

IQWiG-Berichte – Nr. 184

**Addendum zum Auftrag A13-09  
(Vandetanib [erneute Bewertung  
gemäß § 35a Absatz 5b SGB V])**

**Addendum**

Auftrag: A13-26  
Version: 1.0  
Stand: 07.08.2013

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Addendum zum Auftrag A13-09 (Vandetanib [erneute Bewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V]))

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

23.07.2013

**Interne Auftragsnummer:**

A13-26

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Beate Wieseler
- Charlotte Guddat
- Guido Skipka

**Schlagwörter:** Vandetanib, Schilddrüsentumoren, Nutzenbewertung

**Keywords:** Vandetanib, Thyroid Neoplasms, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Auswahl der Analysen für die Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Verzerrungspotenzial.....</b>	<b>2</b>
<b>2.3 Ergebnisse .....</b>	<b>3</b>
<b>2.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....</b>	<b>5</b>
2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	5
2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	7
<b>3 Literatur .....</b>	<b>9</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC.....	2
Tabelle 2: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC.....	4
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Endpunkte zum Nutzen): Vandetanib + BSC vs. BSC.....	6
Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Schadenendpunkte): Vandetanib + BSC vs. BSC.....	7
Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vandetanib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC, Alter < 65 Jahre .....	8
Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vandetanib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC, Alter ≥ 65 Jahre .....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
BSC	Best supportive care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy General
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MTC	medullary thyroid carcinoma (medulläres Schilddrüsenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QTc	Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate)
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 23.07.2013 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A13-09 (Nutzenbewertung von Vandetanib [erneute Bewertung gemäß § 35a Absatz 5 SGB V] [1]) beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Vandetanib wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) am 08.07.2013 weitere Daten an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [2,3]. Dabei handelt es sich um Daten zur Studie D4200C00058 (Vergleich Vandetanib + *best supportive care* (BSC) versus Placebo + BSC). Diese Studie war bereits im Dossier des pU enthalten und wurde in der Bewertung A13-09 vom IQWiG als relevant eingeschlossen. Auf Basis der im Dossier vom pU vorgelegten Daten konnte der Schweregrad der Schmerzsymptomatik im Verlauf der Studie nicht beurteilt werden [4]. Darüber hinaus waren für die Endpunkte zu Nebenwirkungen die vorgelegten Daten größtenteils nicht verwertbar. Die nachgereichten Daten adressieren die Unklarheiten zu diesen Endpunkten aus der Studie D4200C00058 mit neuen Auswertungen.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren für die Studie D4200C00058 nachgereichten Auswertungen beauftragt. Dabei sollen die Daten unter der Fragestellung bewertet werden, ob unter Berücksichtigung der vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Auswertungen zur Schmerzsymptomatik sowie zu Nebenwirkungen ein Zusatznutzen für Vandetanib hinsichtlich der Morbidität belegt ist und Unsicherheiten auf der Schadensseite behoben werden.

Im nachfolgenden Kapitel 2 werden die zusätzlichen Ergebnisse für die Studie D4200C00058 auftragsgemäß dargestellt und bewertet. Anschließend werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Vandetanib unter Berücksichtigung der nachgereichten Auswertungen beschrieben.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

### 2.1 Auswahl der Analysen für die Nutzenbewertung

In seiner Stellungnahme [2,3] legte der pU zum einen, wie in der Bewertung A13-09 vorgeschlagen [1], Analysen zu unerwünschten Ereignissen (UE) auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis vor. Abweichend zum Dossier wertet der pU für die QTc-Verlängerungen nicht die Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  sondern alle Ereignisse aus. Da geringfügige QTc-Verlängerungen nicht notwendigerweise patientenrelevant sind, wird diese Auswertung nicht herangezogen. Wegen der geänderten Ereignisauswahl durch den pU fehlen damit in der Bewertung Aussagen zu relevanten QTc-Verlängerungen.

Über die Daten zu unerwünschten Ereignissen hinaus reichte der pU mit seiner Stellungnahme Auswertungen zum Schweregrad des Schmerzes in der Studie ein. Das vorliegende Addendum bewertet diese neu vorgelegten Analysen.

### 2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 1 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (zur Begründung siehe Dossierbewertung A13-09 [1]) sowie das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen für die neu vorgelegten Auswertungen.

Das Verzerrungspotenzial der Zeit bis zur Schmerzprogression wird durch die neu vorgelegten Daten, die ausschließlich die Einstufung des Schweregrads der Schmerzprogression behandeln, nicht berührt. Wie bereits in der Dossierbewertung A13-09 wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts zur Schmerzprogression als hoch eingestuft (zur Begründung siehe Dossierbewertung A13-09 [1]).

