR [29,33,37,41-44], DCR [45-48] und DOR [49-54]), die aber keine adäquaten Validierungsstudien darstellen. Diese Arbeiten sind nicht geeignet, die Validität der Endpunkte als Surrogate für einen patientenrelevanten Endpunkt nachzuweisen [14].

Die genannten Surrogatendpunkte werden nicht in die Nutzenbewertung einbezogen.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Beschreibung der Erkrankung des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) ist hinreichend. Der pU beschreibt die Zielpopulation fach- und gebrauchsinformationskonform: indiziert für die Behandlung des aggressiven und symptomatischen MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung [55].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Für die Zielpopulation gibt es zurzeit keine effektive oder anerkannte Behandlungsoption.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Zur Bestimmung der Anzahl der Zielpopulation in der GKV geht der pU wie folgt vor (siehe Tabelle 15):

- a) Identifizierung der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms;
- b) Bestimmung des Anteils der Inzidenz des MTC innerhalb des Schilddrüsenkarzinoms;
- c) Abgrenzung des Anteils des aggressiven und symptomatischen MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung in Relation zu der Inzidenz des MTC;
- d) Angabe des Anteils der Zielpopulation in der GKV;
- e) Bestimmung der 1-Jahres-Sterberate;
- f) Annahme der Beziehung zwischen Prävalenz und Inzidenz.

Für Schritt a) zitiert der pU das Robert Koch-Institut 2012 [56]. Basierend darauf geht der pU von einer Untergrenze von 6100 neu an einem Schilddrüsenkarzinom Erkrankten per annum aus.

In Schritt b) – der Bestimmung des Anteils der Inzidenz des MTC – belegt der pU seine Angaben mit mehreren wissenschaftlichen Publikationen, u. a. Reiners et al. 2008 [57] und Schmid 2010 [58], und geht daraufhin von einer Spannweite von 3 % bis 10 % aus.

In Schritt c) gibt der pU zuerst an, dass der Anteil von T3 und T4 inzidenten Patienten (TNM-Klassifikation nach der UICC) im Zeitraum von 1988 bis 2006 im Tumorregister München 19,2 % betrug [59,60]. Hierbei beziehen sich T3 und T4 – unabhängig von der Stadieneinteilung – auf die Tumorgröße. Zwischen 1988 und 1997 betrug der Anteil der

Stadien III bis IV in 57 Behandlungszentren in Deutschland 53 % (1217 Patienten ausgewertet) [61]. Dieser Wert wird vom pU als Obergrenze angesehen, unter der auch Patienten ohne aggressive Erkrankung fallen könnten. Im Anschluss werden die Ergebnisse einer Delphi-Befragung beschrieben: „Die durch die befragten Experten geschätzten Anteile lagen zwischen 2 % und 80 % (Mittelwert 32,4 %, Median 25 %); [...]“ (S. 28, Modul 3A des Dossiers). Schlussendlich verwendet der pU eine Spanne von 17,5 % bis 32,5 % für weitere Berechnungen.

Für Schritt d) gibt der pU an, dass 86,2 % der Versicherten in Deutschland GKV-Versicherte seien. Diesen Anteil überträgt der pU auf die Zielpopulation in der GKV.

In Schritt e) zitiert der pU zur Bestimmung der 1-Jahres-Sterberate ausschließlich die Auswertung seiner Delphi-Befragung. Das sei laut dem pU darauf zurückzuführen, dass sich die Mortalitätsraten aus der wissenschaftlichen Literatur nicht explizit auf die Zielpopulation bezögen. Aus dieser Delphi-Befragung geht hervor: „[...] zwischen 12 und 72 Monaten durchschnittlich verbleibender Lebenserwartung für Patienten in der Zielpopulation; Mittelwert (36,7 Monate) und Median (36 Monate) [...]“ (S. 29f, Modul 3A des Dossiers). Somit stützt sich der pU auf die 36 Monate durchschnittliche Restlebenserwartung. Dadurch ergibt sich eine 1-Jahres-Sterberate von 20,6 %. Der pU gibt an, dass diese Daten mit Unsicherheit behaftet sind und verwendet für seine Berechnung eine Spanne von 10 % bis 30 %.

