

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

Datum	04.07.2012
Stellungnahme zu	Vandetanib, Nr. 134, A12-09, Version 1.0, 13.06.2012
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

## 1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Vandetanib (Caprelsa<sup>®</sup>) wurde zugelassen für die Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Für diese klinische Situation steht bisher nur die „best supportive care“ (BSC) und keine gezielte evidenzbasierte Therapie zu Verfügung (1). Die AkdÄ begrüßt es daher grundsätzlich, dass mit Vandetanib eine neue Therapieoption für diese Patienten vorliegt.</p> <p><b><u>Studiendesign und Endpunkte</u></b></p> <p>Zur Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber BSC lag laut Einschätzung des IQWiG ein inhaltlich unvollständiges Dossier des pharmazeutischen Unternehmens (pU) vor. Die Unvollständigkeit besteht darin, dass keine Differenzierung hinsichtlich des Krankheitsverlaufs (aggressiv und symptomatisch) der in der Zulassungsstudie (D4200C00058, Studie 58) eingeschlossenen Patienten vorgenommen wurde, obwohl die Daten eine getrennte Darstellung möglich gemacht hätten.</p> <p>Vandetanib ist für MTC-Patienten mit aggressivem und symptomatischem Verlauf zugelassen, die Studienpopulation der Studie 58 umfasst auch Patienten, die keinen solchen Verlauf zeigten. Eine Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib in der</p>	

zugelassenen Indikation war durch das IQWiG somit nicht möglich. Daher ist eine kritische Analyse der Zulassungsstudie im IQWiG-Bericht nicht erfolgt. Es wird lediglich darauf verwiesen (siehe S. 12), dass sich das IQWiG den Aussagen des pU zur Patientenrelevanz der in der Studie untersuchten und im Dossier beschriebenen Endpunkte (siehe Dossier Modul 4 A; u. a. S. 28, 30, 38–42) nicht uneingeschränkt anschließt.

Die AkdÄ wird sich im Folgenden zu einigen Aspekten des Studiendesigns, der Analysen und der klinischen Relevanz der Ergebnisse äußern.

#### Ein- und Ausschlusskriterien

In der für die Bewertung relevanten Studie 58 wurden die Ein- und Ausschlusskriterien korrekt gewählt. Es erfolgte keine Stratifizierung der Studienkollektive.

#### Endpunkte

In der Studie 58 wurden Ergebnisse zu den folgenden Zielgrößen erhoben (vgl. Dossier, Modul 4 A; S. 38 ff.): Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS), objektive Ansprechrate (ORR), Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP), gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL, anhand des FACT-G-Fragebogens).

Ergebnisse für die Population, die im Dossier des pU (Modul 4 A) beschrieben wird, zeigen eine statistisch signifikante Verlängerung des primären Endpunktes PFS unter Vandetanib versus Placebo. Zum Zeitpunkt der Auswertung lag das mediane PFS unter Placebo bei 19,3 Monaten. Da noch nicht genug Ereignisse eingetreten waren, konnte das PFS unter Vandetanib jedoch noch nicht berechnet werden und wurde auf 30,5 Monate geschätzt (vgl. Dossier, Modul 4 A, S. 68–71). Eine signifikante Verlängerung des OS zeigte sich nicht. Der Daten-Cut-off erfolgte zu einem Zeitpunkt,

zu dem lediglich 15 % der Patienten verstorben waren. Des Weiteren hatten Patienten der Placebogruppe die Möglichkeit, bei Erreichen des Endpunktes „Krankheitsprogression“ nach Entblindung in einer offenen Studienphase Vandetanib zu erhalten (Cross-Over), was den Nachweis eines Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen erschwert. Eine endgültige Aussage über das OS kann laut des pU erst getroffen werden wenn  $\geq 50$  % der Patienten verstorben sind (Dossier, Modul 4 A, S. 63–65).

