

IQWiG-Berichte – Nr. 506

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

Dossierbewertung

Auftrag: A17-01
Version: 1.1
Stand: 01.06.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

13.01.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-01

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:

- Matthias Breidert, Klinik Kösching, Kösching

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:

- Lisa Junge
- Catharina Brockhaus
- Thomas Kaiser
- Michaela Florina Kerekes
- Christopher Kunigkeit
- Regine Potthast
- Dorothea Sow
- Carolin Weigel

Schlagwörter: Vandetanib, Schilddrüsentumoren, Kind, Nutzenbewertung

Keywords: Vandetanib, Thyroid Neoplasms, Child, 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	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
1.4 Änderungen im Vergleich zur Version 1.0	3
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	10
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	11
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	12
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	12
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	12
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	12
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	13
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	13
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	13
2.7.2.3.2 Studienpool	15
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	15
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	16
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	16
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	16
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	16

2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	16
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	18
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	18
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	18
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	18
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	18
3	Kosten der Therapie	20
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	20
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	20
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	20
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	22
3.2.1	Behandlungsdauer	22
3.2.2	Verbrauch	23
3.2.3	Kosten.....	23
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	23
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	23
3.2.6	Versorgungsanteile	23
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	23
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	25
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	25
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	26
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27
5	Literatur	33
	Anhang A – Charakterisierung der Studie 98.....	36
	Anhang B – Studie 58 und 98: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	38

Anhang C – Studie 58 und 98: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten..... 39
Anhang D – Studie 58 und 98: Ergebnisse zu weiteren erhobenen Parametern..... 40
**Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige
sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)..... 41**

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.....	6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vandetanib	7
Tabelle 5: Vandetanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	11
Tabelle 6: Vandetanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	25
Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	26
Tabelle 9: Charakterisierung der Studie 98 – Vandetanib	36
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – Vandetanib	37
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen: Studie 98 (Kinder ab 5 Jahren und Jugendliche) und Studie 98 (Erwachsene)	38
Tabelle 12: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (dichotom): Gegenüberstellung der Studie 98 (Kinder ab 5 Jahren und Jugendliche) und Studie 58 (Erwachsene).....	39
Tabelle 13: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Morbidität, Ereigniszeitanalyse): Gegenüberstellung der Studie 98 (Kinder ab 5 Jahren und Jugendliche) und Studie 58 (Erwachsene)	39
Tabelle 14: Ergebnisse weiterer erhobener Parameter (Morbidität, dichotom): Studie 98 (Kinder ab 5 Jahren und Jugendliche) und Studie 58 (Erwachsene), ergänzende Darstellung	40
Tabelle 15: Ergebnisse weiterer erhobener Parameter (Morbidität, Ereigniszeitanalyse): Studie 98 (Kinder ab 5 Jahren und Jugendliche) und Studie 58 (Erwachsene), ergänzende Darstellung	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MEN	multiple endokrine Neoplasie
MTC	medulläres Schilddrüsenkarzinom
ORR	objektive Ansprechrates
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RET	Rearranged during Transfection
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

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 erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.01.2017 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 schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

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 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 3 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 – 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 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
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 [2]).

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.

1.4 Änderungen im Vergleich zur Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 01.06.2017 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 12.04.2017. Folgende Änderung ist in Version 1.1. im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- Anders als in Version 1.0 dargestellt (kein Todesfall) trat in der pädiatrischen Studie 98 zum Zeitpunkt des Datenschnitts (17.07.2011) ein Todesfall auf. Es handelt sich hierbei um einen Patienten, der sein schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme vor seinem Tod widerrufen hatte. Der Todesfall ist allerdings sowohl in Modul 4 als auch in Fox 2013 [3] (Publikation zur Studie 98) beschrieben. Entsprechende Korrekturen wurden in Abschnitt 2.3 und Anhang C vorgenommen.

Das Bewertungsergebnis wurde durch diese Änderung nicht beeinflusst.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vandetanib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.01.2017 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 Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter mit aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Tabelle 2 zeigt die zu bewertende Indikation sowie die vom G-BA hierzu festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vandetanib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter mit aggressivem und symptomatischem MTC mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	Best supportive Care ^b

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Für die Ableitung des Zusatznutzens versucht der pU, die Ergebnisse der Erwachsenen-Studie 58 zum Vergleich von Vandetanib (plus BSC) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC (plus Placebo) auf die Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen zu extrapolieren. Diese Studie 58 ist bereits aus vorhergehenden Nutzenbewertungen zu Vandetanib bei Erwachsenen bekannt. Auf Basis der Studie 58 hatte der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Vandetanib bei Erwachsenen abgeleitet und diesen Beschluss bis zum 01.10.2020 befristet.

Für die Extrapolation zieht der pU zudem die Ergebnisse der einarmigen Studie 98 mit Vandetanib bei Kindern und Jugendlichen heran. In diese Studie waren insgesamt 16 Patienten im Alter zwischen 9 und 17 Jahren mit hereditärem MTC und nicht resektabler, rezidivierender oder metastasierter Erkrankung eingeschlossen. Das mittlere Alter bei Studieneinschluss lag bei 14,2 Jahren.

Der Ansatz des pU, eine Extrapolation der Studienergebnisse für Erwachsene auf Kinder und Jugendliche durchzuführen, ist aufgrund der fehlenden vergleichenden Daten bei Kindern und Jugendlichen nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung der Extrapolation durch den pU aus mehreren Gründen unzureichend, weshalb sich hieraus kein Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen ableiten lässt. Hierfür sind insbesondere folgende Punkte maßgeblich:

- Der pU trifft zwar Aussagen dazu, ob Kinder und Jugendliche unter Vandetanib einen ähnlichen Verlauf der Erkrankung zeigen wie Erwachsene, unterlässt dies jedoch für die Vergleichstherapie gänzlich. Es fehlt sowohl eine Recherche nach entsprechenden Studien bzw. Daten sowie jegliche Auseinandersetzung mit der Frage, inwieweit sich die Prognose zwischen Erwachsenen auf der einen und Kindern und Jugendlichen auf der anderen Seite unterscheidet. Dabei bestehen begründete Zweifel an einer vergleichbaren Prognose zwischen Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen. Diese ergeben sich aufgrund des teilweise fortgeschrittenen Alters in der Erwachsenenpopulation, aber auch auf Basis der vom pU vorgelegten und aus der früheren Dossierbewertung bei Erwachsenen verfügbaren Daten zum Gesamtüberleben und zur Progression der Erkrankung unter Vandetanib. Darüber hinaus unterscheidet sich die Genese der Erkrankung zwischen den Populationen (überwiegend sporadisch bei den Erwachsenen, ausschließlich hereditär in der pädiatrischen Population). Es bedarf daher selbst unter Annahme eines ähnlichen Verlaufs der Erkrankung unter Vandetanib einer näheren Begründung, dass die Effekte von Vandetanib gegenüber BSC bei Erwachsenen mit den Effekten gegenüber einer solchen Therapie bei der pädiatrischen Patientenpopulation vergleichbar sind.
- Der Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“, der für die Ableitung des Zusatznutzens von Vandetanib bei Erwachsenen ausschlaggebend war, wurde in der pädiatrischen Studie 98 nicht erhoben. Es fehlt auch jegliche Recherche zum und Auseinandersetzung mit dem Thema Schmerzprogression bzw. Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen sowie deren Behandlung, insbesondere auch im Vergleich zu Erwachsenen.
- Der pU stellt die Ergebnisse der pädiatrischen Studie 98 dar und trifft nur zu vereinzelten Endpunkten Aussagen dazu, ob die Ergebnisse unter Vandetanib seiner Einschätzung nach mit Ergebnissen aus der Erwachsenen-Studie 58 übereinstimmen. Davon unabhängig stützen die vom pU vorgelegten und aus der früheren Dossierbewertung zu Vandetanib verfügbaren Daten nur zum Teil das Postulat eines vergleichbaren Verlaufs der Erkrankung von Vandetanib bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen. So unterscheiden sich die Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zu schweren (CTCAE-

Grad ≥ 3) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) sowie zur QTc-Verlängerung und Diarrhö auffällig zwischen den Vandetanib-Armen der beiden Studien 58 und 98.