In Schritt f) verwendet der pU zum Schluss eine Formel, um die Prävalenz aufgrund der Inzidenz zu bestimmen. Hierbei liegt u. a. die Annahme zugrunde, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit zeitlich konstant verläuft.

Tabelle 15: Vorgehensweise des pU zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation

Zwischenschritte	Anteil bzw. Spannweite ^a
a) Identifizierung der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms	6100
b) Bestimmung des Anteils der Inzidenz des MTC innerhalb des Schilddrüsenkarzinoms	Min: 3 %; Max: 10 %
c) Abgrenzung des Anteils des aggressiven und symptomatischen MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung in Relation zur Inzidenz des MTC	Min: 17,5 %; Max: 32,5 %
d) Angabe des Anteils der Zielpopulation in der GKV	86,2 %
e) Bestimmung der 1-Jahres-Sterberate	Min: 10 %; Max: 30 %
f) Annahme der Beziehung zwischen Prävalenz und Inzidenz	$P_n = P_{n-1} + I - (P_{n-1} + I) \cdot \text{1-Jahres-Sterberate}$
Ergebnis	64–1544
a: Angaben des pU. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Max: Maximum; Min: Minimum; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bewertung des Instituts

Die Schritte a), b), d) und f) sind mit (Daten von) geringer Unsicherheit belegt, die in ihrer Größenordnung plausibel ist. Um die Unsicherheit der Schritte c) und e) abzubilden, gibt der pU jeweils eine Spanne an. Das gesamte Vorgehen lässt sich nachvollziehen. Die Angaben des pU zur Zielpopulation (64 bis 1544) sind zwar mit Unsicherheit behaftet, welche durch die Spanne abgebildet wird, wobei die untere Grenze als sehr konservativ erscheint. Die Spanne ist in ihrer Größenordnung jedoch plausibel.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU zitiert die Inzidenzfälle des Schilddrüsenkarzinoms 2007 (5250 Fälle) und die Projektion für 2012 (6100 Fälle) vom Robert Koch-Institut [56]. Auf dieser Basis rechnet der pU mit einem Anwachsen der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms um 170 Fälle per annum. Dies ist nachvollziehbar und plausibel.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Diese Dossierbewertung stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Vandetanib auf Basis der Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ ein (siehe Abschnitt 2.5.2).

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC definiert der G-BA wie folgt: „Als *best supportive care* wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (z. B. Bisphosphonate bei schmerzhaften Knochenmetastasen, externe Strahlentherapie)“ (S. 11, Modul 3A des Dossiers). Der pU interpretiert BSC wie folgt: „Chemotherapie zählt im Allgemeinen nicht zu den Standardmaßnahmen im Rahmen einer BSC“ (S. 22, Modul 3A des Dossiers). Dies ist plausibel.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind plausibel.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu Kosten von Vandetanib sind plausibel.

Der pU erläutert, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC „ist individuell stark unterschiedlich, da sie ganz auf die persönlichen Erfordernisse und Beschwerden der

Patienten ausgerichtet ist“ (S. 52, Modul 3A des Dossiers). Dementsprechend sind die Kosten von BSC sehr individuell. Der pU versucht, über eine Delphi-Befragung die Kosten von BSC abzuschätzen. Die ermittelten Kosten stellt der pU in der zusammenfassenden Tabelle 3-13 auf S. 53 im Modul 3A des Dossiers dar. So gibt der pU im zu bewertenden Dossier für die gesamten Kosten von BSC 11 554,43 € an. Im Dossier zu Vandetanib aus dem Jahr 2012 [47] wurden sie aber noch mit 6 241,77 € angegeben. Auf diesen Unterschied geht der pU nicht ein.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Für den RET-Test, der vor der Einnahme von Vandetanib durchzuführen ist, gibt der pU an, dass zumindest 80 % der Patienten im stationären Bereich diesen Test erhalten. Somit sind die Kosten des RET-Tests nur bei 20 % der Zielpopulation zu berücksichtigen. Eine Quelle fügt der pU allerdings nicht bei. Diese Angaben sind anhand der in Modul 3A verfügbaren Daten daher nicht nachvollziehbar.

