



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

24. Januar 2022

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Vandetanib
beim medullären Schilddrüsenkarzinom**

veröffentlicht am 3. Januar 2022

Vorgangsnummer 2021-10-01-D-738

IQWiG Bericht Nr. 1261

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Vandetanib (Caprelsa®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Vandetanib (Caprelsa®) beim medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) wird nach Ablauf der vom G-BA im ersten Verfahren festgelegten Frist (1. Oktober 2021) durchgeführt. Vandetanib ist indiziert für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Patient*innen mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Die Zulassung gilt für Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter. Im ersten Verfahren hatte den Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgelegt. In der Fachinformation wird auf die Relevanz des *RET*-Mutationsstatus bei der Interpretation der Daten und der Therapieindikation hingewiesen.

Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu identischen Bewertungsvorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Cabozantinib	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung der ZVT entspricht dem Stand der Versorgung und den Empfehlungen der Fachgesellschaften.
- Basis der Zulassung und des ersten Verfahrens der frühen Nutzenbewertung war D4200C00058 (kurz Studie 58), eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie zum Vergleich von Vandetanib versus Placebo. Vandetanib führte zu einer Erhöhung der Ansprechrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,47) und zur Verlängerung der Zeit bis zur Schmerzprogression. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert, allerdings war dieser Endpunkt wegen der hohen Zahl von Crossover-Patient*innen nicht zuverlässig beurteilbar.
- Die zusätzlich in diesem Dossier vorgelegten Daten der Studie D4200C00104 (kurz Studie 104) zeigen bei *RET*-positiven Patient*innen eine Ansprechrate von 41,8% vs 5% bei *RET*-negativen Patient*innen.
- Die Nebenwirkungen von Vandetanib sind relevant und belastend, aber beherrschbar und generell reversibel.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Vandetanib den Grad 2 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Vandetanib gehört zur Standardtherapie bei Patient*innen mit *RET*-positivem, aggressivem und symptomatischem, medullärem Schilddrüsenkarzinom. Daten zum direkten Vergleich gegenüber Cabozantinib liegen nicht vor.

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 aller Neuerkrankten an Schilddrüsenkarzinom in Deutschland wurde für das Jahr 2016 auf 5.280 Frauen

und 2.500 Männer geschätzt [1]. Bei 20-25% der MTC Patient*innen besteht eine genetische Prädisposition.

Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im lokal begrenzten Stadium besteht eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation. Der individuelle Krankheitsverlauf von MTC-Patient*innen mit fortgeschrittener Erkrankung ist sehr variabel. Eine klassische Chemotherapie ist heute in den aller meisten Fällen nicht mehr state-of-the-art und lediglich bei sehr aggressiven Verläufen im fortgeschrittenen Stadium eine Therapieoption (off label) auf Basis kleiner Fallserien. Die Remissionsraten liegen unter 20% [2-5].

3. Stand des Wissens

Eine zentrale Rolle in der Pathogenese des MTC spielt das *RET* Protoonkogen. *RET* Mutationen sind bei etwa 95% der Patient*innen mit genetischer Prädisposition nachweisbar. Beim sporadischem MTC sind *RET* Mutationen in mehr als der Hälfte der Patient*innen nachweisbar, bei 85% als Mutation *M918T*. Neben *RET*- spielen auch *RAS*-Mutationen eine wichtige Rolle in der Pathogenese des medullären Schilddrüsenkarzinom. Beim fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom liegen *RET*-Mutationen in bis zu 90% der Fälle vor [6]. Die Aktivierung weiterer Tyrosinkinase ist relevant für Progression und Metastasierung [7].

Bei etwa 10% der Patient*innen besteht bereits bei Erstdiagnose eine metastasierte Erkrankung. Bei weiteren 20-40% treten Metastasen im weiteren Krankheitsverlauf auf. Ein sensitiver und spezifischer Parameter in der Nachsorge ist die Bestimmung von Calcitonin und die Bestimmung der Calcitonin-Verdopplungszeit.

Die Therapiesituation beim fortgeschrittenen und metastasierten MTC hat sich in den letzten 10 Jahren durch die Zulassung der beiden Multikinase-Inhibitoren Vandetanib im Jahr 2012 [8] und von Cabozantinib im Jahr 2014 [9] deutlich verbessert.

In der klinischen Praxis erfolgt eine Sequenztherapie der beiden zugelassenen Multityrosinkinase-Inhibitoren [10-13]. Im Rezidiv oder bei Refraktärität steht jetzt mit Selpercatinib ein spezifischer *RET*-Inhibitor zur Verfügung [14].

Vandetanib ist ein Multikinase-Inhibitor. Es hemmt insbesondere die Signalübertragungswege von VEGFR-1 bis 3, EGFR sowie *RET*-1.

Ergebnisse zur Erstlinientherapie mit Vandetanib und Cabozantinib sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: TKI - Therapie bei Patient*innen mit aggressivem und symptomatischem Verlauf eines medullären Schilddrüsenkarzinoms

Studie	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ² (OR ³)	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
ZETA, D4200C000 58 [8]	fortgeschritten	Placebo	Vandetanib	331	13 vs 45 ⁶ p < 0,001	19,3 vs 30,5 0,46 ⁷ p < 0,001	0,89 n. s. ⁸
	fortgeschritten, aggressiv und symptomatisch	Placebo	Vandetanib	186	16,7 vs 44,4 4,00 p < 0,0001	16,0 vs n.e. 0,47 p < 0,0024	1,06 n. s.
EXAM [9]	fortgeschritten, Progress in der Bildgebung	Placebo	Cabozantinib	330	-	17,4 vs 54,0 0,28 p < 0,0001	21,1 vs 26,6 0,85 n. s.
	fortgeschritten, Progress in der Bildgebung;	Placebo	Cabozantinib	126	-	17,4 vs 60,6 0,15	18,9 vs 44,3 0,60

	RET Mutation M918T					p < 0,0001	p = 0,0255
EXAMINER	fortgeschritten, (37% vorbehandelt);	Cabozantinib 140 mg	Cabozantinib 60 mg	247	-	13,9 vs 11,0 1,24 n. u. ⁹	33,0 vs 29,4 1,12 n. u.
	fortgeschritten, (37% vorbehandelt); RET Mutation M918T	Cabozantinib 140 mg	Cabozantinib 60 mg	111	-	10,7 vs 8,5 1,38 n. u.	33,0 vs 27,0 1,07 n. u.

¹ N - Anzahl Patient*innen; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Wochen; ⁴ HR - Hazard Ratio, OR – Odds Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio bzw. Odds Ratio für Neue Therapie**; ⁸ n.s. – nicht signifikant; ⁹ n.u. – nicht unterlegen;

Tabelle 2: Vandetanib in der Therapie von Patient*innen in Abhängigkeit vom RET-Status

Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜLZ ⁵
Dossier	RET mutiert	-	Vandetanib	55	41,8⁶	24,6	
Dossier	RET nicht mutiert	-	Vandetanib	20	5,0	24,6	

¹ N - Anzahl Patient*innen; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreies Überleben, in Monaten; ⁵ ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit; ⁶ **Ergebnis für Neue Therapie**;

4. Dossier und Bewertung von Vandetanib

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Standard in der Erstlinientherapie von Patient*innen mit behandlungsbedürftigem, medullärem Schilddrüsenkarzinom ist entweder der Einsatz von Cabozantinib oder Vandetanib. Zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Verfahren ist Cabozantinib. Der in der Zulassungsstudie eingesetzte Vergleich gegenüber Placebo ist ethisch nicht mehr vertretbar.

4.2. Studien

Die Zulassungsstudie D4200C00058 wurde in Australien, Europa, Nordamerika und Asien durchgeführt. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Die Studie 104 war eine Postzulassungsstudie zur Wirksamkeitsauswertung entsprechend dem RET-Status. Der finale Datenschnitt erfolgt am 17. Dezember 2020.

Die Daten der Zulassungsstudie waren in einem Peer-Review-Journal publiziert worden [8], publizierte Daten eines späteren Follow-up liegen nicht vor.

4.3. Endpunkte

4.3.1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patient*innen mit malignen Erkrankungen. Allerdings hatten bereits zum Zeitpunkt der früheren Nutzenbewertung durch den G-BA 63,3% der Patient*innen ein Crossover in den Kontrollarm durchgeführt. Bei dieser hohen Zahl von Crossover-Patient*innen und der hohen Wirksamkeit des Medikamentes auch im Kontrollarm ist die Gesamt-Überlebenszeit als Endpunkt in diesem Verfahren der Nutzenbewertung nicht geeignet.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Remissionsrate

Die Remissionsrate war primärer Endpunkt der Postzulassungsstudie 104. Hier zeigte sich, dass die Therapie mit Vandetanib bei Patient*innen ohne Nachweis einer *RET*-Mutation nur im Ausnahmefall zu einem Tumoransprechen führt.

4. 3. 2. 2. Progressionsfreies Überleben

Vandetanib führte gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.

In der Postzulassungsstudie 104 zeigte sich kein Unterschied im medianen progressionsfreien Überleben zwischen Patient*innen in Abhängigkeit vom *RET*-Mutationsstatus.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten im Sinne eines Patient-Reported Outcome (PRO) waren in der Zulassungsstudie bei der Symptom-Analyse zur Schmerzprogression erfasst worden.

In der Postzulassungsstudie 104 wurden keine Daten zur Lebensqualität erfasst.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Es liegen keine neuen Daten zur Erfassung und Bewertung von Nebenwirkungen, auch nicht zu Langzeitnebenwirkungen vor. Nebenwirkungen aller CTCAE Grade, die bei mehr als 5% der mit Vandetanib behandelten Patient*innen 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%).

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patient*innen-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Vandetanib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [15, 16].

ESMO-MCBS v1.1 Vandetanib 2

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Das hier vorgelegte Dossier ergibt wenig neue Erkenntnisse zur Wirksamkeit von Vandetanib bei Patient*innen mit behandlungsbedürftigem, medullären Schilddrüsenkarzinom. Mangels neuer Daten bleiben die bisherigen Aussagen über die Wirksamkeit von Vandetanib bestehen, ein Vergleich gegenüber Cabozantinib ist nicht möglich.

Die in der Postzulassungsstudie erhobenen Daten zur Relevanz des *RET*-Mutationsstatus deuten auf geringe Wirksamkeit bei *RET*-negativen Tumoren, aber auf eine besonders gute Wirksamkeit bei *RET*-positiven Tumoren hin.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015/2016, Häufigkeiten und Trends: Schilddrüse, 12. Ausgabe; 118 – 121, 2019.
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. Hadoux J, Schlumberger M. Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31(3): 335–347, 2017. DOI:
4. Wu LT, Averbuch SD, Ball DW et al.: Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Cancer* 73:432-436, 1994. DOI: [10.1002/1097-0142\(19940115\)73:2<432::aid-cncr2820730231>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940115)73:2<432::aid-cncr2820730231>3.0.co;2-k)
5. Deutschbein T, Matuszczyk A, Moeller LC et al.: Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: a single-center experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 119:540-543, 2011. DOI: [10.1055/s-0031-1279704](https://doi.org/10.1055/s-0031-1279704)
6. Romei C, Ciampi R, Casella F et al.: RET mutation heterogeneity in primary advanced medullary thyroid cancers and their metastases. *Oncotarget* 9:9875-9884, 2018. DOI: [10.18632/oncotarget.23986](https://doi.org/10.18632/oncotarget.23986)
7. Sherman SI, Clary DO, Elisei R et al.: Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer* 122:3856-3864, 2016. DOI: [10.1002/cncr.30252](https://doi.org/10.1002/cncr.30252)
8. 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)
9. Schlumberger M, Elisei R, Müller S et al.: Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 28:2813-2819, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdx479](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx479)
10. Oba T, Chino T, Soma A et al.: Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Endocr J* 67:1215-1226, 2020. DOI: [10.1507/endocrj.EJ20-0171](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0171)
11. Koehler VF, Adam P, Frank-Raue K et al.: Real-World Efficacy and Safety of Cabozantinib and Vandetanib in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid* 31:459-469, 2021. DOI: [10.1089/thy.2020.0206](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0206)
12. Efstathiadou ZA, Tsentidis C, Bargiota A et al.: Benefits and Limitations of TKIs in Patients with Medullary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J* 10:125-129, 2021. DOI: [10.1159/000509457](https://doi.org/10.1159/000509457)
13. Filetti S, Durante C, Hartl D et al.: Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 30:1856-1883, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz400](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400)
14. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B et al.: Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 383:825-835, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2005651](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005651)
15. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
16. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Prof. Dr. Martin Fassnacht (Universitätsklinikum Würzburg, Endokrinologie und Diabetologie) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maike de Wit
Mitglied im Vorstand



Dr. med. Carsten-Oliver Schulz
Mitglied im Vorstand