

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.