

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

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

#### Fragestellung

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

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

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

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

#### Ergebnisse

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

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

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

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

### ***Verzerrungspotenzial***

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

### ***Mortalität***

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

### ***Morbidität***

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

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

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

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

### ***Nebenwirkungen***

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

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

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

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

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

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