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
Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter mit aggressivem und symptomatischem MTC mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	Best supportive Care ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib im Vergleich zu Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter mit aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Tabelle 4 zeigt die zu bewertende Indikation sowie die vom G-BA hierzu festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Vandetanib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter mit aggressivem und symptomatischem MTC mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	Best supportive Care ^b

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Vandetanib (Stand zum 18.11.2016)
- bibliografische Recherchen zu Vandetanib (letzte Suche am 18.11.2016)
- Suche in Studienregistern zu Vandetanib (letzte Suche am 01.12.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Vandetanib (letzte Suche am 25.01.2017)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit der pädiatrischen Zielpopulation

(Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter) zum direkten Vergleich von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder zu einem entsprechenden indirekten Vergleich auf Basis von RCT.

Für die Ableitung eines Zusatznutzens versucht der pU, die Ergebnisse einer Vandetanib-Studie bei Erwachsenen (Studie 58) auf die Zielpopulation der Kinder und Jugendlichen zu extrapolieren. Diese Studie 58 ist bereits aus vorhergehenden Nutzenbewertungen zu Vandetanib bei Erwachsenen bekannt [4-8]. Für die Extrapolation zieht der pU zudem die Ergebnisse einer einarmigen Studie zu Vandetanib heran, die bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurde (Studie IRUSZACT0098 [3,9,10], im Weiteren als Studie 98 bezeichnet).

Der Ansatz des pU, eine Extrapolation von Studienergebnissen für Erwachsene auf Kinder und Jugendliche durchzuführen, ist aufgrund der fehlenden vergleichenden Daten bei Kindern und Jugendlichen nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung der Extrapolation durch den pU aus mehreren Gründen unzureichend. Ein Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern und Jugendlichen lässt sich hieraus nicht ableiten. Dies wird nachfolgend begründet.

Einarmige Vandetanib-Studie (Studie 98)

Bei der Studie 98 handelt es sich um eine einarmige, offene Studie mit Vandetanib bei Jugendlichen und Kindern mit hereditärem MTC und nicht resektabler, rezidivierender oder metastasierter Erkrankung. Bei den Patienten musste zudem eine Mutation im Rearranged during transfection (RET)-Protoonkogen dokumentiert sein. Es wurden insgesamt 16 Patienten im Alter zwischen 9 und 17 Jahren eingeschlossen, das mittlere Alter bei Studieneinschluss lag bei 14,2 Jahren. Vandetanib wurde kontinuierlich einmal täglich oral in Zyklen aus 28 Tagen anhand eines Dosis-Nomogramms verabreicht. Die Vandetanib-Therapie entsprach dabei näherungsweise den Vorgaben der Fachinformation [11]. Die Behandlungsphase endete mit Krankheitsprogression, dem Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität, dem vorzeitigen Abbruch der Therapie aus anderen Gründen oder dem Beginn einer Therapie mit spezifischen QTc-verlängernden Arzneimitteln. Die mediane Behandlungsdauer betrug 107 Wochen.

Weitere Angaben zur Studie finden sich in Abschnitt 2.7.2.3.2 sowie Anhang A bis Anhang D.

Vorgehen des pU zur Extrapolation von Studienergebnissen erwachsener Patienten auf die pädiatrische Patientenpopulation

Für die Extrapolation der Ergebnisse erwachsener Patienten auf die pädiatrische Zielpopulation zieht der pU neben der einarmigen Studie 98 die Studie 58 heran, die bei Erwachsenen durchgeführt wurde.

Die Studie 58 ist eine vom pU bereits für die Nutzenbewertungen A12-09 [6] und A13-09 [4] (sowie dem zugehörigen Addendum A13-26 [5]) vorgelegte RCT. Auf Basis der Studie 58

hatte der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Vandetanib bei Erwachsenen abgeleitet [12,13] und diesen Beschluss bis zum 01.10.2020 befristet [7,8].

In der Studie 58 wurde Vandetanib (plus BSC) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC (plus Placebo) verglichen. Die Studie wurde bei erwachsenen Patienten mit hereditärer oder sporadischer Form des nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC durchgeführt.

Gemäß der Zulassung von Vandetanib [11] sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen sind aus der Studie 58 nur die Daten für Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC relevant. Dementsprechend betrachtet der pU aus der Studie 58 die Teilpopulation der Patienten mit progressiver und symptomatischer Erkrankung, da diese Teilpopulation als adäquate Näherung an die Zulassungspopulation anzusehen ist (siehe hierzu Dossierbewertung A12-09 [6]). Eine detaillierte Beschreibung des Studiendesigns sowie der Studienergebnisse für die Teilpopulation ist der Dossierbewertung A13-09 [4] zu entnehmen.

Die Extrapolation von Ergebnissen der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische Patientenpopulation begründet der pU mit einer aus seiner Sicht ausreichenden Vergleichbarkeit des Erkrankungsbilds, einem identischen Wirkmechanismus sowie einer vergleichbaren Wirksamkeit von Vandetanib hinsichtlich ausgewählter Endpunkte (objektive Ansprechrate [ORR], progressionsfreies Überleben [PFS], Veränderung von Tumorbiomarkern, Sicherheitsprofil) zwischen Kindern bzw. Jugendlichen und Erwachsenen. Unabhängig von der Frage, ob dieses Postulat des pU durch Daten gestützt ist, ist das Vorgehen des pU für eine Extrapolation nicht ausreichend. Hierfür sind insbesondere folgende Punkte maßgeblich:

- Der pU trifft zwar Aussagen dazu, ob Kinder und Jugendliche unter Vandetanib einen ähnlichen Verlauf der Erkrankung zeigen wie Erwachsene, unterlässt dies jedoch für die Vergleichstherapie gänzlich. Es fehlt sowohl eine Recherche nach entsprechenden Studien bzw. Daten sowie jegliche Auseinandersetzung mit der Frage, inwieweit sich die Prognose zwischen Erwachsenen auf der einen und Kindern und Jugendlichen auf der anderen Seite unterscheidet. Dabei bestehen begründete Zweifel an einer vergleichbaren Prognose zwischen Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen. Diese ergeben sich aufgrund des teilweise fortgeschrittenen Alters in der Erwachsenenpopulation, aber auch auf Basis der vom pU vorgelegten und aus der früheren Dossierbewertung bei Erwachsenen verfügbaren Daten [4,5] zum Gesamtüberleben und zur Progression der Erkrankung unter Vandetanib. Darüber hinaus unterscheidet sich die Genese der Erkrankung zwischen den Populationen (überwiegend sporadisch bei den Erwachsenen, ausschließlich hereditär in der pädiatrischen Population) (siehe Tabellen in Anhang B bis Anhang D). Es bedarf daher selbst unter Annahme eines ähnlichen Verlaufs der Erkrankung unter Vandetanib einer näheren Begründung, dass die Effekte von Vandetanib gegenüber BSC bei Erwachsenen mit den Effekten gegenüber einer solchen Therapie bei der pädiatrischen Patientenpopulation vergleichbar sind.