Tabelle 1: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienebene	Endpunkte					
		Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	Diarrhoen	Hautausschläge
D4200C00058	h	- <sup>a</sup>	h	h	h	h	h

a: Gesamtrate der UE nicht interpretierbar. Daher keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials.  
BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; h: hoch;  
ITT: intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das Verzerrungspotenzial ist auf Studienebene hoch. Für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen wurden vom pU Überlebenszeitanalysen (Cox-Regression) nachgereicht. Dabei wurden Patienten, die bis zur Krankheitsprogression ereignislos geblieben waren, zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung zensiert. Wegen des möglichen Zusammenhangs zwischen Krankheitsprogression und Nebenwirkungen liegen wahrscheinlich informative Zensierungen vor, die wegen der in der Vandetanib-Gruppe später auftretenden Krankheitsprogression unterschiedlich häufig auftreten. Die Ergebnisse für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen werden daher insgesamt als potenziell hoch verzerrt bewertet. Da die Stärke und Richtung des Zusammenhangs zwischen Krankheitsprogression und Nebenwirkungen jedoch unklar sind, kann dabei keine Aussage über die Richtung der Verzerrung getroffen werden.

## 2.3 Ergebnisse

### Schweregrad der Schmerzsymptomatik

Die Beurteilung des Schweregrads der Schmerzsymptomatik war in der Dossierbewertung nicht möglich, weil keine aussagekräftigen Daten zum Ausmaß des Schmerzes im Verlauf der Studie oder zu Studienende vorlagen. Die als Responsekriterium gewählte Veränderung des Schmerzes um mindestens 2 Punkte auf einer 10 Punkte umfassenden Skala des *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-SF) wurde als nicht ausreichend angesehen, um die Charakterisierung des Schmerzes als schweres Symptom zu begründen [1].

Mit der Stellungnahme zur Dossierbewertung hat der pU eine Auswertung der Ausprägung des Schmerzes bei den Patienten mit Schmerzprogression vorgelegt. Diese Analyse beschreibt den mittleren Schmerz der Patienten zu Studienbeginn und zum Zeitpunkt, an dem das Ereignis Schmerzprogression eingetreten ist. Patienten, die im Studienverlauf eine Schmerzprogression zeigten, hatten zu Studienbeginn eine mittlere Schmerzintensität von 3 bis 4 Punkten auf der Skala (Vandetanib + BSC: Mittelwert (SD) 3,18 (2,7); Placebo + BSC: 3,85 (2,18)). Zum Zeitpunkt der Schmerzprogression wurde im Mittel ein Schmerz von etwa 6 Punkten dokumentiert (Vandetanib + BSC: 5,64 (2,13); Placebo + BSC: 6,09 (2,19)) [2]. Auch unter Berücksichtigung der Tatsache, dass in der Studie zusätzlich bei Bedarf Opiate eingesetzt werden konnten, sowie unter Würdigung der vom pU vorgelegten Literatur [5-7] wird diese Ausprägung des Schmerzes bei Patienten mit Schmerzprogression nicht mehr als nicht schwere Symptomatik eingestuft. Die Ergebnisse zur Schmerzprogression werden vielmehr in der Kategorie schwere/schwerwiegende Symptomatik eingeordnet und entsprechend bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.1 des vorliegenden Addendums).

Die Behandlung mit Vandetanib + BSC ergab für die relevante Teilpopulation der Patienten mit progressivem und symptomatischem Krankheitsverlauf eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Schmerzprogression im Vergleich zur Behandlung mit Placebo + BSC (siehe Tabelle 3). Die Bewertung von Subgruppenmerkmalen ergab für die Schmerzprogression einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter

(< 65 Jahre vs.  $\geq$  65 Jahre, p-Wert der Interaktion 0,198). Die Ergebnisse zur Schmerzprogression werden deshalb in den Alterssubgruppen betrachtet. Aufgrund des endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich für jüngere Patienten (< 65 Jahre) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Vandetanib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Für ältere Patienten ( $\geq$  65 Jahre) war der Gruppenunterschied nicht statistisch signifikant, der Schätzer für das relative Risiko hatte darüber hinaus eine andere Effektrichtung als die Schätzer der Subgruppe der jüngeren Patienten und der Gesamtpopulation. Für ältere Patienten ist ein Zusatznutzen bezüglich der Schmerzprogression nicht belegt.

### Nebenwirkungen

Tabelle 2 stellt Ergebnisse der mit den Stellungnahmen eingereichten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen dar [2,3].

Tabelle 2: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Vandetanib + BSC		Placebo + BSC		Vandetanib + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI] (Monate)	N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI] (Monate)	HR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b>					
Gesamtrate UEs	126	k. A.	59	k. A.	- <sup>a</sup>
SUEs	126	k. A.	59	k. A.	1,40 [0,74; 2,63] k. A.
Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq$ 3)	126	k. A.	59	k. A.	2,27 [1,47; 3,52] k. A.
Therapieabbrüche wegen UEs	126	k. A.	59	k. A.	2,75 [0,88; 8,60] k. A.
Diarrhoen (SUE) <sup>b</sup>	126	k. A.	59	k. A.	n. b. <sup>c</sup>
Hautausschläge	126	k. A.	59	k. A.	4,33 [3,04; 6,18] k. A.
a: Gesamtrate der UE nicht interpretierbar, daher keine Angabe des HR b: Anteil Patienten mit mindestens einem SUE in der bevorzugten Bezeichnung (PT) Diarrhoe c: gemäß Angabe des pharmazeutischen Unternehmers BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Die zeitadjustierten Auswertungen der unerwünschten Ereignisse zeigten statistisch signifikante Ergebnisse zum Nachteil von Vandetanib für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq$  3) und Hautausschläge. Unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials gibt es für diese Endpunkte einen Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von

Vandetanib + BSC im Vergleich zu BSC. Eine weitere Charakterisierung der UE CTCAE-Grad  $\geq 3$  ist nicht möglich, weil der pU keine Daten nach SOC und Vorzugsbenennung in der Population der Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC vorlegt.

Der Vergleich von Vandetanib + BSC versus Placebo + BSC ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied für die SUEs und die Therapieabbrüche wegen UE, für diese Endpunkte ist ein geringerer oder größerer Schaden von Vandetanib + BSC nicht belegt.

Im Rahmen der Überlebenszeitanalysen wurde das Alter als möglicher Effektmodifikator untersucht. Für keinen der in der Bewertung herangezogenen Endpunkte zu den Nebenwirkungen lag ein Hinweis auf Interaktion vor. Weitere mögliche Effektmodifikatoren wurden hier nicht untersucht.

## **2.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [8].

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

### **2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Die Gesamtschau der in Abschnitt 2.4 der Bewertung A13-09 [1] und Abschnitt 2.3 des vorliegenden Addendums präsentierten Datenlage ergab einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bezüglich der Zeit bis zur Schmerzprogression für Patienten, die jünger als 65 Jahre sind. Für ältere Patienten ( $\geq 65$  Jahre) ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Dem gegenüber steht ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden für schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Hautausschläge.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt. Die folgenden Tabellen (Tabelle 3 und Tabelle 4) stellen eine Aktualisierung der Tabellen 12 und 13 der Bewertung A13-09 dar, die um die im vorliegenden Addendum berücksichtigten Ergebnisse ergänzt wurden.

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Endpunkte zum Nutzen):  
Vandetanib + BSC vs. BSC

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Zeit bis zum Ereignis (Monate) Vandetanib + BSC vs. BSC Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	HR 1,06 [0,50; 2,23] <sup>c</sup> p = 0,879 k. A. <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
Zeit bis zur Schmerzprogression	HR 0,62 [0,39; 0,99] p = 0,045 Median: 11,07 vs. 3,42 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Symptome KI <sub>0</sub> < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß gering
<i>Alter &lt; 65 Jahre</i>	<i>HR 0,52 [0,31; 0,88] p = 0,014 k. A.<sup>e</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</i>	<i>Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Symptome KI<sub>0</sub> &lt; 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich</i>
<i>Alter ≥ 65 Jahre</i>	<i>HR 1,19 [0,41; 3,49] p = 0,747 k. A.<sup>f</sup></i>	<i>geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt</i>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
FACT-G	Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten verfügbar.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>0</sub>).</p> <p>c: eigene Berechnung; der pU gibt 99,98 %-Konfidenzintervall (<math>\alpha</math>-Adjustierung aufgrund von Interimsanalyse) an, obwohl im Dossier als 95%-Konfidenzintervall berichtet</p> <p>d: In den beiden Behandlungsgruppen verstarben bezogen auf die relevante Teilpopulation insgesamt jeweils 21 (16,7 %) (Vandetanib + BSC) bzw. 10 (16,7 %) (Placebo + BSC) Patienten. Eine Darstellung der medianen Überlebenszeit oder auch des 25 %-Quantils der Zeit bis zum Versterben ist demnach nicht möglich.</p> <p>e: Für die relevante Teilpopulation lagen lediglich Angaben zum Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis vor (n [%]): Vandetanib + BSC: 45 (48,4); Placebo + BSC: 29 (60,4)</p> <p>f: Für die relevante Teilpopulation lagen lediglich Angaben zum Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis vor (n [%]): Vandetanib + BSC: 15 (45,5); Placebo + BSC: 4 (33,3)</p> <p>BSC: best supportive care; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General Scale; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>0</sub>: obere Grenze Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Schadenendpunkte):  
Vandetanib + BSC vs. BSC

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Zeit bis zum Ereignis (Monate) Vandetanib + BSC vs. BSC Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>		
Gesamtrate SUEs	HR 1,40 [0,74; 2,63] k. A. k. A.	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	HR 2,27 [1,47; 3,52] HR 0,44 [0,28; 0,68] <sup>c</sup> k. A. k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen  größerer Schaden Ausmaß erheblich
Therapieabbrüche wegen UEs	HR 2,75 [0,88; 8,60] k. A. k. A.	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Diarrhoen <sup>d</sup> (SUE)	nicht berechenbar <sup>e</sup>	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Hautausschläge	HR 4,33 [3,04; 6,18] HR 0,23 [0,16; 0,33] <sup>c</sup> k. A. k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen  größerer Schaden Ausmaß: beträchtlich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.  b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>).  c: Eigene Berechnung (umgedrehte Effektrichtung, um Anwendung der Schwellenwerte für das Ausmaß des Zusatznutzens zu ermöglichen).  d: nach bevorzugter Bezeichnung (PT)  e: gemäß Angaben des pharmazeutischen Unternehmers  BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio;  k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;  UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## 2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 5 und Tabelle 6 fassen die Resultate zusammen, die für die nach Alter gebildeten Subgruppen in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vandetanib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC, Alter < 65 Jahre

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (Morbidität, schwere / schwerwiegende Symptome: Zeit bis zur Schmerzprogression)	Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwere / schwerwiegende UE: UE CTCAE-Grad $\geq 3$ ) Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwere / nicht schwerwiegende UE: Hautausschläge)

Für jüngere Patienten (< 65 Jahre) verbleiben positive und negative Effekte. Dem beträchtlichen Zusatznutzen steht größerer Schaden erheblichen bzw. beträchtlichen Ausmaßes gegenüber. Da der Zusatznutzen eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung gemessen an patientenrelevanter Symptomatik beschreibt, wird er durch den erheblichen bzw. beträchtlichen Schaden nicht vollständig aufgehoben, sondern herabgestuft. In der Gesamtschau ergibt sich für jüngere Patienten mit aggressivem und symptomatischen MTC ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Vandetanib + BSC im Vergleich zu BSC.

Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Vandetanib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC, Alter  $\geq 65$  Jahre

Positive Effekte	Negative Effekte
-	Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwere / schwerwiegende UE: UE CTCAE-Grad $\geq 3$ ) Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwere / nicht schwerwiegende UE: Hautausschläge)

Für ältere Patienten ( $\geq 65$  Jahre) verbleiben ausschließlich negative Effekte. Daraus ergibt sich in der Gesamtschau für ältere Patienten mit aggressivem und symptomatischen MTC ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Vandetanib + BSC im Vergleich zu BSC allein.

### 3 Literatur

1. 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: 02.08.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 169). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-09\\_Vandetanib\\_Erneute-Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-09_Vandetanib_Erneute-Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. AstraZeneca. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 169: Vandetanib; erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-09. [Demnächst verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/62/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. AstraZeneca Pharmaceuticals. An international, phase III, randomized, double-blinded, placebo-controlled, multi-center study to assess the efficacy of ZD6474 versus placebo in subjects with unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: consolidated post-hoc analyses for benefit assessment pursuant to section 35a of the German Social Code Book V (SGB V); study D4200C00058; extended post-hoc analyses [unveröffentlicht]. 2013.
4. AstraZeneca. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Vandetanib (Caprelsa) [online]. 07.03.2013 [Zugriff: 02.08.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/62/#tab/dossier>.
5. Cleeland CS. The impact of pain on the patient with cancer. *Cancer* 1984; 54(11 Suppl): 2635-2641.
6. Cleeland CS. Measurement of pain by subjective report. In: Chapman CR, Loeser JD (Ed). *Issues in pain measurement*. New York: Raven Press; 1989. S. 391-403. (*Advances in Pain Research and Therapy*; Band 12).
7. Li KK, Harris K, Hadi S, Chow E. What should be the optimal cut points for mild, moderate, and severe pain? *J Palliat Med* 2007; 10(6): 1338-1346.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 02.08.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: [https://www.iqwig.de/download/A11-02\\_Ticagrelor\\_Nutzenbewertung\\_%C2%A735a\\_SGB\\_V\\_.pdf](https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf).