

Hauptstadtbüro der DGHO • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

5. Juli 2012

**Stellungnahme zur
Nutzenricbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V**

Vandetanib

IQWiG Bericht Nr. 134, veröffentlicht am 15. Juni 2012

Vorgangsnummer 2012-03-15-D-030

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Therapie - Stand des Wissens
 3. 1. Chemotherapie
 3. 2. Molekular-gezielte Therapie
 3. 3. Indikationen-Zeitpunkt der Therapie
4. Dossier und Bewertung von Vandetanib
 4. 1. Wirksamkeit von Vandetanib
 4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 3. Progressionsfreies Überleben als Patienten-relevanter Endpunkt
5. Vorgehen bei der Erstellung des IQWiG Berichtes
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Der Bericht zu Vandetanib bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist die fünfte Nutzenbewertung eines onkologischen Medikamentes nach dem AMNOG. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt.

Ziel ist die Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib bei Patienten mit aggressivem und symptomatischem Erkrankungsverlauf eines nicht-resektablen, lokal fortschrittenen oder metastasierten MTC.

Das IQWiG hält das vorgelegte Dossier für unvollständig und findet deshalb keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Vandetanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung durch das IQWiG ist sehr formal durchgeführt. Eckpunkte unserer Kritikpunkte sind:

- Vandetanib ist ein Durchbruch in der Therapie von Patienten mit progredientem und symptomatischem MTC.
- Vandetanib ist das erste Medikament in der Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms, für das eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens nachgewiesen wurde.
- Das progressionsfreie Überleben wird um einen klinisch relevanten Zeitraum verlängert.
- Die Begrenzung der Nutzenbewertung auf Patienten mit aggressivem und symptomatischem Erkrankungsverlauf ist medizinisch sinnvoll.
- Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG sind aufgefordert zu einer konstruktiven Zusammenarbeit im Interesse der Patienten.

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. Die Zahl der Neuerkrankungsfälle in Deutschland wird auf 300-400 pro Jahr geschätzt [1]. Bei einem Viertel der Patienten besteht eine genetische Prädisposition im Rahmen eines hereditären, autosomal dominant vererbten Tumor-Syndroms, i. e. Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) Typ 2A, Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) Typ 2B oder Familiäres Medulläres Schilddrüsenkarzinom (FMTC). Die bei Patienten ohne hereditäre Prädisposition auftretende Erkrankung wird als sporadisches MTC bezeichnet.

Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im lokal begrenzten Stadium besteht eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation. In der retrospektiven Analyse von 1252 Patienten des Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Projektes der USA lagen die 10-Jahres-Überlebensraten von Patienten ohne Lymphknotenmetastasen über 90%, von Patienten mit Lymphknotenmetastasen bei 75%, und für Patienten mit Fernmetastasen bei 40% [2].

Der individuelle Krankheitsverlauf von MTC Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung ist sehr variabel. Chemotherapie ist wenig effektiv. Die Remissionsraten liegen unter 20%. Die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit werden durch Chemotherapie nicht verlängert.

3. Therapie - Stand des Wissens

3. 1. Chemotherapie

Die Behandlungsmöglichkeiten bei Patienten mit nicht-resektabler Erkrankung waren bisher begrenzt. Neben Symptom-orientierten Maßnahmen wurden Zytostatika verwandt, entweder einzeln oder in Kombination. Die meisten Therapieprotokolle beinhalteten Dacarbazin (DTIC) oder Doxorubicin, allein oder zusammen mit anderen Medikamenten wie Cyclophosphamid oder Vincristin. Wirksamkeit bei einzelnen Patienten haben auch Capecitabin, Cisplatin, Etoposid o.ä.. Die Remissionsraten von Einzelsubstanzen oder Kombinationen der Chemotherapie liegen unter 20%. Für keines der Chemotherapie-Regime wurde eine Verlängerung der progressionsfreien oder der Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen. Eine Chemotherapie wird in aktuellen Konsensus-Leitlinien amerikanischer und europäischer Fachgesellschaften nicht mehr in der Erstlinientherapie empfohlen [3,4]. Andere Ansätze wie die Radiopeptid-Therapie sind bisher nur in sehr kleinen Patientenkollektiven untersucht und als experimentell anzusehen.

3. 2. Molekular-gezielte Therapie

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. Diese Erkenntnisse waren die Basis von Phase I - und Phase II – Studien zur Wirksamkeit unterschiedlicher Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Molekulare Ziele sind *RET*, *VEGFR*, *BRAF*, *MET* u. a.. Remissionen wurden u. a. beobachtet mit Axitinib, Capozantinib, Motesanib, Sorafenib, Sunitinib und Vandetanib [5]. Die Ergebnisse waren Grundlage multizentrischer Phase III Studien, die z. T. abgeschlossen und in den Ergebnissen publiziert, z. T. noch offen sind.

Als erste Substanz wurde Vandetanib (Caprelsa®) in Europa zur Therapie des aggressiven und symptomatischen MTC zugelassen.

3. 3. Indikationen-Zeitpunkt der Therapie

Der Verlauf von Patienten mit fortgeschrittenem MTC ist interindividuell sehr unterschiedlich. Das Krankheitsspektrum reicht von Patienten mit mehrjährig stabilem Verlauf bis zu rasch progredienter Metastasierung. Metastasen treten am häufigsten in den Lymphknoten, der Leber, den Lungen und den Knochen auf. Es wurde bisher nicht gezeigt, dass der frühzeitige Beginn einer systemischen Therapie – z. B. bei Anstieg von Calcitonin – die progressionsfreie oder die Gesamtüberlebenszeit verlängert.

Auch unter Berücksichtigung der potenziellen Nebenwirkungen medikamentöser Tumorthherapie wird der Beginn einer systemischen Behandlung auch in einer aktuellen europäischen Leitlinie [4] nur empfohlen bei

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

In einer kürzlich vorgestellten Phase III Studie zu Cabozantinib wurden nur MTC Patienten mit dokumentiertem Progress nach RECIST Kriterien aufgenommen. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit der Kontrollgruppe lag in dieser Studie bei 4,0 Monaten [6]. Das unterstreicht die Möglichkeit der objektiven Identifikation von Patienten mit ungünstigem Krankheitsverlauf.

Weitere Kriterien für einen Therapiebeginn können sein

- große Tumorlast
- drohende Komplikationen

4. Dossier und Bewertung von Vandetanib

4. 1. Wirksamkeit von Vandetanib

Grundlage der aktuellen Nutzenbewertung war eine zweiarmige, randomisierte Studie zum Einsatz von Vandetanib bei Patienten mit MTC [7]. Einschlusskriterien waren messbare Erkrankung und lokal fortgeschrittenes, nicht operables oder metastasiertes Stadium. Die Randomisierung wurde 2:1 zugunsten des Verum-Arms durchgeführt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben.

Die Therapie mit Vandetanib führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,46). Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit in der Kontrollgruppe lag bei 19,3 Monaten und war zum Zeitpunkt der Erstpublikation in der Vandetanib-Gruppe formal noch nicht erreicht. Berechnungen legten einen Wert von 30,5 Monaten nahe. Bei 45% der Patienten im Vandetanib-Arm wurde eine Remission erreicht. Im Kontroll-Arm erreichten 13 von 100 Patienten eine Remission, davon 12 allerdings erst nach Crossover in den Vandetanib-Arm.

Ein weiterer sekundärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zur Verschlechterung einer Schmerzsymptomatik. Vandetanib führte zu einer signifikanten Verzögerung dieses Patienten-relevanten Endpunktes (HR 0,61).

Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Vandetanib nicht verlängert.

4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung muss dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, es sollen Endpunktstudien vorliegen und sie soll sich in der praktischen Anwendung bewährt haben.

Der G-BA hat das IQWiG beauftragt, Vandetanib mit Best Supportive Care zu vergleichen. Das entspricht dem Stand des Wissens. Zwar wird Chemotherapie bei Patienten mit metastasiertem, symptomatischem MTC eingesetzt. Aufgrund ihrer eingeschränkten Wirksamkeit gibt es kein Standard-Chemotherapieregime als zweckmäßige Vergleichstherapie. In Deutschland ist keine Substanz der Chemotherapie für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms zugelassen.

4. 3. Progressionsfreies Überleben als Patienten-relevanter Endpunkt

In der Onkologie muss die Endpunktauswahl für eine Nutzenbewertung differenziert nach Krankheitsentität und Krankheitssituation erfolgen. In einer Palliativsituation hat die Gesamtüberlebenszeit einen hohen patientenrelevanten Nutzen. Dazu kommen andere Parameter wie Reduktion der Morbidität und Lebensqualität. Auch das progressionsfreie Überleben ist ein geeigneter Endpunkt, wenn es sich um eine relevante zeitliche Verlängerung handelt, wenn sie mit Rückbildung der MTC-assoziierten Morbidität und / oder einer messbaren Verbesserung der Lebensqualität assoziiert ist.

Bei MTC Patienten mit Progress in der bildgebenden Diagnostik beträgt die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit 4 Monate [6]. Der Progress ist mit einer hohen Morbidität belastet. In der publizierten Studie wurde in der Gesamtgruppe aller mit Vandetanib behandelten Patienten eine Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit von 11,2 Monaten gegenüber der Placebo-Gruppe erreicht. Das ist ein klinischer relevanter Zeitraum.

5. Vorgehen bei der Erstellung des Berichtes

Dem Bericht des IQWiG ist zu entnehmen, dass Astra Zeneca nicht die erforderlichen Unterlagen zur Verfügung gestellt hat. Der Auftrag des G-BA bezieht sich auf die Berechnung eines Zusatznutzens für Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC. Dies ist nur ein Teil der Patienten aus der Zulassungsstudie. Wegen der Unvollständigkeit der Unterlagen wurde kein Zusatznutzen berechnet.

Die Details der Interaktionen zwischen IQWiG und Astra Zeneca sind uns nicht bekannt. Ein öffentliches ‚Schwarze-Peter-Spiel‘ ist nicht im Interesse der betroffenen Patienten. Ärzte mit langjähriger und umfassender Erfahrung in der Betreuung von Patienten mit fortgeschrittenem MTC erleben die Behandlungsergebnisse mit den neuen Tyrosinkinase-Inhibitoren als Durchbruch. Wir erwarten, dass Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG konstruktiv zusammen arbeiten und kurzfristig einen Weg zur Klärung der offenen Fragen finden.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2005 - 2006, Häufigkeiten und Trends: Darm, 7. Auflage; 36 – 39, 2010.
2. 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)
3. Kloos RT, Eng C, Evans DB et al.: Medullary thyroid cancer: Treatment of the American Thyroid Association. Thyroid 19:565-613, 2009. DOI: [10.1089=thy.2008.0403](https://doi.org/10.1089=thy.2008.0403)
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 n 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. 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

7. 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)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Hans-Joachim Schmoll (Klinik für Innere Medizin IV, Onkologie / Hämatologie, Universitätsklinikum Halle), PD Dr. Martin Fassnacht (Schwerpunkt Endokrinologie & Diabetologie, Med. Klinik I, Universitätsklinikum Würzburg), Dr. Stefan Müller (Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Essen) und Frau Prof. Dr. Christine Spitzweg (Med. Klinik II, Klinikum der Universität München-Campus Großhadern, München) erarbeitet.



Prof Dr. med. Gerhard Ehninger
Geschäftsführender Vorsitzender



Dr. med. Friedrich Overkamp
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Sekretär und Schatzmeister