- Der Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“, der für die Ableitung des Zusatznutzens von Vandetanib bei Erwachsenen [4,5,12,13] ausschlaggebend war, wurde in der pädiatrischen Studie 98 nicht erhoben. Es fehlt auch jegliche Recherche zum und Auseinandersetzung mit dem Thema Schmerzprogression bzw. Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen sowie deren Behandlung, insbesondere auch im Vergleich zu Erwachsenen.
- Der pU stellt die Ergebnisse der pädiatrischen Studie 98 dar und trifft nur zu vereinzelten Endpunkten Aussagen dazu, ob die Ergebnisse seiner Einschätzung nach mit Ergebnissen aus der Erwachsenen-Studie 58 übereinstimmen. Beispielsweise fehlt für den Endpunkt Gesamtüberleben in Modul 4 A des vorliegenden Dossiers jegliche Darstellung der Ergebnisse für erwachsene Patienten, für die UE beschränkt sich der pU auf die Feststellung einer qualitativen Vergleichbarkeit des Nebenwirkungsprofils bei Kindern bzw. Jugendlichen und Erwachsenen. Davon unabhängig stützen die vom pU vorgelegten und aus der früheren Dossierbewertung zu Vandetanib verfügbaren Daten [4,5] nur zum Teil das Postulat eines vergleichbaren Verlaufs der Erkrankung unter Vandetanib bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen (siehe Tabellen in Anhang C und Anhang D). Wie oben erwähnt unterscheiden sich die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sowie zu UE (SUE, schwere UE [CTCAE- Grad ≥ 3], QTc-Verlängerung, Diarrhö) auffällig zwischen den Vandetanib-Armen der beiden Studien 58 und 98. In der Erwachsenen-Studie 58 verstarben 21 von 126 Patienten (16,7 %), während in der pädiatrischen Studie 98 unter 16 Patienten ein Todesfall (6,3 %) auftrat. UE traten unter Vandetanib teilweise bei Erwachsenen häufiger auf (SUE), teilweise bei Kindern und Jugendlichen (schwere UE, QTc-Verlängerung, Diarrhö).

Neben diesen maßgeblichen Punkten ist zudem unklar, ob der pU zu Vandetanib bei Erwachsenen alle verfügbaren Daten vorgelegt hat: Er überprüft nicht, ob seit den für die Erstellung des Dossiers aus dem Jahr 2013 durchgeführten Recherchen neue Studien mit erwachsenen Patienten im entsprechenden Anwendungsgebiet verfügbar gemacht wurden. Die letzte Suche zu Studien mit Erwachsenen stammt daher vom 11.01.2013. Da die vom pU vorgelegten Daten nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind, bleibt diese potenzielle inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenzen.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, 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 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Vandetanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter mit aggressivem und symptomatischem MTC mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	Best supportive Care ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom</p>		

Ein Zusatznutzen von Vandetanib ist nicht belegt, da der pU keine geeigneten Daten vorgelegt hat.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der auf Basis der Extrapolation von Ergebnissen für erwachsene Patienten auf die pädiatrische Zielpopulation in der vorliegenden Indikation einen beträchtlichen Zusatznutzen für Vandetanib ableitet, ohne Angaben zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zu machen.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der pU benennt in Übereinstimmung mit dem G-BA für Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter mit aggressivem und symptomatischem MTC mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. Unter BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter mit aggressivem und symptomatischem MTC mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Zur Untersuchung dieser Fragestellung legt der pU zunächst Einschlusskriterien zur Identifizierung von RCT fest (Modul 4 A, Tabellen 4-2 und 4-4). Sofern keine RCT für einen direkten Vergleich zur Bewertung von Vandetanib identifiziert werden, soll die Suche auf Studien ohne Einschränkung des Studientyps ausgeweitet werden, mit dem Ziel die bestverfügbare Evidenz zu Vandetanib zu erhalten.

Den vom pU genannten Einschlusskriterien zur Identifizierung von RCT wird weitgehend gefolgt. Es ist dabei anzumerken, dass der pU bei der Vergleichstherapie keine Einschränkung auf BSC vornimmt, sondern Studien mit einer beliebigen Vergleichstherapie einschließt.

Zur Identifizierung von weiteren Untersuchungen verzichtet der pU auf die Festlegung des Kriteriums „Vergleichstherapie“. Auf diese Weise identifizierte einarmige Studien sind jedoch nicht geeignet, den Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Hierzu wäre ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und damit zusätzlich eine Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich.

Extrapolation von Studienergebnissen

Bereits bei der Formulierung der Fragestellung merkt der pU an, dass für das betrachtete Anwendungsgebiet einzig die pädiatrische, einarmige Studie 98 mit Vandetanib

eingeschlossen wurde. Aus diesem Grund soll die Nutzenbewertung des pU auf Basis einer Extrapolation von Studienergebnissen erwachsener Patienten auf die pädiatrische Patientenpopulation erfolgen. Der pU verweist hierzu auf die EU-Kinderverordnung [14] und den Entwurf des Reflection-Papers der EMA [15], die es aus Sicht des pU erlauben, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen.

Der Ansatz des pU, eine Extrapolation von Studienergebnissen für Erwachsene auf Kinder und Jugendliche durchzuführen, ist aufgrund der fehlenden vergleichenden Daten bei Kindern und Jugendlichen nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung der Extrapolation durch den pU aus mehreren Gründen unzureichend. Dies wird in Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben.

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.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im pädiatrischen Anwendungsgebiet keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

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 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU im pädiatrischen Anwendungsgebiet unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurde keine geeignete Studie zu Vandetanib im pädiatrischen Anwendungsgebiet identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Studien zu Vandetanib

Der pU hat im pädiatrischen Anwendungsgebiet eine gemeinsame Suche für den direkten Vergleich auf Basis von RCT und die weiteren Untersuchungen zu Vandetanib in Studienregistern durchgeführt. Die Überprüfung der Suche in Studienregistern ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten. Für die Suche in bibliografischen Datenbanken hat der pU für Vandetanib eine separate Recherche durchgeführt. Diese Informationsbeschaffung des pU zu den weiteren Untersuchungen zu Vandetanib im pädiatrischen Anwendungsgebiet ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu Vandetanib zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurde nach Studien zu Erwachsenen und Kindern selektiert. Es wurden jeweils keine weiteren relevanten Studien identifiziert.

Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU hat jedoch keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt, weder die geforderte bibliografische Recherche noch eine Suche in

Studienregistern. Somit umfasst der Studienpool des pU für weitere Untersuchungen keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Informationsbeschaffung des pU zu den weiteren Untersuchungen ist daher inhaltlich unvollständig.

Studien bei Erwachsenen

Für die Extrapolation zieht der pU die Ergebnisse einer RCT (Studie 58) mit Erwachsenen aus einem vorangegangenen Dossier [16] zu Vandetanib heran, um diese Ergebnisse auf Kinder und Jugendliche zu übertragen. Allerdings führt der pU keine Aktualisierung der Informationsbeschaffung zu Studien mit Erwachsenen durch (letzte Suche für das vorangegangene Dossier aus dem Jahr 2013 am 11.01.2013). Die Informationsbeschaffung des pU zu Vandetanib bei Erwachsenen ist daher nicht geeignet, die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU hat im Anwendungsgebiet keine RCT zu Vandetanib bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter für einen direkten oder indirekten Vergleich eingeschlossen und auch keine nicht randomisierten vergleichenden Studien vorgelegt.

Die Suche des pU nach weiteren Untersuchungen ergab die Studie 98. Es handelt sich dabei um eine einarmige, offene Studie mit Vandetanib im pädiatrischen Anwendungsgebiet. Der pU zieht diese Studie sowie die bei Erwachsenen durchgeführte Studie 58 für den Versuch einer Extrapolation der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche heran.

Weitere Angaben zum Design und zu den Ergebnissen der Studie 98 sowie zum Versuch der Extrapolation unter Hinzuziehung der Studie 58 sind Abschnitt 2.3 sowie Anhang A bis Anhang D der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine geeigneten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vor. Die Angaben des pU zu den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte werden daher nicht kommentiert.

Die vom pU herangezogenen Daten sowie das Vorgehen des pU zur Ableitung eines Zusatznutzens von Vandetanib sind Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

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 als weitere Untersuchungen vorgelegten Studien sind für die vorliegende Bewertung nicht relevant. Die Angaben des pU zu den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte werden aus diesem Grund nicht kommentiert.

Die vom pU herangezogenen Daten sowie das Vorgehen des pU zur Ableitung eines Zusatznutzens von Vandetanib auf Basis einer Extrapolation von Daten erwachsener Patienten auf die pädiatrische Patientenpopulation sind Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

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 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU weist darauf hin, dass die Zulassung von Vandetanib für Jugendliche und Kinder ab 5 Jahren zum einen auf der einarmigen, pädiatrischen Studie 98 beruht, zum anderen auf der Extrapolation von Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der erwachsenen Patientenpopulation (Studie 58) auf pädiatrische Patienten der Studie 98.

Die pädiatrische Studie 98 ist aus Sicht des pU die höchste Evidenzstufe in der betrachteten Indikation und somit die bestverfügbare Evidenz. Die Patientencharakteristika (Ethnie, RET-Mutationsstatus etc.) sowie die Durchführung der Studie an speziell ausgerichteten Kliniken entsprechen der deutschen pädiatrischen Bevölkerungsgruppe bzw. dem deutschen Versorgungskontext. Weitere Studien sind nach Angaben des pU in der betrachteten Indikation nicht zu erwarten. Die Durchführung einer direkt vergleichenden randomisierten Studie sei zwar für die Zulassung und die Nutzenbewertung wünschenswert, aber ethisch nicht vertretbar. Der pU verweist hierzu auch auf die Genehmigung des pädiatrischen Prüfkonzepts sowie die Anpassung des pädiatrischen Prüfplans durch den Pädiatrieausschuss der EMA [17].

Für die Extrapolation der klinischen Effekte von Erwachsenen auf die pädiatrische Population weist der pU darauf hin, dass die EMA den Extrapolationsplan für diese Übertragung aufgrund der identischen Pathophysiologie bewilligt habe. Demzufolge seien die patientenrelevanten Endpunkte der pädiatrischen Studie 98 geeignet, um die Wirksamkeit und Sicherheit von den Erwachsenen aus der Studie 58 auf die pädiatrische Population zu übertragen.

Die konkrete Umsetzung der Extrapolation von Studienergebnissen erwachsener Patienten auf die pädiatrische Patientenpopulation durch den pU ist zur Ableitung des Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) in der vorliegenden Indikation nicht geeignet. Eine ausführliche Kommentierung hierzu ist Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

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 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für Vandetanib im pädiatrischen Anwendungsgebiet einen Zusatznutzen mit beträchtlichem Ausmaß ab, ohne die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zu spezifizieren.

Bei der Beschreibung des Zusatznutzens verweist der pU auf die Ergebnisse der einarmigen, pädiatrischen Studie 98, die nach Angaben des pU die bestverfügbare Evidenz darstellt. Die Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib nimmt der pU anhand einer Extrapolation von Studienergebnissen erwachsener Patienten im Anwendungsgebiet auf pädiatrische Patienten vor. Aus Sicht des pU ist es möglich, die Ergebnisse aus der Nutzenbewertung von Vandetanib in der Indikation für Erwachsene (siehe A13-09 [4] und A13-26 [5]) auf die vorliegende pädiatrische Indikation zu übertragen. Dies begründet der pU mit einer ausreichenden Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus und des Erkrankungsbildes bei Kindern und Erwachsenen sowie einer vergleichbaren Wirksamkeit von Vandetanib für ausgewählte Endpunkte (ORR, PFS, Veränderung von Tumorbiomarkern, Sicherheitsprofil). Der pU sieht damit mindestens einen geringen Zusatznutzen als gerechtfertigt an.

Zudem verweist der pU auf den hohen therapeutischen Bedarf und die kontinuierliche Überwachung des Sicherheitsprofils für Kinder und Jugendliche, die sich aus der Zulassung für diese Patientenpopulation ergäbe. Aus diesem Grund ergibt sich aus Sicht des pU über den geringen Zusatznutzen hinaus ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) in der vorliegenden Indikation nicht

geeignet. Eine ausführliche Kommentierung ist Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung 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

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage der Studie 98 im Sinne der bestverfügbaren Evidenz für Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter mit symptomatischem und aggressivem MTC und nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Der pU argumentiert, dass in dieser Indikation keine Daten aus RCT vorliegen und solche auch nicht zu erwarten sind. Hierfür verweist der pU auf die Seltenheit der Erkrankung bei Kindern sowie die EU-Kinderverordnung, laut der eine „unnötige Wiederholung unnötiger pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemeinen Wissen beitragen, zu vermeiden“ ist [14]. Zudem führt er an, dass im Rahmen des Zulassungsverfahrens für den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib in der pädiatrischen Anwendung keine RCT gefordert wurde [17].

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Ableitung eines Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) in der vorliegenden Indikation nicht geeignet. Eine ausführliche Kommentierung ist Abschnitt 2.3 der vorliegenden Dossierbewertung zu entnehmen.

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

Der pU weist darauf hin, neben patientenrelevanten Endpunkten zusätzlich diejenigen erhobenen Parameter zu berichten, die aus seiner Sicht eine Vergleichbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib bei Erwachsenen und Kindern bzw.

Jugendlichen gewährleisten. Dieses Vorgehen ist nach Angaben des pU für eine transparente Darstellung der Extrapolation notwendig.

Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte entfällt, da keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorliegen.

3 Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der 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

Die Erkrankung des MTC stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Vandetanib [11]. Demnach ist Vandetanib nun auch angezeigt für Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen MTC bei nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den hohen medizinischen Bedarf an Therapieoptionen in der Behandlung von Jugendlichen und Kindern mit MTC. Die Therapie soll ein Fortschreiten der Erkrankung und ihrer Begleitsymptome hinauszögern, ein Tumoransprechen erreichen, gut verträglich sein und die psychische und physische Entwicklung von Jugendlichen und Kindern nicht beeinträchtigen.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation in 3 Schritten:

1) Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms von Jugendlichen und Kindern unter 18 Jahren

Für die Schätzung der Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms von Jugendlichen und Kindern unter 18 Jahren zieht der pU den Jahresbericht 2015 des Deutschen Kinderkrebsregisters heran [18]. Diesem entnimmt er 125 Fälle mit Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern unter 18 Jahren, die im Zeitraum von 2009 bis 2014 nach Diagnose gemeldet wurden. Diese Zahl bezieht sich auf den Code C73.9 der Internationalen Klassifikation der Krankheiten für Onkologie, der alle Formen des Schilddrüsenkarzinoms einschließt [19]. Der pU trifft die Annahme, dass die im Zeitraum von 2009 bis 2014 gemeldeten Patienten mit Schilddrüsenkarzinom zum heutigen Zeitpunkt leben und noch unter 18 Jahre alt sind. Außerdem legt er basierend auf Angaben des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2011 eine Bevölkerungszahl von 13 134 352 Jugendlichen und Kindern unter 18 Jahren zugrunde [20]. Der pU dividiert die gemeldeten Fälle mit Schilddrüsenkarzinom durch die Bevölkerungszahl und ermittelt so für das Schilddrüsenkarzinom eine Prävalenz von 0,95 pro 100 000 Jugendliche und Kinder unter 18 Jahren.

2) Anzahl der Jugendlichen und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter mit Schilddrüsenkarzinom in der GKV

Der pU bestimmt zunächst die Anzahl der Jugendlichen und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter in der GKV. Dafür greift er auf eine Auswertung des Bundesversicherungsamtes aus dem Jahr 2016 zurück, die sich auf Daten des Risikostrukturausgleichs für das Jahr 2014 bezieht [21]. Auf Basis dieser Quelle schätzt der pU eine Anzahl von 8 361 039 Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter in der GKV. Er gibt den genauen Rechenweg nicht an. Die vom pU gelieferte Anzahl ergibt sich jedoch, indem man eine Summe der Versichertentage für weibliche und männliche Versicherte in den relevanten Altersgruppen (5 bis 17 Jahre) bildet und diese anschließend durch 365 Tage dividiert.

Anschließend überträgt der pU die im vorherigen Schritt berechnete Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms von 0,95 pro 100 000 Jugendliche und Kinder unter 18 Jahren auf die ermittelte Anzahl von 8 361 039 Jugendlichen und Kindern in den relevanten Altersgruppen (5 bis 17 Jahre) in der GKV. Daraus ergeben sich 79 Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter in der GKV, die an einem Schilddrüsenkarzinom leiden.

3) Anzahl der Jugendlichen und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter mit MTC in der GKV

Der pU leitet für den Anteil des MTC an allen Schilddrüsenkarzinomen aus 8 verschiedenen Quellen eine Spanne von 3 % bis 10 % ab, von denen sich 5 auf die Gesamtbevölkerung [22-26] und 3 auf Jugendliche und Kinder beziehen [27-29].

Den Anteil von MTC an allen Schilddrüsenkarzinomen überträgt er auf die im vorherigen Schritt ermittelte Anzahl von 79 Jugendlichen und Kindern in den relevanten Altersgruppen (5 bis 17 Jahre) mit Schilddrüsenkarzinom in der GKV.

Somit ergibt sich laut pU für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 2 bis 8 Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter, die an einem aggressiven und symptomatischen MTC mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung leiden.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Aufgrund unzureichender Datenlage und einiger methodischer Schwächen sind seine Angaben jedoch mit Unsicherheit behaftet, worauf auch im Dossier hingewiesen wird. Im Folgenden wird zu den kritischen Schritten Stellung genommen.

Der pU schätzt die Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms basierend auf den nach Diagnose gemeldeten Fällen bei Jugendlichen und Kindern unter 18 Jahren im Zeitraum von 2009 bis 2014. Er berücksichtigt dabei nicht, dass ein Teil der Patienten verstirbt oder aufgrund der Alterung nicht mehr der Zielpopulation angehört. Außerdem bleibt unklar, wie viele Kinder unter 5 Jahren in den gemeldeten Fällen enthalten sind. Andererseits könnten seit 2014 neu gemeldete Fälle hinzugekommen sein. Ebenso werden keine vor 2009 diagnostizierten

Patienten erfasst, die heute noch unter 18 Jahre alt sind. Daher kann die vom pU geschätzte Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms eine Über- oder Unterschätzung darstellen.

Die Verwendung von Daten verschiedener Jahre bei der Ermittlung der Anzahl von Jugendlichen und Kindern in der Gesamtbevölkerung und in der GKV führt ebenfalls zu Unsicherheit. Des Weiteren bleibt der genaue Rechenweg auf Grundlage der Daten aus dem Risikostrukturausgleich unklar.

Die Übertragbarkeit des vom pU angesetzten Anteils des MTC an allen Schilddrüsenkarzinomen auf Jugendliche und Kinder ist fraglich, da sich 5 der 8 vom pU herangezogenen Quellen nicht ausschließlich auf die relevante Altersgruppe beziehen [22-26]. Auf Basis der 3 Quellen zu Jugendlichen und Kindern wäre jedoch eine nur geringfügig höhere Untergrenze 5 % bis 10 % abzuleiten [27-29] anstelle einer Spanne von 3 % bis 10 %.

Darüber hinaus vernachlässigt der pU, dass möglicherweise nicht alle Jugendlichen und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter mit MTC an einem aggressiven und symptomatischen MTC mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung leiden. Er führt keine Begründung für diese fehlende Anteilsberechnung an.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht für die nächsten 5 Jahre davon aus, dass die Prävalenz und die Inzidenz des MTC bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter konstant bleiben.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

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

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie BSC festgelegt. Der pU folgt dieser Festlegung.

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Laut Fachinformation kann Vandetanib „angewendet werden bis zur Progression der Erkrankung oder bis der Nutzen der Fortsetzung der Behandlung nicht mehr deren Risiken

überwiegt [11].“ Der pU geht von einer kontinuierlichen Therapie aus. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt für den Verbrauch eine Spanne von einer Tablette alle 2 Tage bis einer Tablette täglich an. Die Spanne ergibt sich gemäß der Fachinformation von Vandetanib in Abhängigkeit der Körperoberfläche und der Verträglichkeit [11]. Die untere Grenze der Spanne entspricht dabei der jeweils geringsten möglichen Anfangsdosis. Die obere Grenze der Spanne entspricht der höchsten möglichen Dosis bei guter Verträglichkeit. Dieses Vorgehen des pU ist nachvollziehbar.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Vandetanib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2017 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Laut Fachinformation wird empfohlen, einen Test auf Rearranged during Transfection-Mutation durchzuführen [11]. Außerdem sollten ein Elektrokardiogramm sowie Messungen der Serumspiegel von Kalium, Kalzium und Magnesium sowie des thyroid-stimulierenden Hormons bei Behandlungsbeginn, 1, 2, 3, 6 und 12 Wochen nach Behandlungsbeginn sowie danach alle 3 Monate über mindestens ein Jahr vorgenommen werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Vandetanib Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 13 821,09 € bis 54 608,50 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten nur die Arzneimittelkosten, da der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angibt. Die Angaben des pU für die Arzneimittelkosten sind plausibel.

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zum Versorgungsanteil von Vandetanib. Er geht aber davon aus, dass Vandetanib einen maßgeblichen Versorgungsanteil einnimmt.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Seine Angaben sind jedoch mit Unsicherheit behaftet, was insbesondere auf die Unsicherheit in der Schätzung der Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms bei Jugendlichen und Kindern unter 18 Jahren sowie auf die fehlenden Angaben zum Anteil

der Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung zurückzuführen ist.

Der pU ermittelt für Vandetanib Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 13 821,09 € bis 54 608,50 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten nur die Arzneimittelkosten, da der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angibt. Die Angaben des pU für die Arzneimittelkosten sind plausibel.

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Vandetanib ist indiziert für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen MTC bei 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 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 die Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib für die Patientenpopulation der Jugendlichen und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Vandetanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter mit aggressivem und symptomatischem MTC mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	Best supportive Care ^b	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Vandetanib	Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter mit einem aggressiven und symptomatischen MTC mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	2–8	Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Seine Angaben sind jedoch mit Unsicherheit behaftet, was insbesondere auf die Unsicherheit in der Schätzung der Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms bei Jugendlichen und Kindern unter 18 Jahren sowie auf die fehlenden Angaben zum Anteil der Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung zurückzuführen ist.
<p>a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: 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 Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Vandetanib	Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter mit einem aggressiven und symptomatischen MTC mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	13 821,09–54 608,50	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Vandetanib sind plausibel. Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
BSC		patientenindividuell unterschiedlich	
<p>a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten nur die Arzneimittelkosten. BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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 weitere Anpassung präsentiert.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Vandetanib zu entnehmen. Die folgenden Angaben geben überwiegend die qualitätsgesicherte Anwendung von Kindern und Jugendlichen wieder.

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.

Falls eine Dosis ausgelassen wird, sollte sie eingenommen werden, sobald der Patient dies bemerkt. Wenn der Zeitraum bis zur nächsten 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 Kindern und Jugendlichen mit MTC

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen sollte auf Basis der Körperoberfläche (KOF) in mg/m² erfolgen. Empfohlene Dosisregime und Dosismodifikationen sind in Tabelle 1-16 dargestellt.

Tabelle 1-16: Dosierungs-Nomogramm für Kinder und Jugendliche mit MTC

KOF (m²)	Anfangsdosis (mg)^a	Erhöhte Dosis (mg)^b bei guter Verträglichkeit der Anfangsdosis nach 8 Wochen	Reduzierte Dosis^c
0,7 bis < 0,9	100 jeden zweiten Tag	100 täglich	-
0,9 bis < 1,2	100 täglich	7-Tage-Plan: 100-200-100-200- 100-200-100	100 jeden zweiten Tag
1,2 bis < 1,6	7-Tage-Plan: 100-200-100-200- 100-200-100	200 täglich	100 täglich
≥ 1,6	200 täglich	300 täglich	7-Tage-Plan: 100-200-100-200- 100-200-100

a) Die Anfangsdosis ist die Dosis, mit der die Behandlung initiiert werden sollte.
b) Höhere Vandetanib-Dosen über 150 mg/m² wurden in den klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen nicht angewendet.
c) Patienten mit einer Nebenwirkung, die eine Dosisreduktion erforderlich macht, sollten die Einnahme von Vandetanib für mindestens eine Woche unterbrechen. Nach vollständiger Erholung von der Nebenwirkung kann die Einnahme danach mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden.