Die Abrechnung des RET-Tests erfolgt laut pU analog der EGFR-Abrechnung: 2-fach EBM Ziffer 11320, 11321 und 11322 (S. 59, Modul 3A des Dossiers). Dagegen ist das Institut der Auffassung, dass der RET-Test bei 8 Exonen wie folgt abzurechnen ist: jeweils 8-fach EBM Ziffer 11321 (Amplifikation, 630 Punkte) und 11322 (Sequenzierung, 2825 Punkte). Bei 3,5363 Cent pro Punkt macht das zusammen 977,43 €

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für die Behandlung „Vandetanib + BSC“ gibt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 74 644,15 € an, davon entfallen auf BSC 8864,22 €. Die Verabreichung von BSC ohne Vandetanib als zweckmäßige Vergleichstherapie kostet dem pU zufolge 11 554,43 €

Aus Sicht des Instituts sind die Kosten von BSC, wie der pU korrekt erläutert, individuell sehr unterschiedlich.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass „mehr als 50 % der Patienten in der Zielgruppe behandelt werden“ könnten. Außerdem vermutet der pU, dass circa 12 %, so wie in der Zulassungsstudie, die Therapie mit Vandetanib abbrechen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Zielpopulation (64 bis 1544) sind mit Unsicherheit behaftet, welche durch die Spanne abgebildet wird, wobei die untere Grenze als sehr konservativ erscheint. Die Spanne ist in ihrer Größenordnung jedoch plausibel.

Die Abgaben des pU zu Vandetanib – ausgenommen des RET-Tests – sind plausibel. Die Kosten von BSC sind, wie der pU bereits erläutert, sehr individuell unterschiedlich.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2, und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU beschreibt den Wirkmechanismus von Vandetanib in nachvollziehbarer Weise. Er beschreibt weiterhin, dass keine weiteren Therapien in der relevanten Indikation zugelassen sind.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Der pU stellt neben dem für Deutschland gültigen Zulassungsstatus auch den internationalen Zulassungsstatus dar. Es lagen Zulassungen vor, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Als Konsequenz für die Nutzenbewertung ergab sich, dass für die Identifizierung von relevanten Studien zu Vandetanib eine bibliografische Recherche erforderlich war. Diese Literaturrecherche wurde vom pU durchgeführt.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan) umfassend. Es sind keine Mängel in der Darstellung der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier festzustellen.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Vandetanib ist indiziert für die Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Bei Patienten, deren Rearranged during Transfection-(RET)-Mutationsstatus nicht bekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden (siehe wichtige Informationen in den Abschnitten 4.4 und 5.1 [4]).

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusammenfassend ergibt sich aus den vorgelegten Daten kein Beleg für einen Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) zur Behandlung des aggressiven und symptomatischen MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Der pU führt eine Berechnung der GKV-Zielpopulation über 6 Schritte durch (vgl. Abschnitt 3.1.3). Die Schritte a), b), d) und f) sind mit (Daten von) geringer Unsicherheit belegt, die in ihrer Größenordnung plausibel ist. Dagegen räumt der pU selbst ein, dass die Schritte c) und e) mit hoher Unsicherheit behaftet sind. Für diese beiden Schritte gibt der pU jeweils eine Spanne an, um die Unsicherheit abzubilden.

Tabelle 16: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Vandetanib	64–1544 ^a	Die Angaben des pU zur Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet, welche durch die Spanne abgebildet wird, wobei die untere Grenze als sehr konservativ erscheint. Die Spanne ist in ihrer Größenordnung jedoch plausibel.
a: Angaben des pharmazeutischen Unternehmers GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Kommentar des Instituts
Vandetanib + BSC	Erwachsene Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	74 644,15 ^a	Die Abgaben zu Vandetanib – ausgenommen des RET-Tests – sind plausibel. Die Kosten von BSC sind in hohem Maße unsicher, da sie individuell unterschiedlich sind.
BSC	Erwachsene Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	11 554,43 ^a	

a: Angaben des pharmazeutischen Unternehmers
BSC: best supportive care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen.