Zur Beantwortung der Frage, inwieweit die Verlängerung des PFS für Patienten von klinischer Relevanz ist, wäre es aus Sicht der AkdÄ unerlässlich zu untersuchen, ob diese Verlängerung von einer Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome und/oder der krankheitsbezogenen Lebensqualität begleitet wurde (2). Eine biometrisch belastbare Analyse der Lebensqualität liegt jedoch nicht vor. Vielmehr wurde der Endpunkt HRQoL allein deskriptiv ausgewertet. Darüber hinaus zeichnet sich die deskriptive Statistik dadurch aus, dass (zu allen Zeitpunkten) ein hoher Anteil der Patienten nicht berücksichtigt wurde und der Anteil Patienten mit fehlenden Daten zwischen den Behandlungsgruppen nicht balanciert war. Auf Grundlage dieser wenig validen Ergebnisse muss konstatiert werden, dass zwischen den Behandlungsgruppen keine bedeutenden Unterschiede bestanden (Dossier, Modul 4 A, S. 89–92).

#### Notwendigkeit der Erhebung weiterer Daten

Die Zulassung von Vandetanib erfolgte konditional und wurde an die Aufforderung zur Vorlage weiterer Daten geknüpft ((3), S. 50). Aus Sicht der AkdÄ müssen zukünftige Studien gezielt MTC-Patienten einschließen, die der zugelassenen Indikation entsprechen, also die Einschlusskriterien für eine symptomatische (z. B. Schmerzscore  $> 4$ , WHO Status  $\geq 1$ , Diarrhoen usw.) und aggressive Erkrankung

(z. B. Calcitonin-Verdopplungszeit < 2 Jahre, Metastasen mit Wachstumsprogredienz usw.) erfüllen. Darüber hinaus sollten sie ausreichende Power besitzen, den Nutzen in Abhängigkeit vom RET(rearranged during transfection)-Mutationsstatus festzustellen oder zu widerlegen; da dieser bei RET-negativen MTC-Patienten zurzeit fraglich ist. Sollte aus ethischen Gründen eine prospektive, placebokontrollierte Studie bei (auch) RET-positiven Patienten nicht zu befürworten sein, wäre ein geeignetes Studiendesign z. B. eine dreiarmlige Studie, bei der RET-negative Patienten auf Vandetanib versus Placebo randomisiert werden und RET-positive Patienten Vandetanib erhalten. Das Studienprotokoll sollte eine verblindete Erhebung von OS/PFS sowie die Erhebung und biometrisch belastbare Auswertung der Schmerzprogression (TWP) und gesundheitsbezogener Lebensqualität vorsehen.

#### **Zulassungspopulation**

Patienten mit bereits weit fortgeschrittener MTC-Erkrankung können auch ohne Behandlung einen relativ indolenten Krankheitsverlauf bzw. eine lange Überlebenszeit haben (2;4). Die Therapie mit Vandetanib ist durch ein beträchtliches Maß an Risiken bzw. schweren unerwünschten Ereignissen gekennzeichnet ((3–6); Dossier, Modul 4 A). Daher kann es sehr wohl sein, dass sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis in Patientenpopulationen mit unterschiedlich schwerer Symptomatik und Aggressivität der Erkrankung voneinander unterscheidet.

Aus Sicht der AkdÄ ist daher die Beschränkung der Zulassung auf Patienten mit hoher Behandlungsbedürftigkeit (aggressiv und symptomatisch) zumindest bis zum Vorliegen weiterer Studien gerechtfertigt.

	<p>Vor diesem Hintergrund erscheint die getrennte Betrachtung des Zusatznutzens für die Subgruppe, die dem zugelassenen Anwendungsgebiet entspricht, sinnvoll. Dies gilt insbesondere, da für patientenrelevante Endpunkte wie Lebensqualität keine belastbaren Daten vorgelegt wurden. Zu Recht weist das IQWiG darauf hin, dass in der Zulassungsstudie (5) ein relevanter Anteil der Patienten nicht der zugelassenen Hochrisikogruppe angehört bzw. 44 % keinen progressiven und symptomatischen Verlauf haben.</p>	
--	---	--

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## 2. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier Nutzenbewertung, S. 6	AkdÄ	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde aus Sicht der AkdÄ mit der „best supportive care“ (BSC) richtig gewählt.</p>	
<p>IQWiG Dossier Nutzenbewertung, S. 5, 10, 11</p> <p>IQWiG Dossier Nutzenbewertung, S. 15-23</p>		<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Die AkdÄ ist der Ansicht, dass auf Grundlage der für die frühe Nutzenbewertung vorgelegten Daten eine Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib gegenüber BSC im zugelassenen Anwendungsgebiet – d. h. für Patienten mit aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC – nicht möglich ist. Damit schließt sich die AkdÄ grundsätzlich der Aussage des IQWiG an, dass es aufgrund der Unvollständigkeit der vorgelegten Daten derzeit keinen Beleg für einen Zusatznutzen gibt.</p> <p>Das IQWiG bemängelt zu Recht, dass die Zulassungspopulation (bzw. eine adäquate Näherung an diese) im Zulassungsprozess abgegrenzt werden konnte und damit eine separate Analyse leicht möglich gewesen wäre. Diese wurde für die Erstellung des Dossiers zur Nutzenbewertung aber nicht durchgeführt. Die AkdÄ konstatiert, dass</p>	

<p>IQWiG Dossier Nutzenbewertung S. 5, 10</p>	<p>immer, wenn dies möglich ist, vollständige Daten und Subgruppenanalysen vorgelegt werden müssen, um einen potentiell vorhandenen Zusatznutzen im Anwendungsgebiet auch zu belegen.</p> <p>Allerdings ist der Formulierung des IQWiG, dass es keine Patientengruppe gibt, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt, in dieser absoluten Form nicht zuzustimmen. Der Zusatznutzen wurde weder belegt noch widerlegt.</p> <p>Leider wurde es vom pU versäumt, mit dem Dossier eine Auswertung der Daten von Patienten mit symptomatischem und aggressivem (oder symptomatischem und progressivem) Verlauf des MTC vorzulegen und damit die frühe Nutzenbewertung im zugelassenen Anwendungsgebiet zu ermöglichen. Die AkdÄ bedauert dies auch deshalb, weil die vorliegenden Daten aus dem EPAR ((3), S. 42) die Annahme zulassen, dass die Wirksamkeit von Vandetanib im zugelassenen Anwendungsgebiet nicht geringer ist als in der gesamten Population der Studie 58, so wie sie im Dossier dargestellt wird.</p> <p>So verweisen die vorhandenen Daten im EPAR beispielsweise darauf, dass gerade Patienten mit einer raschen Verdopplung des Tumormarkers Calcitonin (CTN) und des karzinoembryonalen Antigens (CEA) von <math>\leq 24</math> Monaten gut auf Vandetanib ansprechen ((3), S. 44; (7)).</p>	
---	---	--

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)



## Literatur:

1. Kloos RT, Eng C, Evans DB et al.: Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19: 565-612.
2. Solomon B, Rischin D: Progress in molecular targeted therapy for thyroid cancer: vandetanib in medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 119-121.
3. EMA: Caprelsa<sup>®</sup> - vandetanib: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002315/WC500123603.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002315/WC500123603.pdf). Doc.Ref.: EMA/128076/2012. Stand: 17. November 2011.
4. Langmuir PB, Yver A: Vandetanib for the treatment of thyroid cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 71-80.
5. Wells SA, Jr., 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* 2012; 30: 134-141.
6. Zang J, Wu S, Tang L et al.: Incidence and risk of QTc interval prolongation among cancer patients treated with vandetanib: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e30353.
7. Chatal JF, Kraeber-Bodere F, Goldenberg DM, Barbet J: Treatment of metastatic medullary thyroid cancer with vandetanib: need to stratify patients on basis of calcitonin doubling time. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2165.