Dosisanpassungen bei Kindern und Jugendlichen mit MTC

- *Bei einem Ereignis mit CTCAE-Grad 3 oder einer höheren Toxizität oder einer Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG sollte die Behandlung mit Vandetanib zumindest zeitweilig ausgesetzt und mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden, sobald kein Toxizitätszeichen mehr vorliegt oder sich dieses bis zu einem CTCAE-Grad 1 verbessert hat.*
- *Patienten, die die Anfangsdosis (a in Tabelle 1-16) erhalten, sollten die Behandlung mit der reduzierten Dosis (c in Tabelle 1-16) wieder aufnehmen.*
- *Patienten, die die erhöhte Dosis erhalten (b in Tabelle 1-16), sollten die Behandlung mit der Anfangsdosis (a in Tabelle 1-16) wieder aufnehmen. Sollte ein anderes Ereignis der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des Grades 3 oder eine höhere Toxizität oder eine Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG eintreten, sollte die Behandlung mit Vandetanib zumindest zeitweilig ausgesetzt und mit der reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden (c in Tabelle 1-16), wenn keine Toxizität mehr vorliegt oder sich diese bis zu einem CTCAE-Grad 1 verbessert hat.*

- *Wenn ein weiteres Ereignis des CTCAE-Grades 3 oder eine höhere Toxizität oder eine Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG auftritt, sollte die Behandlung mit Vandetanib dauerhaft abgesetzt 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

Kinder und Jugendliche

Vandetanib sollte Kindern unter 5 Jahren nicht gegeben werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vandetanib bei Kindern unter 5 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Für Kinder jünger als 9 Jahre mit hereditärem MTC liegen keine Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Patienten im Alter von 5 bis 18 Jahren sollten Dosierungen gemäß dem Nomogramm in Tabelle 1-16 (Tabelle 1 der Fachinformation) erhalten. Höhere Dosen von Vandetanib über 150 mg/m² wurden in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen nicht angewendet.

Eingeschränkte Nierenfunktion bei Kindern und Jugendlichen mit MTC

Für die Anwendung von Vandetanib bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten von erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

- *Bei Kindern und Jugendlichen mit leichter Niereninsuffizienz wird keine Änderung der Anfangsdosis empfohlen.*
- *Die in Tabelle 1-16 aufgeführte reduzierte Dosierung kann bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer Niereninsuffizienz angewendet werden. Individuelles Patientenmanagement durch den Arzt wird benötigt, besonders bei Kindern und Jugendlichen mit geringer KOF.*
- *Vandetanib wird bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Niereninsuffizienz nicht empfohlen.*

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).

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 Calcitonins (CTN) und/oder des carcinoembryonalen Antigens (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.

Rearranged during transfection-(RET)-Status

Patienten ohne RET-Mutation können einen geringeren Nutzen von der Vandetanib-Behandlung haben, und das Nutzen/Risiko-Verhältnis für diese Patientengruppe kann sich daher von demjenigen der Gruppe mit RET-Mutationen unterscheiden. Bei Patienten, deren RET-Mutationsstatus negativ sein könnte, sollte vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden, und die Anwendung von Vandetanib sollte aufgrund der Risiken, die mit der Behandlung im Zusammenhang stehen, sorgfältig geprüft werden. Ein Test auf RET-Mutation wird daher empfohlen. Bei der Ermittlung des RET-Mutationsstatus sollten Gewebeproben möglichst zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns anstatt zum Zeitpunkt der Diagnose gewonnen werden (siehe Abschnitte 4.1 und 5.1 der Fachinformation).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Vandetanib wird nicht für die Anwendung bei erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz empfohlen, da die Daten begrenzt sind und Sicherheit und Wirksamkeit bisher nicht nachgewiesen wurden (siehe Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

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.

Kinder und Jugendliche

Basierend auf der Größenmessung bei allen Untersuchungsterminen wiesen alle Kinder und Jugendlichen im Rahmen einer pädiatrischen Studie ein lineares Wachstum während der Anwendung von Vandetanib auf. Es stehen jedoch keine Langzeitdaten in Bezug auf die Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen zur Verfügung.

Fertilität

Vandetanib hatte keine Wirkung auf die Fertilität männlicher Ratten, beeinträchtigte aber die Fertilität weiblicher Ratten (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Auswirkungen auf die Reproduktion bei Kindern und Jugendlichen, die mit Vandetanib behandelt werden, sind nicht bekannt.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Bevor das Arzneimittel in einem Mitgliedsland in den Verkehr gebracht wird, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Zustimmung der zuständigen Behörden in den Mitgliedsstaaten zu den Inhalten und dem Format der Schulungsmaterialien einholen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass zum Zeitpunkt der Markteinführung und danach allen Ärzten, die erwartungsgemäß Vandetanib anwenden und/oder verschreiben, Schulungsmaterial zur Verfügung gestellt wird.

Das Schulungsmaterial soll Folgendes enthalten:

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

Das Schulungsmaterial für Ärzte soll folgende Kernbotschaften enthalten:

- *Vandetanib verlängert das QTc-Intervall und kann Torsade de pointes und plötzlichen Herztod auslösen*
- *Vandetanib darf nicht bei Patienten angewendet werden:*

- deren QTc-Intervall im EKG größer als 480 ms ist
- die ein kongenitales Long-QTc-Syndrom haben
- die Torsade de pointes in der Vergangenheit hatten, sofern nicht alle Risikofaktoren, die zu den Torsade de pointes beigetragen haben, korrigiert wurden
- Die Notwendigkeit von EKG, Messungen des Kalium-, Kalzium- und Magnesiumspiegels sowie des thyroid-stimulierenden Hormons (TSH) sowie die Häufigkeit und Anlässe zu denen diese vorgenommen werden sollen.
- Patienten, deren korrigiertes QTc-Intervall im EKG sich einmalig auf mindestens 500 ms erhöht, sollten Vandetanib absetzen. Die Gabe kann mit reduzierter Dosierung wieder aufgenommen werden, nachdem das QTc-Intervall im EKG nachweislich wieder den gleichen Status wie vor der Behandlung erreicht hat und der Elektrolythaushalt ausgeglichen wurde.
- Wenn das QTc-Intervall erheblich ansteigt, aber unter 500 ms bleibt, sollte ein Kardiologe zu Rate gezogen werden.
- Angaben zu Arzneimitteln, bei denen die gleichzeitige Gabe von Vandetanib kontraindiziert ist oder nicht empfohlen wird.
- Das Vandetanib ein posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) auslösen könnte, welches auch als reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS) bekannt ist
- PRES sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Verwirrtheit oder eine Veränderung der mentalen Funktion auftreten. Ein MRT des Gehirns sollte bei jedem Patienten mit Krampfanfällen, Konfusion oder veränderter mentaler Funktion durchgeführt werden.
- Den Beratungsbedarf für Patienten über die Risiken der QTc-Intervall-Verlängerung und PRES sowie die zu beachtenden Symptome und Anzeichen und die entsprechenden Maßnahmen.
- Die Bedeutung und Benutzung des Patientenpasses.“

5 Literatur

1. 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]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Fox E, Widemann BC, Chuk MK, Marcus L, Aikin A, Whitcomb PO et al. Vandetanib in children and adolescents with multiple endocrine neoplasia type 2B associated medullary thyroid carcinoma. Clin Cancer Res 2013; 19(15): 4239-4248.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vandetanib: Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-09 [online]. 13.06.2013 [Zugriff: 21.06.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 169). 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]): Auftrag A13-26 [online]. 07.08.2013 [Zugriff: 06.09.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 184). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-26_Addendum-zum-Auftrag-A13-09_Vandetanib.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vandetanib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-09 [online]. 13.06.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 134). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-09_Vandetanib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Vandetanib [online]. 04.08.2016 [Zugriff: 29.03.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3922/2016-08-04_AM-RL-XII_Vandetanib-Fristverlaengerung_TrG.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Antrag auf Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Vandetanib [online]. 04.08.2016 [Zugriff: 29.03.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2673/2016-08-04_AM-RL-XII_Vandetanib-Fristverlaengerung_BAnz.pdf.
9. AstraZeneca. Phase I/II trial of vandetanib (ZD6474, ZACTIMA) in children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: study IRUSZACT0098; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

