



IQWiG-Berichte – Nr. 1261

**Vandetanib
(medulläres
Schilddrüsenkarzinom) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)**

Dossierbewertung

Auftrag: A21-127
Version: 1.0
Stand: 17.12.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Vandetanib (medulläres Schilddrüsenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.10.2021

Interne Auftragsnummer

A21-127

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg

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.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Helmut Hörn
- Nadia Abu Rajab
- Christiane Balg
- Matthias Maiworm
- Katrin Nink
- Annika Orland
- Sabine Ostlender
- Ulrike Seay

Schlagwörter

Vandetanib, Schilddrüsentumoren, Nutzenbewertung

Keywords

Vandetanib, Thyroid Neoplasms, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
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	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	7
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	8
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	8
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	8
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	8
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	8
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	12
3.2.1 Behandlungsdauer	12
3.2.2 Verbrauch	12
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	12
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	13
3.2.6 Versorgungsanteile	13
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	14
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	14

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	15
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	16
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	17
5	Literatur	22
Anhang A	Suchstrategien.....	24
Anhang B	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vandetanib	4
Tabelle 3: Vandetanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vandetanib	6
Tabelle 5: Vandetanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	8
Tabelle 7: Vandetanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	14
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	15
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	Best supportive Care
EMA	European Medicines Agency (Europäischen Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MTC	medulläres Schilddrüsenkarzinom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RET	Rearranged During Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vandetanib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2021 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.03.2013 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 05.09.2013 eine Befristung des Beschlusses bis zum 05.09.2016 aus, die bis zum 01.10.2021 verlängert wurde [1]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Vandetanib erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Vandetanib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Befristung erfolgte, da der pU mit der Zulassung verpflichtet wurde, der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) weitere umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vandetanib zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können. Bezüglich der zu erbringenden Nachweise hat die EMA unter anderem gefordert, dass Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten von Studien, unter anderem einer Studie zum Rearranged-During-Transfection(RET)-Mutationsstatus bei Patientinnen und Patienten mit sporadischem medullärem Schilddrüsenkarzinom, vorgelegt werden. Der pU hat hierzu die Daten der nicht kontrollierten Studie D4200C00104 vorgelegt [1].

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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen 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 gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

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 der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU 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 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 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 2.5	<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
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [2]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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 Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vandetanib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2021 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 05.09.2013 eine Befristung des Beschlusses bis zum 05.09.2016 aus, die bis zum 01.10.2021 verlängert wurde.

Die Befristung erfolgte, da der pU mit der Zulassung verpflichtet wurde, der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) weitere umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vandetanib zur Prüfung vorzulegen, unter anderem Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten von Studien, unter anderem einer Studie zum Rearranged-During-Transfection(RET)-Mutationsstatus bei Patientinnen und Patienten mit sporadischem medullärem Schilddrüsenkarzinom. Der pU hat hierzu die Daten der nicht kontrollierten Studie D4200C00104 vorgelegt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib im Vergleich mit Cabozantinib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vandetanib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung eines aggressiven und symptomatischen MTC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.	Cabozantinib
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom	

Nach der Zulassung im Jahre 2012 für Erwachsene wurde Vandetanib zuletzt 2013 einer frühen Nutzenbewertung im Vergleich zu Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie unterzogen und der Beschluss des G-BA befristet. Für die Bewertung nach Ablauf der Befristung hat der G-BA in Abweichung zum Beschluss aus 2013 Cabozantinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Der pU benennt Cabozantinib als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum direkten Vergleich von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cabozantinib).

Zur Erfüllung der Befristungsaufgaben des G-BA legt der pU ergänzend die nicht kontrollierte Studie D4200C00104 mit Vandetanib vor. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC mit RET-positivem oder RET-negativem Mutationsstatus eingeschlossen. Der pU legt Ergebnisse getrennt für Patientinnen und Patienten mit RET-positivem oder RET-negativem Status vor. Die Studie D4200C00104 ist nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib im Vergleich zu Cabozantinib geeignet. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Ergebnisse

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cabozantinib) vor. Daraus ergibt sich kein Zusatznutzen von Vandetanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Cabozantinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Vandetanib.