„Vandetanib (Caprelsa®) soll gemäß Fach- und Gebrauchsinformation angewendet werden, d. h. mit der zugelassenen Dosierung, sowie unter Berücksichtigung aller Gegenanzeigen, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Neben- und Wechselwirkungen, wie sie in der Fachinformation dargestellt sind. Die Behandlung sollte durch einen Arzt veranlasst und überwacht werden, der mit der Behandlung des MTC und mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs sowie mit der Auswertung von Elektrokardiogrammen (EKG) Erfahrung hat.

Folgende Gegenanzeigen sind dabei zu berücksichtigen:

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.*
- *Kongenitales Long-QTc-Syndrom.*
- *Patienten mit einem QTc-Intervall von über 480 ms.*

- *Die gleichzeitige Anwendung von Vandetanib und den folgenden Arzneimitteln, die bekanntermaßen ebenfalls das QTc-Intervall verlängern und/oder Torsade de pointes induzieren können: Arsenhaltige Arzneimittel, Cisaprid, Erythromycin intravenös (i.v.), Toremifen, Mizolastin, Moxifloxacin, Antiarrhythmika der Klasse IA und III.*
- *Stillzeit.*

Daneben bestehen folgende besondere Warnhinweise:

- *QTc-Verlängerung und Torsade de pointes*
- *Posteriores reversible Enzephalopathie-Syndrom PRES (Reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom RPLS)*
- *Rearranged during transfection-(RET)-Status*
- *Hautreaktionen*
- *Diarrhö*
- *Hämorrhagie*
- *Herzinsuffizienz*
- *Hypertonie*
- *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*
- *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*
- *Erhöhungen der Alaninaminotransferase*
- *Interstitielle Lungenerkrankung*
- *CYP3A4-Induktoren*
- *CTN unter 500 pg/ml*

sowie Vorsichtsmaßnahmen:

- *Patientenpass*

Die Mitgliedsstaaten haben sicherzustellen, dass alle Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels umgesetzt werden.

Ärzten, die erwartungsgemäß Vandetanib anwenden und/oder verschreiben, muss Schulungsmaterial zur Verfügung gestellt werden. Das Schulungsmaterial soll folgendes enthalten:

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

AstraZeneca gewährleistet, dass ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem vorhanden ist, welches gemäß der Verpflichtungen, die sich aus dem Pharmakovigilanzplan ergeben, eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung des Medikaments und die permanente Kontrolle des Arzneimittels während der Vermarktung sicherstellt.

Alle Maßnahmen gemäß EU-Risk-Management-Plan (EU-RMP) zur Risikominimierung werden eingehalten. Darüber hinaus sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich“

6 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vandetanib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-09 [online]. 13.06.2012 [Zugriff: 31.05.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 134). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-09_Vandetanib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
2. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 21.02.2013 [Zugriff: 31.05.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-706/VerfO_2013-02-21.pdf.
4. European Medicines Agency. Caprelsa: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 28.02.2013 [Zugriff: 31.05.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002315/WC500123555.pdf.
5. European Medicines Agency. Caprelsa: European public assessment report [online]. 17.11.2011 [Zugriff: 31.05.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002315/WC500123603.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 31.05.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf.
7. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
8. Koller M, Neugebauer EA, Augustin M, Bussing A, Farin E, Klinkhammer-Schalke M et al. Die Erfassung von Lebensqualität in der Versorgungsforschung: konzeptuelle, methodische und strukturelle Voraussetzungen. *Gesundheitswesen* 2009; 71(12): 864-872.
9. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996; 32A(7): 1135-1141.
10. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer* 1984; 53(9): 2002-2007.

11. Cella DF, Tulskey DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993; 11(3): 570-579.
12. Mundipharma. Tramundin 50 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2012 [Zugriff: 13.05.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Pfizer. Valoron N: Fachinformation [online]. 02.2013 [Zugriff: 13.05.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 31.05.2013]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
15. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study [online]. 31.05.2001 [Zugriff: 31.05.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 11.01.2012]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
17. Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien: Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. [online]. 07.2008 [Zugriff: 31.05.2013]. URL: http://www.krebsgesellschaft.de/download/gutachten_2.pdf.
18. Amit O, Bushnell W, Dodd L, Roach N, Sargent D. Blinded independent central review of the progression-free survival endpoint. *Oncologist* 2010; 15(5): 492-495.
19. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie: Diskussionspapier AWMF und DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 17.11.2010 [Zugriff: 31.05.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3001/AWMF%20und%20DGHO.pdf>.
20. Bast RC, Thigpen JT, Arbuck SG, Basen-Engquist K, Burke LB, Freedman R et al. Clinical trial endpoints in ovarian cancer: report of an FDA/ASCO/AACR public workshop. *Gynecol Oncol* 2007; 107(2): 173-176.
21. Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(23): 1642-1649.
22. Bundesverfassungsgericht. Leitsatz zum Beschluss des Ersten Senats vom 6. Dezember 2005: 1 BvR 347/98 [online]. 06.12.2005 [Zugriff: 31.05.2013]. URL: http://www.bverfg.de/entscheidungen/rs20051206_1bvr034798.html.

23. Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, Michiels S, Sargent DJ, Miller LL et al. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33): 5218-5224.
24. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374(9699): 1432-1440.
25. Di Leo A, Bleiberg H, Buyse M. Overall survival is not a realistic end point for clinical trials of new drugs in advanced solid tumors: a critical assessment based on recently reported phase III trials in colorectal and breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(10): 2045-2047.
26. Ehninger G, Folprecht G, Arnold A. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 [online]. 26.11.2010 [Zugriff: 31.05.2013]. URL: http://www.dgho.de/informationen/grundlegende-dokumente/gesundheitspolitische-papiere/101126_Diskussionspapier_DGHO_29.11.2010_final.pdf.
27. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CHMP/EWP/205/95 REV. 3): methodological considerations for using progression-free survival (PFS) as primary endpoint in confirmatory trials for registration [online]. 24.01.2008 [Zugriff: 31.05.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017749.pdf.
28. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. 13.12.2012 [Zugriff: 31.05.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
29. Food and Drug Administration. Guidance for industry: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics [online]. 05.2007 [Zugriff: 31.05.2013]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf>.
30. Gastineau T. FDA guidance document focuses on cancer trial endpoints. *Appl Clin Trials* 2006; 15(5 Suppl May): 20-21.
31. Haerting J, Victor A, Hauschke D. Kommentar zum IQWiG-Bericht A10-05 "Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie" (Version 1.0, Stand: 31.01.2011) [online]. 28.04.2011 [Zugriff: 31.05.2013]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/stell_iqwig_28april2011.pdf.
32. Häuser W. Pharmakotherapie in der Psychoonkologie. *Onkologische Welt* 2010; 1(1): 32-36.

33. Health Canada. The use of progression-free survival as the efficacy endpoint for approval of targeted and chemotherapeutic agents for advanced cancer: issues analysis summary [online]. 08.2007 [Zugriff: 31.05.2013]. URL: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/sacot_ias_ccs_req_2007-08-eng.pdf.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brustkrebs mit Metastasen: wie Frauen auch mit einer schweren Erkrankung leben können [online]. 01.03.2012 [Zugriff: 31.05.2013]. URL: https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen/brustkrebs_mit_metastasen_wie_frauen_auch_mit_einer_schweren_erkrankung_leben_koennen.2458.html.
35. Mayfield E. Progression-free survival: patient benefit or lower standard? NCI Cancer Bulletin 2008; 5(10): 8-9.
36. McCain JA Jr. The ongoing evolution of endpoints in oncology. Manag Care 2010; 19(5 Suppl 1): 1-11.
37. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000; 92(3): 205-216.
38. Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Vfa-Beitrag zur G-BA Diskussionsrunde "Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel" [online]. [Zugriff: 31.05.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3007/VfA.pdf>.
39. Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Vfa-Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien: Zusammenfassung [online]. 09.2012 [Zugriff: 31.05.2013]. URL: <http://www.vfa.de/download/pos-endpunkte-bei-onkologischen-therapien.pdf>.
40. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. Health Qual Life Outcomes 2011; 9: 46.
41. AstraZeneca. An international, phase III, randomized, double-blinded, placebo-controlled, multi-center study to assess the efficacy of ZD6474 versus placebo in subjects with unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: study D4200C00058; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.
42. Dy GK, Krook JE, Green EM, Sargent DJ, Delaunoy T, Morton RF et al. Impact of complete response to chemotherapy on overall survival in advanced colorectal cancer: results from Intergroup N9741. J Clin Oncol 2007; 25(23): 3469-3474.
43. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist 2008; 13(Suppl 2): 19-21.
44. Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. Ann Oncol 2008; 20(3): 460-464.

45. Asahina H, Oizumi S, Inoue A, Kinoshita I, Ishida T, Fujita Y et al. Phase II study of gefitinib readministration in patients with advanced non-small cell lung cancer and previous response to gefitinib. *Oncology* 2011; 79(5-6): 423-429.
46. Ciliberto D, Botta C, Correale P, Rossi M, Caraglia M, Tassone P et al. Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 2012; 49(3): 593-603.
47. AstraZeneca. Vandetanib (Caprelsa): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; medulläres Schilddrüsenkarzinom; Modul 3A; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 14.03.2012 [Zugriff: 06.05.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-115/2012-03-14_Modul3A_Vandetanib.pdf.
48. Tsao AS, Liu S, Lee JJ, Alden C, Blumenschein G, Herbst R et al. Clinical outcomes and biomarker profiles of elderly pretreated NSCLC patients from the BATTLE trial. *J Thorac Oncol* 2012; 7(11): 1645-1652.
49. Barnes J, Jacobsen E, Feng Y, Freedman A, Hochberg E, Lacasce A et al. Everolimus in combination with rituximab induces complete responses in heavily pretreated diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2012; 98(4): 615-619.
50. Jiménez B, Trigo JM, Pajares BI, Sáez MI, Quero C, Navarro V et al. Efficacy and safety of weekly paclitaxel combined with cetuximab in the treatment of pretreated recurrent/metastatic head and neck cancer patients. *Oral Oncol* 2012; 49(2): 182-185.
51. Savvides P, Nagaiah G, Lavertu PN, Fu P, Wright JJ, Chapman R et al. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2012; 23(5): 600-604.
52. Sheikh N, Chambers CR. Efficacy vs. effectiveness: erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *J Oncol Pharm Pract* 22.11.2012 [Epub ahead of print].
53. Siegel DS, Martin T, Wang M, Vij R, Jakubowiak AJ, Lonial S et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2012; 120(14): 2817-2825.
54. Van Damme V, Govaerts E, Nackaerts K, Doods C, Wauters I, Vansteenkiste J. Clinical factors predictive of long-term survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012; 79(1): 73-76.
55. AstraZeneca. Caprelsa 100 mg/300 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2012 [Zugriff: 06.05.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
56. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Baras N, Barnes B et al. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: Robert Koch-Institut; 2012. URL: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?__blob=publicationFile.

57. Reiners C, Dietlein M, Luster M. Struma maligna: Schilddrüsenkarzinome. Dtsch Med Wochenschr 2008; 133(43): 2215-2228.
58. Schmid KW. Pathogenese, Klassifikation und Histologie von Schilddrüsenkarzinomen. Der Onkologe 2010; 16(7): 644-656.
59. Assmann G, Perren A, Schubert-Fritsche G, Engel J, Nathrath W. Maligne Tumoren der Schilddrüse: Epidemiologie. In: Göke B, Fürst H, Reincke M, Auernhammer CJ (Ed). Endokrine Tumoren: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt; 2008. S. 1-5.
60. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C73: Schilddrüsenkarzinom Krankheitsbild [online]. 19.03.2008 [Zugriff: 31.05.2013]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C73_02_20080319_krank.pdf.
61. Raue F. German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry. Langenbecks Arch Surg 1998; 383(5): 334-336.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Quadbeck, Beate	nein	nein / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die vorliegende Bewertung wurden die für die Erstbewertung des Wirkstoffs (Dossierbewertung A12-09) erhaltenen schriftlichen Informationen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen herangezogen. Die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen sind in Anhang A der Dossierbewertung A12-09 dargestellt.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁴, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

⁴ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁴, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?