10. National Cancer Institute. Vandetanib to treat children and adolescents with medullary thyroid cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.01.2017 [Zugriff: 09.02.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00514046>.
11. Sanofi Genzyme. Caprelsa 100 mg Filmtabletten, Caprelsa 300 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2016 [Zugriff: 15.02.2017]. URL: <http://fachinfo.de/>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Vandetanib [online]. 05.09.2013 [Zugriff: 02.03.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1807/2013-09-05_AM-RL-XII_Vandetanib_BAnz.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Vandetanib [online]. 05.09.2013 [Zugriff: 02.03.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2480/2013-09-05_AM-RL-XII_Vandetanib_TrG.pdf.
14. Europäisches Parlament, Rat der Europäischen Union. Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Amtsblatt der Europäischen Union [online] 27.12.2006. URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:378:0001:0019:DE:PDF>.
15. European Medicines Agency. Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development: draft [online]. 01.04.2016 [Zugriff: 02.03.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/04/WC500204187.pdf.
16. AstraZeneca. Vandetanib (Caprelsa): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A; medulläres Schilddrüsenkarzinom; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 07.03.2013 [Zugriff: 07.03.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-243/2013-03-07_Modul4A_Vandetanib.pdf.
17. *European Medicines Agency. CHMP assessment report on the significant clinical benefit in comparison with existing therapies in accordance with Article 14(11) of Regulation (EC) No 726/2004 - Caprelsa. 2016.
18. *Deutsches Kinderkrebsregister. Jahresbericht / Annual Report 2015 [online]. [Zugriff: 18.08.2016]. URL: http://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/22605/0/f474d594c6b5a8805c4e629db249872e05d69ddb/jb2015_s.pdf.

19. *Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-O Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, Dritte Ausgabe, Erste Revision [online]. [Zugriff: 01.09.2016]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icdo3/index.htm>.
20. *Statistisches Bundesamt. GENESIS-Online Datenbank, Tabellenaufbau (12111-0004) Bevölkerung (Zensus): Deutschland, Stichtag, Geschlecht, Altersgruppen [online]. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=ABA1F51C063F64E6C89613114A2CB0CE.tomcat_GO_2_1?operation=abrufabelleAbrufen&selectionname=12111-0004&levelindex=0&levelid=1472721121335&index=6.
21. *Bundesversicherungsamt. GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2014 (Stand: 19.02.2016) [online]. [Zugriff: 05.09.2016]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/info-dateien-und-auswertungen.html>.
22. *Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie. Operative Therapie maligner Schilddrüsenenerkrankungen [online]. [Zugriff: 09.09.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/088-0021_S2k_Maligne_Schilddruesenerkrankungen_Operative_Therapie_2012-verlaengert.pdf.
23. *Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19: 565-612.
24. *Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MA, Tincani AJ, Mazeto GM, Maciel LM. Diagnosis, treatment, and follow-up of medullary thyroid carcinoma: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014; 58: 667-700.
25. *Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23: vii110-119.
26. *Raue F, Frank-Raue K. Multiple endocrine neoplasia type 2: 2007 update. *Horm Res* 2007; 68 Suppl 5: 101-104.
27. *Gerber ME, Meyers AD, Reilly BK, Bhayani MK. Pediatric Thyroid Cancer [online]. [Zugriff: 15.11.2016]. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/853737-overview#showall>.
28. *Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. *J Surg Res* 2009; 156: 167-172.
29. *Rapkin L, Pashankar FD. Management of thyroid carcinoma in children and young adults. *Journal of pediatric hematology/oncology* 2012; 34: S39-S46.

Mit * gekennzeichnete Zitate stellen unbearbeitete Zitate des pU dar

Anhang A – Charakterisierung der Studie 98

Tabelle 9: Charakterisierung der Studie 98 – Vandetanib

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
98	einarmig, offen	Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter mit histologisch bestätigtem hereditärem (MEN2A oder MEN2B) nicht resektablem, rezidivierendem oder metastasiertem MTC, die folgende Kriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lansky-PS (für Patienten ≤ 10 Jahre) oder Karnofsky-PS (für Patienten > 10 Jahre) > 50 ▪ mindestens eine vorhandene messbare Läsion ▪ nachgewiesene Mutation im RET-Protoonkogen ▪ Patienten mit vorangegangener Thyreoidektomie oder unvorbehandelte Patienten mit inoperablen Tumoren 	Vandetanib (N = 16)	Screening: k. A. Behandlung: bis zum Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität, dem Beginn einer Therapie mit QTc-verlängernden Arzneimitteln, Krankheitsprogression, dem vorzeitigen Abbruch der Therapie ^b Nachbeobachtung: bis zum Tod, Loss to Follow-up, oder Widerruf der Einwilligungserklärung	1 Studienzentrum in den USA 07/2007–laufend Datenschnitt: 17.07.2011	primär: Therapieansprechen, Morbidität, UE sekundär: Gesamtüberleben
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b: vorzeitiger Abbruch der Therapie aufgrund einer gleichzeitig auftretenden Erkrankung oder nach Entscheidung des Arztes im Interesse des Patienten</p> <p>CEA: carcinoembryonales Antigen; CTN: Calcitonin; k. A.: keine Angabe; MEN: multiple endokrine Neoplasien; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; PS: Performance Status; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RET: Rearranged during transfection; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – Vandetanib

Studie	Intervention
98	<p data-bbox="344 327 1337 389">Vandetanib: 100 mg/m² oder 150 mg/m² Körperoberfläche, einmal täglich, oral (50 mg oder 100 mg Tablette) oder über Magensonde oder Gastrostomie als Lösung (10 mg/ml)</p> <p data-bbox="344 427 1362 490">Anfangsdosis 100 mg/m² Körperoberfläche in den ersten 2 Zyklen, bei Verträglichkeit danach Dosissteigerung auf 150 mg/m² möglich</p> <p data-bbox="344 528 1321 591">Beim Auftreten von Toxizitäten erfolgte eine Dosisreduktion um mindestens 30 % für den weiteren Verlauf des aktuellen Zyklus sowie den 2 darauffolgenden Zyklen.</p> <p data-bbox="344 607 639 636">erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul data-bbox="344 640 1337 846" style="list-style-type: none"> ▪ operative Eingriffe und Strahlentherapie bis 4 Wochen vor Studieneinschluss ▪ zytotoxische Chemotherapie bis 28 Tage vor Studieneinschluss ▪ Biologika (z.B. biologische Antwort modifizierende Substanzen), Immunmodulatoren, Impfstoffe, spezifische Stoffe zur Krebstherapie) bis 7 Tage vor Studieneinschluss ▪ monoklonale Antikörper, weitere Studienmedikationen bis 30 Tage vor Studieneinschluss ▪ Schilddrüsenhormonersatztherapie bei Patienten mit vorangegangener Thyroidektomie <p data-bbox="344 887 668 916">erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul data-bbox="344 920 1362 1055" style="list-style-type: none"> ▪ nach Einschätzung des Studienarztes notwendige Medikation zur Patientensicherheit ▪ Fortführung einer Schilddrüsenhormonersatztherapie ▪ Supportivtherapie zur Behandlung von Bluthochdruck (Enalapril), QTc-Verlängerung, Haut betreffende Toxizität, gastrointestinale Toxizität und MTC-bedingte Diarrhö <p data-bbox="344 1095 735 1124">nicht erlaubte Begleitmedikation:</p> <ul data-bbox="344 1128 1385 1285" style="list-style-type: none"> ▪ weitere gegen den Krebs gerichtete Therapien: Chemotherapie, Radiotherapie, Immuntherapie ▪ Arzneimittel, die bekanntermaßen eine QTc-Verlängerung oder Torsades de Pointes-Tachykardien hervorrufen können (z. B. Amiodaron, Domperidon, Erythromycin, Chlorpromazin) ab 2 Wochen (bei Levomethadyl 4 Wochen) vor Studieneinschluss bis nach Abbruch der Therapie mit Vandetanib
MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom	

Anhang B – Studie 58 und 98: Charakterisierung der Studienpopulationen

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen: Studie 98 (Kinder ab 5 Jahren und Jugendliche) und Studie 98 (Erwachsene)

Charakteristika Kategorie	Studie 98		Studie 58 ^a	
	Vandetanib		Vandetanib	BSC
	N = 16		N = 126	N = 60
Alter [Jahre], MW (SD)	14,2 (2,6)	53,1 (13,5)	53,9 (12,0)	
Alter ≥ 18 bis < 40, n (%)	0 (0)	21 (16,7)	4 (6,7)	
Geschlecht [w / m], %	50 / 50	37 / 63	35 / 65	
Ethnie, n (%)				
weiß	15 (93,8)	118 (93,7)	59 (98,3)	
schwarz / afroamerikanisch	1 (6,3)	0 (0)	0 (0)	
andere	0 (0)	8 (6,3 ^b)	1 (1,7 ^b)	
MTC-Status, n (%)				
hereditär	16 (100)	11 (8,7)	2 (3,3)	
sporadisch	0 (0)	110 (87,3) ^{b, c}	56 (93,3) ^{b, c}	
Charakteristika Erkrankung, n (%)				
lokal fortgeschritten	k. A.	7 (5,6 ^b)	1 (1,7 ^b)	
metastasiert	k. A.	119 (94,4)	59 (98,3)	
aggressiv	16 (100)	126 (100)	60 (100)	
symptomatisch	k. A. ^d	126 (100)	60 (100)	
systemische MTC-Vorthherapie, n (%)	0 (0)	45 ^b (35,7)	29 ^b (48,3)	
Therapieabbruch, n (%)	4 (25,0)	69 (54,8)	43 (71,7)	
Studienabbruch, n (%)	2 (12,5)	k. A. ^e	k. A. ^e	
<p>a: genäherte Zielpopulation: Patienten mit symptomatischem und aggressivem Erkrankungsverlauf b: eigene Berechnung c: dargestellt ist jeweils die Summe der Patienten mit sporadischem MTC und positivem (60 vs. 26), negativem (1 vs. 6) sowie unbekanntem (49 vs. 24) RET-Mutationsstatus d: es ist unklar, ob die eingeschlossenen Patienten überwiegend eine symptomatische Erkrankung aufwiesen. e: für die Zielpopulation liegen keine Auswertungen vor.</p> <p>BSC: Best supportive Care; k. A.: keine Angabe; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (Studie 58) bzw. eingeschlossener (Studie 98) Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during Transfection; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>				

Anhang C – Studie 58 und 98: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Tabelle 12: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (dichotom): Gegenüberstellung der Studie 98 (Kinder ab 5 Jahren und Jugendliche) und Studie 58 (Erwachsene)

Endpunktkategorie Endpunkt	Studie 98		Studie 58 ^a			
	Vandetanib		Vandetanib		BSC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität						
Gesamtüberleben	16	1 (6,3)	126	21 (16,7)	60	10 (16,7)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
FACT-G	– ^b		keine verwertbaren Daten ^c			
Nebenwirkungen						
UE (ergänzend dargestellt)	16	16 (100)	126	126 (100)	60	56 (94,9)
SUE	16	1 (6,3)	126	40 (31,7)	60	10 (16,9)
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	16	13 (81,3)	126	77 (61,1)	60	14 (23,7)
Abbruch wegen UE	16	0 (0)	126	15 (11,9)	60	1 (1,7)
QTc-Verlängerung	16	15 (93,8)	126	19 (15,1)	60	0 (0)
QTc-Verlängerung (CTCAE Grad ≥ 3)	16	2 (12,5)	126	10 (7,9)	60	0 (0)
Diarrhö	16	15 (93,8)	126	66 (52,4)	60	13 (22,0)
Hautausschlag		– ^b	126	62 (49,2)	60	8 (13,6)
Ausschlag: Akne, akne-ähnlich	16	13 (81,3)		k. A. ^d		k. A. ^d
a: genäherte Zielpopulation: Patienten mit symptomatischer und aggressiver Erkrankung						
b: Endpunkt nicht erhoben						
c: gemäß Angaben in Dossierbewertung A13-09 [4]						
d: es liegen keine Auswertungen für die genäherte Zielpopulation vor						
BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy General; k.A.: keine Angabe; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 13: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (Morbidität, Ereigniszeitanalyse): Gegenüberstellung der Studie 98 (Kinder ab 5 Jahren und Jugendliche) und Studie 58 (Erwachsene)

Endpunktkategorie Endpunkt	Studie 98		Studie 58 ^a			
	Vandetanib		Vandetanib		BSC	
	N	Mediane Zeit bis Ereignis [Monate]	N	Mediane Zeit bis Ereignis [Monate]	N	Mediane Zeit bis Ereignis [Monate]
Morbidität						
Zeit bis zur Schmerzprogression		– ^b	126	11,07	60	3,42
a: genäherte Zielpopulation: Patienten mit symptomatischer und aggressiver Erkrankung						
b: Endpunkt nicht erhoben						
BSC: Best supportive Care; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten						

Anhang D – Studie 58 und 98: Ergebnisse zu weiteren erhobenen Parametern

Tabelle 14: Ergebnisse weiterer erhobener Parameter (Morbidity, dichotom): Studie 98 (Kinder ab 5 Jahren und Jugendliche) und Studie 58 (Erwachsene), ergänzende Darstellung

Endpunktkategorie Endpunkt	Studie 98		Studie 58 ^a			
	Vandetanib		Vandetanib		BSC	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Morbidity						
ORR						
PR	16	7 (43,8)	126	56 (44,4)	60	10 (16,7)
CR	16	0 (0)	126	0 (0)	60	0 (0)
SD	16	5 (31,3)	126	62 (49,2)	60	42 (70,0)
CTN						
PR	16	12 (75)	126	84 (66,7)	60	2 (3,3)
CR	16	0 (0)	126	1 (0,8)	60	0 (0)
SD	16	1 (6,3)	126	32 (25,4)	60	45 (75,0)
CEA						
PR	16	7 (43,8)	126	56 (44,4)	60	0 (0)
CR	16	1 (6,3)	126	2 (1,6)	60	0 (0)
SD	16	4 (25)	126	51 (40,5)	60	48 (80)
Veränderung der tumorbedingten Diarrhö ^b	keine verwertbaren Daten			keine verwertbaren Daten		
a: genäherte Zielpopulation: Patienten mit symptomatischer und aggressiver Erkrankung						
b: unterschiedliche Operationalisierung in beiden Studien						
BSC: Best supportive Care; CEA: carcinoembryonales Antigen; CR: vollständiges Ansprechen; CTN: Calcitonin; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; ORR: objektive Ansprechrate; PR: partielles Ansprechen; SD: stabile Erkrankung						

Tabelle 15: Ergebnisse weiterer erhobener Parameter (Morbidity, Ereigniszeitanalyse): Studie 98 (Kinder ab 5 Jahren und Jugendliche) und Studie 58 (Erwachsene), ergänzende Darstellung

Endpunktkategorie Endpunkt	Studie 98		Studie 58 ^a			
	Vandetanib		Vandetanib		BSC	
	N	Mediane Zeit bis Ereignis [Monate]	N	Mediane Zeit bis Ereignis [Monate]	N	Mediane Zeit bis Ereignis [Monate]
Morbidity						
PFS	16	46	126	28 ^b	60	16
a: genäherte Zielpopulation: Patienten mit symptomatischer und aggressiver Erkrankung						
b: das mediane PFS war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht; angegeben ist das mittels einer Extrapolation geschätzte mediane PFS						
BSC: Best supportive Care; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben						

Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise 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 „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	Frage 7
Breidert, Matthias	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen dargestellt. 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.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schild- drüsen-Liga Deutschland e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

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 bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie 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 pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie 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 oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie 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?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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