

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

8. Juli 2013

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V

Vandetanib

Vorgangsnummer 2013-03-15-D-059

IQWiG Bericht Nr. 169, veröffentlicht am 17. Juni 2013

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Vandetanib
 4. 1. Patienten und Behandlung – Übertragbarkeit auf Deutschland
 4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 3. Qualität der Studie
 4. 4. Patientenrelevante Endpunkte
 4. 4. 1. Gesamt-Überlebenszeit
 4. 4. 2. Progressionsfreies Überleben
 4. 4. 3. Ansprechrate
 4. 4. 4. Symptomatik
 4. 4. 5. Nebenwirkungen
 4. 4. 6. Lebensqualität
 4. 5. Patientenzahl und Therapiedauer
5. Literatur

1. Zusammenfassung

Im vergangenen Jahr hatte der pharmazeutische Unternehmer (pU) einen Antrag auf Nutzenbewertung von Vandetanib [Caprelsa®] bei Patienten mit fortgeschrittenem medullärem Schilddrüsenkarzinom gestellt. In der Festlegung des G-BA vom 6. September

2012 gilt der Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt, weil die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden waren.

Wesentlicher Hintergrund dieser Entscheidung war das Dossier, in dem die Festlegung eines Zusatznutzens für alle Patienten mit fortgeschrittenem medullärem Schilddrüsenkarzinom beantragt wurde. Die Zulassung für Vandetanib beschränkt sich auf Patienten mit aggressivem und symptomatischem Verlauf. Diese Beschränkung entspricht auch den internationalen Leitlinien und der Meinung der deutschen Fachgesellschaften [1].

Der pharmazeutische Unternehmer hat jetzt eine erneute Nutzenbewertung für Patienten mit aggressivem und symptomatischem Verlauf eines fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms beantragt. Er beantragt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens. Der IQWiG Bericht sieht für Patienten <65 Jahre einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, für Patienten \geq 65 Jahre keinen Zusatznutzen.

Vandetanib ist das erste hoch wirksame und zugelassene Medikament bei Patienten mit aggressivem und symptomatischem Verlauf eines fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms. Unsere Kritikpunkte sind:

- Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien entspricht dem Stand des Wissens.
- Die Gesamt-Überlebenszeit ist wegen der hohen Zahl von Crossover-Patienten nicht zuverlässig beurteilbar.
- Vandetanib führt zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,47) und einer Erhöhung der Ansprechrate. Die Unterschiede sind statistisch hoch signifikant und klinisch relevant.
- Vandetanib führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Zeit bis zur Schmerzprogression.
- Die Nebenwirkungen von Vandetanib sind relevant, beherrschbar und generell reversibel.

Die im IQWiG vorgeschlagene, getrennte Nutzenbewertung von Patienten <65 vs \geq 65 Jahre ist klinisch nicht sinnvoll und methodisch nicht nachvollziehbar.

2. Einleitung

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist ein seltener, von den C Zellen der Schilddrüsen ausgehender Tumor. MTC machen etwa 5% aller neu diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome aus. Bei einer geschätzten Zahl von 6.100 Neuerkrankten an Schilddrüsenkarzinom in Deutschland für das Jahr 2012 kann die Zahl von MTC Patienten auf 300-400 pro Jahr angesetzt werden [2]. Bei einem Viertel der Patienten besteht eine genetische Prädisposition im Rahmen eines hereditären, autosomal dominant vererbten Tumor-Syndroms.

Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im lokal begrenzten Stadium besteht eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation. Der individuelle Krankheitsverlauf von MTC Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung ist sehr variabel. Chemotherapie ist wenig effektiv. Die Remissionsraten liegen unter 20% [3,4]. Die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit werden durch Chemotherapie nicht verlängert.

3. Stand des Wissens

Die aktuellen Fortschritte in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem MTC basieren auf der Entdeckung molekularer Ursachen der Krankheitsentstehung. Die drei, mit der gehäuften Entstehung von MTC assoziierten, familiären Tumor-Syndrome werden durch Keimbahnmutationen im *RET* Gen verursacht. RET ist ein Rezeptormolekül, funktionell eine Tyrosinkinase. *RET* Mutationen werden auch bei etwa der Hälfte der Patienten mit sporadisch auftretenden MTC nachgewiesen, davon bei 85% der Patienten als *M918T* Mutation. Neben RET spielen andere Tyrosinkinasen eine wichtige Rolle in der Progression und der Metastasierung des medullären Schilddrüsenkarzinoms [5].