Tabelle 3: Vandetanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung eines aggressiven und symptomatischen MTC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.	Cabozantinib	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib im Vergleich mit Cabozantinib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vandetanib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung eines aggressiven und symptomatischen MTC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.	Cabozantinib
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom	

Nach der Zulassung im Jahre 2012 für Erwachsene wurde Vandetanib zuletzt 2013 einer frühen Nutzenbewertung im Vergleich zu Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie [4,5] unterzogen und der Beschluss des G-BA befristet [1]. Für die Bewertung nach Ablauf der Befristung hat der G-BA in Abweichung zum Beschluss aus 2013 [1] Cabozantinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Der pU benennt Cabozantinib als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Vandetanib (Stand zum 09.08.2021)
- bibliografische Recherche zu Vandetanib (letzte Suche am 17.08.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Vandetanib (letzte Suche am 17.08.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Vandetanib (letzte Suche am 21.10.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum direkten Vergleich von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cabozantinib).

Einen indirekten Vergleich strebt der pU nicht an, und er führt auch keine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen durch. Zur Erfüllung der Befristungsaufgaben des G-BA legt er jedoch ergänzend die nicht kontrollierte Studie D4200C00104 [6] mit Vandetanib vor. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC eingeschlossen. Der pU legt Ergebnisse getrennt für Patientinnen und Patienten mit RET-positivem (N = 64) oder RET-negativem Mutationsstatus (N = 27) für die Endpunkte zur Mortalität und zu Nebenwirkungen vor. Die Studie D4200C00104 ist nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib im Vergleich zu Cabozantinib geeignet. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cabozantinib) vor. Daraus ergibt sich kein Zusatznutzen von Vandetanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Cabozantinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Vandetanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung eines aggressiven und symptomatischen MTC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.	Cabozantinib	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung des MTC nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Vandetanib [7]. Demnach ist Vandetanib im vorliegenden relevanten Anwendungsgebiet indiziert zur Behandlung eines aggressiven und symptomatischen MTC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet kurative Behandlungsmaßnahmen und lokale Behandlungsoptionen nicht mehr in Betracht kommen und eine systemische Therapie angezeigt ist.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an einer krankheitsspezifischen medikamentösen Behandlungsoption, die unter anderem den langfristigen Erhalt einer akzeptablen Lebensqualität der betroffenen Patientinnen und Patienten generiert.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 6 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Patientenzahl)
1	prognostizierte Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms für das Jahr 2020 (ICD-10-Code C73)	–	8800
2	Patientinnen und Patienten mit MTC	3 %–5 %	264–440
3	Patientinnen und Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC, in einem nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	17,5 %–32,5 %	46–143
4	prävalente Patientinnen und Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC, in einem nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	–	107–1287
5	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	88,1 %	95–1135

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Version, Deutsche Modifikation; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Prognostizierte Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms für das Jahr 2020

Als Ausgangsbasis zieht der pU Angaben zur Prognose der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms für das Jahr 2020 aus dem Bericht „Krebs in Deutschland 2015 / 2016“ des Robert Koch-Instituts (RKI) heran [8]. Demnach wird für das Jahr 2020 unter Berücksichtigung des Diagnosecodes C73 (Bösartige Neubildung der Schilddrüse) der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) eine Inzidenz von 8800 Schilddrüsenkarzinomen prognostiziert.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit MTC

Der pU greift in diesem Herleitungsschritt auf die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Cabozantinib im Anwendungsgebiet MTC aus dem Jahr 2014 zurück [9]. Darin wurden Anteilswerte in Höhe von 3 % bis 5 % für das MTC an allen Schilddrüsenkarzinomen berichtet. Übertragen auf die prognostizierte Inzidenz aus Schritt 1 ergibt sich eine Anzahl von 264 bis 440 Patientinnen und Patienten mit MTC.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC, in einem nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Zur Ermittlung des Anteilswert für ein „aggressives und symptomatisches MTC in einem nicht resektablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium“ legt der pU die von ihm in dem damaligen Dossier zur Nutzenbewertung von Vandetanib aus dem Jahr 2013 beauftragte Auswertung eines Delphi-Panels zugrunde [10]. Das Delphi-Panel wurde mit 9 Expertinnen und Experten auf dem Gebiet der Behandlung des MTC im Jahr 2012 durchgeführt. Auf Basis der Antworten der Experten wurde ermittelt, bei wie vielen Patientinnen und Patienten ein aggressives und symptomatisches MTC in einem nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium vorliegt. Der pU gibt an, dass die durch die Expertinnen und Experten geschätzten Anteile zwischen 2 % bis 80 % (Mittelwert: 32,4 %; Median: 25 %) liegen. Schlussendlich legt der pU eine Spanne von 17,5 % bis 32,5 % für den relevanten Anteilswert in diesem Schritt zugrunde. Übertragen auf Schritt 2 ergibt sich eine Anzahl von 46 bis 143 Patientinnen und Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC, die sich einem nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden.

Schritt 4: prävalente Patientinnen und Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC, in einem nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Für die Schätzung des gesamten Umfangs der Zielpopulation bestimmt der pU in diesem Schritt die Zahl der prävalenten Fälle. Da laut pU für Deutschland keine Daten zur Prävalenz des MTC vorliegen, greift er auf den methodischen Ansatz seines ersten Dossiers zu Vandetanib aus dem Jahr 2013 [10] zurück. Demnach verwendet der pU die Formel $P_{n+1} = P_n + I - (P_n + I) * 1\text{-Jahres-Sterberate}$. Dabei steht P_n für die Prävalenz nach n Jahren und I für die Inzidenz und es wird eine konstante Sterberate sowie konstante Inzidenz angenommen. Für das 1. Jahr wird die Inzidenz mit der Prävalenz gleichgesetzt.

Analog zum Vorgehen des damaligen Dossiers von Vandetanib zum MTC [10], legt der pU eine 1-Jahres-Sterberate von 10,0 % bis 30,0 % zugrunde. Diese Spanne der 1-Jahres-Sterberate basiert auf der gleichen Delphi-Umfrage aus Schritt 3), aus der hervorging, dass die Patientinnen und Patienten mit aggressivem und symptomatischem Tumor eine verbleibende mediane Lebenserwartung von 36 Monaten vorweisen, aus der sich eine 1-Jahres-Sterberate von 20,6 % ergibt. Da dieser Wert laut pU mit Unsicherheit behaftet ist, verwendet er die Spanne von 10,0 % bis 30,0 %. Darauf basierend extrapoliert er die Anzahl der prävalenten Patientinnen und Patienten anhand der Formel über einen Zeitraum bis zur Stabilisierung der Ober- und Untergrenze der Prävalenzen und berechnet so eine Gesamtzahl von 107 bis 1287 Patientinnen und Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC, in einem nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,1 % ermittelt der pU eine Anzahl von 95 bis 1135 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Insbesondere folgende Herleitungsschritte sind mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe werden im Folgenden näher erläutert:

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC, in einem nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Die Angaben zu diesem Anteilswert beruhen auf einer Delphi-Befragung und befanden sich ursprünglich innerhalb einer Spanne von 2 % bis 80 %. Die hohe Streuung dieser Angaben drückt die Unsicherheit für diesen Anteilswert aus. Dies diskutiert der pU ebenfalls und führt verschiedene Gründe an. Laut pU tritt er dieser Problematik unter anderem mit einer Sensitivitätsanalyse entgegen und setzt eine Spanne von 17,5 % bis 32,5 % an. Es kann dennoch von einer Restunsicherheit hinsichtlich dieses Anteilswertes ausgegangen werden.

Die Höhe dieses Anteilswertes muss auch im Vergleich zu den bisher angesetzten Anteilswerten im vorangegangenen Verfahren zu Cabozantinib [11] mit einer ähnlichen Indikation gesehen werden. Cabozantinib ist für die Behandlung des MTC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung indiziert [12]. Der Anteilswert für eine progrediente, nicht resektable, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung bei Patientinnen und Patienten mit MTC wurde mithilfe von 2 Herleitungsschritten auf ca. 11,7 % bis 23,5 % geschätzt (siehe Anteilswerte der Schritte 3 und 4 in Tabelle 1 [13]: $53 \% \cdot 22 \%$ bzw. $56 \% \cdot 42 \%$).

Für einen Vergleich dieses Anteilswerts in Höhe von 11,7 % bis 23,5 % mit dem angesetzten Anteilswert für Vandetanib (17,5 % bis 32,5 %) ist zu beachten, dass eine progrediente

Erkrankung des Anwendungsgebietes von Cabozantinib nicht gleichzusetzen ist mit einer aggressiven und symptomatischen Erkrankung des vorliegenden Anwendungsgebiets. Denn die Fachinformation von Vandetanib weist darauf hin, dass „die Behandlung mit Vandetanib auf die Patientinnen und Patienten mit einem wirklichen Bedarf für eine Therapie, d. h. mit einem symptomatisch-aggressiven Verlauf der Erkrankung, zu beschränken sei. Eine symptomatische Erkrankung oder eine progressive Erkrankung allein ist nicht ausreichend für die Notwendigkeit einer Behandlung mit Vandetanib“ [7]. Folglich wäre für den Anteilswert einer aggressiven und symptomatischen Erkrankung ein niedrigerer Anteilswert als für eine progrediente Erkrankung zu erwarten. Bei Vergleich der beiden Anteilswerten von Vandetanib und Cabozantinib ist jedoch ein höherer Anteilswert für Vandetanib ermittelt worden.

Dies ist insgesamt den unterschiedlichen herangezogenen Quellen und methodischen Vorgehen zur Ermittlung dieses Anteilswertes geschuldet, was letztlich zu einer Unsicherheit der angesetzten Spanne führt.

Zu Schritt 4: prävalente Patientinnen und Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC, in einem nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Die im Berechnungsschritt 4 angesetzte Sterberate beeinflusst wesentlich das Gesamtergebnis zum Umfang der Zielpopulation. Die vom pU angesetzte Sterberate basierend auf dem Vorgängerdossier von Vandetanib (2013) [10] beruht auf den Angaben zu Expertenschätzungen einer Delphi-Umfrage aus dem Jahr 2012. Es ist unklar, inwieweit eine Übertragbarkeit in dem heutigen Versorgungskontext Gültigkeit hat. Für die Herleitung dieser Raten sollten möglichst aktuellere und präzisere Angaben herangezogen werden.

Zusammenfassende Bewertung

Insgesamt ist die vom pU ausgewiesene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.

Bei einem Vergleich mit der ausgewiesenen Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation von Cabozantinib in einem ähnlichen Anwendungsgebiet – die trotz Unsicherheiten in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung bewertet wurden [13] – ist in der Folge eine niedrigere Anzahl in der Zielpopulation von Vandetanib zu erwarten.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU legt die Angaben des RKI zur Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms für das Jahr 2015 sowie die prognostizierte Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms für das Jahr 2020 zugrunde und berechnet darauf basierend eine Zunahme von 332 Neuerkrankungen pro Jahr. Basierend auf diesen 332 Neuerkrankungen pro Jahr legt der pU das methodische Vorgehen wie in Abschnitt 3.1.3 beschrieben zugrunde und gibt an, dass es 2 bis 5 zusätzlichen Neuerkrankungen für die Zielpopulation von Vandetanib pro Jahr gibt. Für das Jahr 2020 ergibt sich unter Berücksichtigung dieser zusätzlichen Neuerkrankungen eine Inzidenz von 56 bis 168 Patientinnen und Patienten, was laut pU einer Prävalenz von 107 bis 1287 entspricht. Für

das Jahr 2025 berechnet der pU basierend auf diesen Angaben eine Anzahl von 127 bis 1379 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Cabozantinib

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Vandetanib und Cabozantinib entsprechen den Fachinformationen [7,12].

Da in den Fachinformationen [7,12] keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt an, dass 1-mal täglich 300 mg Vandetanib verabreicht werden [7]. Diese Angabe des pU ist plausibel.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Cabozantinib entsprechen der Fachinformation [12].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Vandetanib und Cabozantinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2021 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt für Vandetanib und Cabozantinib keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Damit werden für Vandetanib die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie zum Beispiel die Überwachung der Alaninaminotransferase [7], vernachlässigt. Für Cabozantinib bleiben Kosten, wie zum Beispiel die regelmäßige Untersuchung auf Proteinurie, unberücksichtigt [12].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Vandetanib Jahrestherapiekosten in Höhe von 54 609,23 € pro Patientin bzw. pro Patient. Sie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese sind plausibel. Allerdings bleiben Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unberücksichtigt.

Der pU ermittelt für Cabozantinib Jahrestherapiekosten in Höhe von 70 025,64 € pro Patientin bzw. pro Patient. Sie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese sind plausibel. Allerdings bleiben Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unberücksichtigt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Laut pU ist eine belastbare Schätzung des Versorgungsanteils von Vandetanib nicht möglich. Er macht Angaben zu Patientenpräferenzen, Kontraindikationen und liefert quantitative Angaben zu Therapieabbrüchen, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen auftraten.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Vandetanib ist indiziert für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen MTC bei Patientinnen und Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

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

Bei Patientinnen und Patienten, deren RET-Mutationsstatus nicht bekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf erwachsene Patientinnen und Patienten.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Vandetanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung eines aggressiven und symptomatischen MTC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.	Cabozantinib	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Vandetanib	Behandlung eines aggressivem und symptomatischem MTC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	95–1135	Insgesamt ist die vom pU ausgewiesene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Bei einem Vergleich mit der ausgewiesenen Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation von Cabozantinib in einem ähnlichen Anwendungsgebiet – die trotz Unsicherheiten in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung bewertet wurden [13] – ist in der Folge eine niedrigere Anzahl in der Zielpopulation von Vandetanib zu erwarten.
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Vandetanib	Behandlung eines aggressivem und symptomatischem MTC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	54 609,23	0	0	54 609,23	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Cabozantinib		70 025,64	0	0	70 025,64	
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Caprelsa® sind in der Fach- und Gebrauchsinformation dargelegt. Die folgenden Angaben geben überwiegend die qualitätsgesicherte Anwendung bei erwachsenen Patienten wieder.

Dosierung und Art der Anwendung

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.

Pro Verschreibung ist nur eine Abgabe erlaubt. Für jede weitere Abgabe ist eine neue Verschreibung erforderlich.

Falls eine Dosis ausgelassen wird, sollte sie eingenommen werden, sobald der Patient dies bemerkt. Wenn der Zeitraum bis zur nächsten regulären Dosis weniger als 12 Stunden beträgt, sollte der Patient die ausgelassene Dosis nicht einnehmen. Patienten sollten keine doppelte Dosis (zwei Dosen zur selben Zeit) einnehmen, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Patienten, die mit Vandetanib behandelt werden, muss der Patientenpass ausgehändigt werden, und sie müssen über die Risiken von Vandetanib informiert werden (siehe auch Packungsbeilage).

Dosierung bei erwachsenen Patienten mit MTC

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 300 mg, eingenommen unabhängig von den Mahlzeiten zu ungefähr derselben Tageszeit.

Dosisanpassungen bei erwachsenen Patienten mit MTC

Das QTc-Intervall sollte vor Behandlungsbeginn sorgfältig ausgewertet werden. Im Falle einer Toxizität des Grades 3 oder höher nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) oder einer Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG soll die Gabe von Vandetanib zumindest zeitweilig ausgesetzt werden und in einer reduzierten Dosierung wieder aufgenommen werden, wenn keine Toxizität mehr vorliegt oder sich bis zum CTCAE-Grad 1 verbessert hat (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die tägliche 300-mg-Dosis kann auf 200 mg (zwei 100-mg-Tabletten) und danach bei Bedarf auf 100 mg reduziert werden. Der Patient muss entsprechend überwacht werden. Bedingt durch die 19-tägige Halbwertszeit können Nebenwirkungen einschließlich einer Verlängerung des QTc-Intervalls möglicherweise nicht schnell überwunden werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Es liegen nur begrenzte Daten mit Vandetanib bei Patienten älter als 75 Jahre mit MTC vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion bei erwachsenen Patienten mit MTC

Eine pharmakokinetische Studie mit Probanden mit leichter, mittelschwerer und schwerer Niereninsuffizienz zeigt, dass die Vandetanib-Exposition nach einer Einzeldosis bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≥ 30 bis < 50 ml/min) und schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) bei Behandlungsbeginn bis zu 1,5-, 1,6- bzw. 2-fach erhöht ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

- Klinische Daten lassen vermuten, dass keine Änderung der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich ist. Mit 300 mg liegen für Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz begrenzte Daten vor: bei 5 von 6 Patienten musste die Dosierung auf 200 mg erniedrigt werden.*
- Die Anfangsdosis könnte bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz auf 200 mg reduziert werden; Sicherheit und Wirksamkeit mit 200 mg sind allerdings nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).*
- Vandetanib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz empfohlen, da Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nur begrenzt vorliegen und Sicherheit und Wirksamkeit bisher nicht nachgewiesen wurden.*

Eingeschränkte Leberfunktion

Vandetanib wird nicht für die Anwendung bei erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen mit Leberfunktionsstörungen empfohlen (Serum-Bilirubin höher als das 1,5-Fache des oberen Referenzwerts [Upper Limit of Reference Range, ULRR]; dieses Kriterium trifft nicht zu auf Patienten mit Meulengracht-Krankheit und Alaninaminotransferase [ALT], Asparataminotransferase [AST] oder alkalische Phosphatase [AP] höher als das 2,5-Fache des ULRR oder höher als das 5-Fache des ULRR, wenn dies durch den Arzt mit Lebermetastasen in Verbindung gebracht wird), da nur begrenzte Daten von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vorliegen und die Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen wurden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Pharmakokinetische Daten von Probanden lassen vermuten, dass keine Änderung der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Für Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken haben, können die Vandetanib-Tabletten in einem halben Glas mit kohlenstofffreiem Wasser dispergiert werden. Es dürfen keine anderen Flüssigkeiten verwendet werden. Die Tablette wird unzerdrückt in das Wasser gegeben und so lange gerührt, bis die Tablette vollständig dispergiert ist (ca. 10 Minuten). Die entstandene Dispersion sollte sofort getrunken werden. Reste im Glas werden ggf. erneut mit einem halben Glas Wasser gemischt und getrunken. Die Flüssigkeit kann auch über Nasen-Magen-Sonden oder Magensonden gegeben werden.

Gegenanzeigen

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten 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: Arsenhaltige Arzneimittel, Cisaprid, Erythromycin intravenös (i.v.), Toremifen, Mizolastin, Moxifloxacin, Antiarrhythmika der Klasse IA und III (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).*
- *Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).*

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Im Hinblick auf die assoziierten Risiken ist es wichtig, die Behandlung mit Vandetanib auf Patienten mit einem wirklichen Bedarf für eine Therapie, d. h. mit einem symptomatisch-aggressiven Verlauf der Erkrankung, zu beschränken. Eine symptomatische Erkrankung oder eine progressive Erkrankung allein ist nicht ausreichend für die Notwendigkeit einer Behandlung mit Vandetanib. Die Änderungsrate in Biomarkerspiegeln wie die des CTN und/oder des CEA sowie die Änderungsrate des Tumolvolumens während des beobachtenden Abwartens kann nicht nur dazu beitragen, Patienten mit einem Bedarf für die Therapie, sondern auch den optimalen Zeitpunkt für den Beginn der Behandlung mit Vandetanib zu erkennen.

Es bestehen folgende besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:

- *QTc-Verlängerung und Torsade de pointes*
- *Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, PRES (Reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom RPLS)*
- *Rearranged during transfection-(RET)-Status*
- *Hautreaktionen*
- *Diarrhö*

- *Hämorrhagie*
- *Herzinsuffizienz*
- *Hypertonie*
- *Aneurysmen und Arteriendissektionen*
- *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*
- *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*
- *Erhöhungen der Alaninaminotransferase*
- *Interstitielle Lungenerkrankung*
- *CYP3A4-Induktoren*
- *CTN unter 500 pg/ml*

Patientenpass

Alle Ärzte, die Vandetanib verschreiben, müssen mit der Arzt-Information und den Behandlungsrichtlinien vertraut sein. Der verschreibende Arzt muss die Risiken der Vandetanib-Therapie mit dem Patienten besprechen. Mit jeder Verschreibung wird dem Patienten der Patientenpass ausgehändigt.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Bevor Vandetanib in einem Mitgliedsland in den Verkehr gebracht wird, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) die Zustimmung der zuständigen nationalen Behörde zu den Inhalten und dem Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, Distributionsmodalitäten oder jeglicher weiterer Aspekte des Programms, einholen.

Der MAH soll sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsland, in dem Vandetanib in den Verkehr gebracht wird, alle Ärzte und Patienten (bzw. deren Eltern oder Pflegekräfte), die erwartungsgemäß Vandetanib verschreiben, verabreichen oder einnehmen, Zugang zu den Schulungsmaterialien haben oder ihnen diese Mappe zur Verfügung gestellt wird, die Folgendes beinhaltet:

Ärzte

- *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)*
- *Schulungsmaterial, einschließlich*
 - o *Hinweisen über Risiken, die bei einer Therapie mit Vandetanib auftreten können.*
 - *QTc-Verlängerung und Torsade de pointes*
 - *Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)*
 - *Zahn- und Knochenentwicklungsstörungen bei Kindern und Jugendlichen*

▪ *Dosierungsfehler bei Kindern und Jugendlichen*

o *Dosierungsempfehlung für Ärzte zur Therapie von Kindern und Jugendlichen*

- *Einnahmeplan/Therapie-Tagebuch für Kinder und Jugendliche bzw. deren Eltern oder Pflegekräfte*
- *Gebrauchsinformation*
- *Patientenpass*

Patienten/Eltern/Pflegekräfte

- *Einnahmeplan/Therapie-Tagebuch für Kinder und Jugendliche bzw. deren Eltern oder Pflegekräfte*
- *Gebrauchsinformation*
- *Patientenpass*

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vandetanib (Erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5b SGB V: Schilddrüsenkarzinom) [online]. [Zugriff: 28.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/62/>.
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) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vandetanib – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V; Dossierbewertung [online]. 2013 [Zugriff: 01.12.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a13-09_vandetanib_erneute-nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Addendum zum Auftrag A13-09 (Vandetanib [erneute Bewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V]) [online]. 2013 [Zugriff: 01.12.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a13-26_addendum-zum-auftrag-a13-09_vandetanib.pdf.
6. Genzyme. Observational Study to Evaluate Vandetanib in RET +/- Patients With Metastatic Medullary Thyroid Cancer (Caprelsa104) [online]. 2020 [Zugriff: 28.10.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945762>.
7. Sanofi Genzyme. Caprelsa 100mg Filmtabletten; 300mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 05.11.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 08.08.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cabozantinib – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2014 [Zugriff: 01.12.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g14-07_cabozantinib_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v.pdf.
10. AstraZeneca. Vandetanib (Caprelsa); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2013 [Zugriff: 01.12.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/62/#tab/dossier>.

11. Ipsen Pharma. Cabozantinib (COMETRIQ); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 06.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/710/#dossier>.
12. Ipsen Pharma. COMETRIQ 20 mg/80 mg Hartkapseln [online]. 2021 [Zugriff: 28.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cabozantinib (medulläres Schilddrüsenkarzinom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 02.10.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-20_cabozantinib_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
Thyroid [Condition or disease] AND Vandetanib OR ZD-6474 [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(vandetanib* OR ZD6474 OR ZD-6474) AND (thyroid)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(thyroid*) AND (vandetanib OR ZD6474 OR ZD 6474 OR ZD-6474)

Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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 Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. 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	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, 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 für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?