Bisher liegen die Ergebnisse von zwei multizentrischen Phase III Studien zur Wirksamkeit von Tyrosinkinase-Inhibitoren vor. Sie sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Erstlinientherapie bei Patienten mit aggressivem und symptomatischem Verlauf eines medullären Schilddrüsenkarzinoms

| Erstautor / Jahr | Patienten | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | Crossover im Kontrollarm | RR ² (OR ³) | PFÜ ⁴ (HR ³) | ÜLZ ⁵ (HR ³) |
|-----------------------------|--|-----------|------------------|----------------|--------------------------|--|--|-------------------------------------|
| Wells, 2012 [6] | fortgeschritten | Placebo | Van ⁷ | 331 | 58 % | 13 vs 45 ⁸ p < 0,001 | 19,3 vs 30,5 0,46 ¹⁰ p < 0,001 | 0,89 n. s. ⁹ |
| Dossier zu Vandetanib, 2013 | fortgeschritten, aggressiv und symptomatisch | Placebo | Van | 186 | 63,3% | 16,7 vs 44,4 4,00 ¹⁰ p < 0,0001 | 16,0 vs n.e. 0,47 ¹⁰ p < 0,0024 | 1,06 n. s. ⁹ |
| Schöffski, 2012 [7] | fortgeschritten, Progress in der Bildgebung | Placebo | Cabo | 330 | nicht zugelassen | 0 vs 28 p < 0,0001 | 4,0 vs 11,2 0,28 p < 0,0001 | n. s. |

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio, OR – Odds Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁷ Therapie: Cab – Cabozantinib, Van – Vandetanib; ⁸ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁹ n.s. – nicht signifikant; ¹⁰ Hazard Ratio bzw. Odds Ratio für Neue Therapie;

Als erste Substanz wurde Vandetanib (Caprelsa®) in Europa zur Therapie des aggressiven und symptomatischen, fortgeschrittenen MTC zugelassen. Cabozantinib (Cometriq®) wurde im November 2012 von der FDA zugelassen.

Der Verlauf von Patienten mit fortgeschrittenem MTC ist interindividuell sehr unterschiedlich. Auch unter Berücksichtigung der potenziellen Nebenwirkungen medikamentöser Tumorthherapie wird der Beginn einer systemischen Behandlung erst empfohlen bei

- progredienter Erkrankung mit hoher Tumorlast und / oder
- ausgeprägter Symptomatik.

Weitere Kriterien für einen Therapiebeginn können sein

- große Tumorlast
- drohende Komplikationen

4. Dossier und Bewertung von Vandetanib

4.1. Patienten und Behandlung - Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland

Die D4200C00058 Studie wurde in Australien, Europa (17 Länder), Nordamerika und Asien durchgeführt. Aus Deutschland wurden 28 Patienten eingeschlossen. Aus den Ein- und Ausschlusskriterien ergeben sich keine Hinweise auf eine für die Bewertung kritische Diskrepanz zwischen der berichteten Studienpopulation und der Population der in Deutschland potenziell mit Vandetanib zu behandelnden Patienten. Auch im Kontrollarm (Placebo + Best Supportive Care) ist keine Abweichung erkennbar.

4.2. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Standard war bisher Best Supportive Care bei Patienten mit aggressivem und symptomatischem Verlauf. Das entspricht der Festlegung des G-BA.

4.3. Qualität der Studie

Die Frühe Nutzenbewertung von Vandetanib beruht auf einer singulären, der D4200C00058 Studie. Diese war randomisiert (2:1), multizentrisch und Placebo-kontrolliert. Primärer Endpunkt war Progressionsfreies Überleben. Die Studie war darauf angelegt, einen HR <0,5 auf einem Signifikanzniveau von 5% zu entdecken. Soweit aus den Unterlagen erkennbar, ist die Studie korrekt durchgeführt. Es zeigt sich in den Studienarmen keine signifikante Heterogenität hinsichtlich der Patientencharakteristika.

4.4. Patienten-relevante Endpunkte

Die Patienten-relevanten Endpunkte sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

Tabelle 1: Patienten-relevante Endpunkte aus Sicht der Fachgesellschaft

| Relevante Endpunkte | untersucht | HR ¹ oder OR ² | p Wert (KI ³) |
|--|------------|--------------------------------------|---------------------------|
| Überleben | X | 1,06 | n.s. |
| Progressionsfreies Überleben | X | 0,47 (HR) ⁴ | 0,0024 |
| Ansprechrate | X | 4,0 (OR) | <0,0001 |
| Symptomatik (PRO) (Zeit bis zur Schmerzprogression) | X | 0,62 (HR) | 0,0446 |
| Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3/4) | X | 2,28 (OR) ⁵ | 1,05 – 4,96 (KI) |
| Lebensqualität | - | - | - |

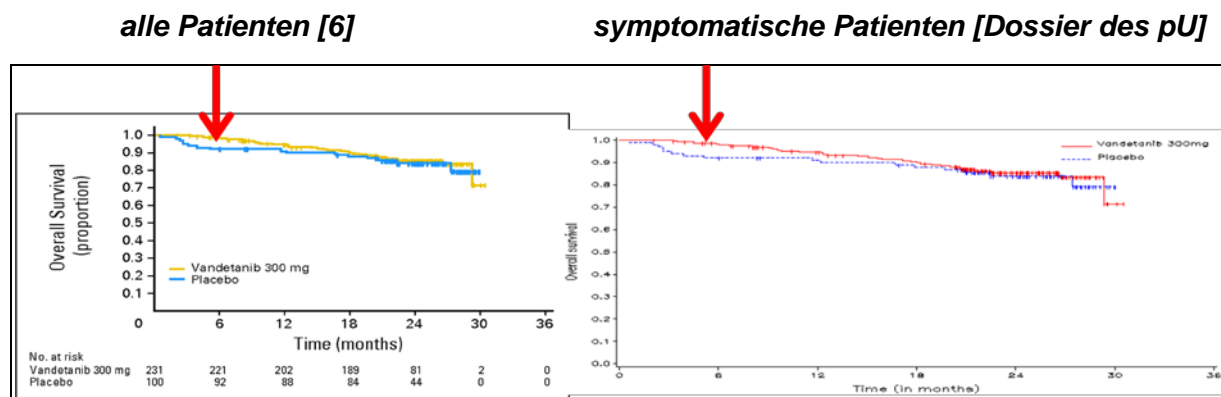
¹ HR - Hazard Ratio; ² OR – Odds Ratio; ³ KI - Konfidenzintervall; ⁴ Ergebnis zugunsten neuer Therapie; ⁵ Ergebnis zuuntergunsten Neuer Therapie;

4. 4. 1. Gesamt-Überlebenszeit

Einen besonders hohen Wert für die Beurteilung des Nutzens einer neuen medikamentösen Therapie hat die Verlängerung der Überlebenszeit. In der D4200C00058 Studie war Crossover vorgesehen und wurde bei 63,3% der Patienten im Kontrollarm durchgeführt. Bei dieser hohen Zahl von Crossover-Patienten und der hohen Wirksamkeit des Medikamentes auch im Kontrollarm ist die Gesamt-Überlebenszeit als Endpunkt in diesem Verfahren der Nutzenbewertung nicht geeignet.

Eine Analyse der Überlebenskurven aller Patienten aus der Publikation [6] legt nahe, dass Patienten im Kontrollarm innerhalb der ersten 12 Monate eine erhöhte Sterblichkeit hatten. Der ähnliche Kurvenverlauf aus dem Dossier des pU bestätigt, dass dieser ungünstigere Verlauf auch bei den Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC besteht, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Gesamt-Überlebenszeit



4. 4. 2. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit ist besonders dann ein wichtiger Parameter der Wirksamkeit eines Arzneimittels, wenn die Überlebenszeit nach der Krankheitsprogression mehr als 12 Monate beträgt und/oder die Überlebenszeit wegen Crossover nicht auswertbar ist. In der D4200C00058 Studie wurde die progressionsfreie Überlebenszeit durch Vandetanib statistisch signifikant verlängert. Der Median des progressionsfreien Überlebens wurde im Vandetanib-Arm noch nicht erreicht, beträgt also mehr als 12 Monate im Vergleich zur Kontrolle. Dieser Unterschied ist klinisch relevant.

Die Feststellung des Krankheitsprogresses beruht auf den RECIST Kriterien. Diese Kriterien sind international anerkannt und validiert. Sie sind der bestmögliche Standard zur Feststellung des Krankheitsprogresses. Eine diesbezügliche Kritik im IQWiG Bericht ist nicht nachvollziehbar.

4. 4. 3. Ansprechrate

Die Ansprechrate nach RECIST Kriterien war unter Vandetanib signifikant höher als in der Vergleichstherapie (16,7 vs 44,4%). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant.

4. 4. 4. Symptomatik

Als Parameter der klinischen Symptomatik im Sinne der Dokumentation eines Patient-Reported- Outcome wurde die Zeit bis zur Schmerzprogression gewählt. Aus Patientensicht ist dieser Parameter ein sehr relevanter Endpunkt, allerdings nur eines der vielfältigen Symptome von Patienten mit fortgeschrittenem medullärem Schilddrüsenkarzinom. Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen ist statistisch signifikant und klinisch hoch relevant (3,4 vs 11,1 Monate).

Die vom IQWiG eingesetzten Methoden zur Berechnung von Heterogenität ergaben bei der Symptomatik unterschiedliche Effekte für Patienten <65 vs \geq 65 Jahre. Da die Gruppe der über 65Jährigen im Placebo-Arm aus 12 Patienten besteht, halten wir eine Berechnung auf der Basis dieser Subgruppenbildung für nicht sinnvoll.

4. 4. 5. Nebenwirkungen

Leider sind dem Dossier des pU nur Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 in der Gesamtgruppe der Studienpatienten, nicht aber zu den Patienten mit aggressivem und symptomatischem Verlauf zu entnehmen. Nebenwirkungen aller CTCAE Grade, die bei mehr als 5% der mit Vandetanib behandelten Patienten und signifikant häufiger im Therapie- als im Placebo-Arm auftraten, waren Diarrhoe (+30,4%), Hautausschlag (+35,6%), Hypertonie (+22,5%) und Cephalgie (+16,0%). Eine spezifische Nebenwirkung ist die Verlängerung der QTc-Zeit im EKG (+14,2%). Bei 2 Patienten (1,6%) erreichte sie CTCAE Grad 3/4.

Die Therapie dieser Nebenwirkungen ist symptomatisch. EKG Überwachung und kritische Beachtung der Komedikation gehört zum Standard der Überwachung von Vandetanib-Patienten.

In einer klinisch orientierten Bewertung sind die Nebenwirkungen

- relevant
- behandelbar
- generell reversibel.

4. 4. 6. Lebensqualität

Daten im Sinne eines Patient-Reported Outcome (PRO) wurden bei der Symptom-Analyse zur Schmerzprogression erfasst. Daten zur allgemeinen Lebensqualität wurden mittels des FACT-G Fragebogens erhoben. Hierzu liegt im Dossier des pU nur eine exploratorische Analyse vor. Sie zeigt einen stabilen Verlauf der Lebensqualität (Tabelle 4-111).

4. 5. Patientenzahl und Therapiedauer

Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzten Patientenzahlen sind nachvollziehbar. Eine exakte Angabe der Behandlungsdauer ist nicht möglich, da der Median des progressionsfreien Überlebens in der bisherigen Auswertung nicht erreicht wurde. Bei Patienten ohne Krankheitsprogression unter Therapie mit Vandetanib ist von einer

Dauertherapie auszugehen.

5. Literatur (Festlegung nach Erstellung der Konsensversion)

1. DGHO Stellungnahme Vandetanib, 2012.
2. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2005 - 2006, Häufigkeiten und Trends: Schilddrüse, 8. Auflage; 100 – 103, 2012.
3. Roman S, Lin R, Sosa JA: Prognosis of medullary thyroid cancer. Cancer 107:34-42, 2006. DOI [10.1002/cncr.22244](https://doi.org/10.1002/cncr.22244)
4. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H et al.: 2012 Thyroid Association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. Eur Thyroid J 1:5-14, 2012. DOI: [10.1159/000336977](https://doi.org/10.1159/000336977)
5. Almeida MQ, Hoff AO: Recent advances in the molecular pathogenesis and targeted therapies of medullary thyroid cancer. Curr Opin Oncol 24:229-234, 2012. DOI:[10.1097/CCO.0b013e328351c71a](https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e328351c71a)
6. Wells Jr SA, Robinson BG, Gagel RF et al.: Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol 30:134-141, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.35.5040](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5040)
7. Schoeffski P, Elisei R, Müller S et al.: An international, double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial (EXAM) of cabozantinib (XL184) in medullary thyroid carcinoma (MTC) patients (pts) with documented RECIST progression at baseline. ASCO Abstract, J Clin Oncol 30, Suppl: abstr 5508, 2012. http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=94113

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Martin Fassnacht (Klinikum der Universität München, Klinische Endokrinologie, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, München), Prof. Dr. Hans-Joachim Schmoll (Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Innere Medizin IV, Halle) und Prof. Dr. Christine Spitzweg (LMU Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Campus Grosshadern, München) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



Priv.-Doz. Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär