



(19924) CAPRELSA, Sanofi-Aventis (Suisse) SA

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Mai 2019

1 Zulassung Swissmedic

CAPRELSA wurde von Swissmedic per 01. Mai 2012 mit folgender Indikation zugelassen:

„Zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, schnell fortschreitendem und symptomatischem, metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

Studie 1 - Studie 58, ZETA-Studie (Code: D4200C00058; NCT00410761):

- **Wells JS et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, doubleblind phase III trial. J Clin Oncol 2012; 30:134-141.**
- **Kreissl MC et al. Efficacy and safety of vandetanib in aggressive and symptomatic medullary thyroid cancer (MTC) - analysis from the ZETA trial (NCT00410761). Eur Thyroid J 2014; 3 (supp 1): 73-226, Abstract 19**

Es handelt sich um eine multizentrische (63 Studienzentren in 24 Ländern), randomisierte, placebokontrollierte, zweiarmige, doppelblinde Phase-III-Studie. Die Studie wurde mit insgesamt 331 Patienten durchgeführt, die im Verhältnis 2 zu 1 randomisiert worden sind. Die Gesamtstudienpopulation besteht aus Patienten, bei denen das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) in nicht resektablem und lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium ist, dessen Krankheitsverlauf jedoch nicht notwendigerweise aggressiv und symptomatisch sein musste. Da die Zulassung von Vandetanib auf Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC begrenzt ist, umfasst die Zielpopulation innerhalb des Indikationsbereiches von den insgesamt 331 Patienten deshalb lediglich 186 Patienten, davon 126 im Vandetanib-Arm und 60 im Placebo-Arm. Die Patienten im Prüfarm (n=231) erhielten einmal täglich 300mg Vandetanib; im Kontrollarm (n=100) wurde einmal täglich Placebo verabreicht. Sowohl im Vandetanib-Arm als auch im Placebo-Arm haben die Patienten eine als Best-Supportive-Care eingestufte Begleitbehandlung bekommen. Die Studienmedikation wurde protokollgemäss bis zum Auftreten einer Progression fortgeführt. Beim Auftreten einer Progression beendeten die Patienten die randomisierte Behandlungsphase mit der Studienmedikation und hatten nach Entblindung die Option eines Wechsels in eine offene Behandlungsphase mit Vandetanib (Crossover bzw. Weiterbehandlung). Aus der Zielpopulation nahmen dies 38 der 43 Patienten mit Progression im Placebo-Arm und 26 der 69 Patienten mit Progression im Vandetanib-Arm in Anspruch.

Für den primären Endpunkt konnte eine statistisch signifikante Verbesserung in Bezug auf das PFS für Vandetanib verglichen mit Placebo (Hazard Ratio [HR] = 0.46; 95%-Konfidenzintervall [KI] = 0.31 – 0.69; $p=0.0001$) aufgezeigt werden. Bei den Patienten unter Vandetanib wurde das mediane PFS noch nicht erreicht (73/231; 32%) basierend auf der statistischen Modellierung der bis zum 43. Perzentil beobachteten Daten lässt sich jedoch ein medianes PFS von 30.5 Monaten vorhersagen. Bei Placebo lag das PFS im Median bei 19.3 Monaten (51/100; 51%) ($\Delta 11.2$ Monate).

Eine Subgruppenanalyse für die Patientenpopulation ($n=186$ Patienten; Kreissl 2014), welche Indikationsrelevant ist (symptomatische progrediente Erkrankung) ergab, dass das PFS in dieser Subgruppe statistisch signifikant verlängert war (22.1 Monate Vandetanib vs. 8.3 Monate Placebo; HR 0.33; $p = 0.0226$) ($\Delta 13.8$ Monate).

Es wurde zudem eine nachträgliche Subgruppen-Analyse des negativen RET-Status der pivotalen Studie 1 durchgeführt. Die Posthoc-Analyse hinsichtlich RET-Status ergab, dass die Ansprechrate bei Patienten mit unbekanntem oder negativen RET-Status ($n=79$) etwas geringer war als bei Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus ($n = 187$): 35.9% vs. 51.8%. Die PFS HR bei Patienten mit dokumentierter RET-Mutation ($n = 187$) betragen 0.45 (95%KI: 0.26; 0.78) resp. 0.57 (95%KI: 0.29; 1.13) bei Patienten mit unbekanntem oder negativen RET-Status ($n=79$). Es gilt zu beachten, dass unter den Patienten mit unbekanntem oder negativen RET-Status nur 8 Patienten (und nur 2 davon unter Vandetanib) bestätigt negativ waren; die übrigen Patienten hatten einen unbekanntem Status.

Die ORR (objektive Ansprechrate) im sekundären Endpunkt lag bei 45.0% unter Vandetanib und 13.0% unter Placebo (Odds Ratio [OR] 5.48; 95%KI 2.99–10.79; $p < 0.0001$). Ein statistisch signifikanter Vorteil wurde für den sekundären Endpunkt Zeit bis zur Schmerzverschlimmerung gesehen (7.58 Monate unter Vandetanib vs. 3.25 Monate unter Placebo; HR: 0.61; 95%KI: 0.43-0.87; $p=0.006$). Die biochemische Ansprechrate für beide Tumormarker war unter Vandetanib statistisch signifikant höher als unter Placebo: Calcitonin (CTN): 69% vs. 3%; (OR = 72.9; $p < 0,001$) und karzinoembryonales Antigen (CEA): 52% vs. 2% (OR = 52.0; $p < 0.001$).

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse (Stichtag 31. Juli 2009) waren die OS-Daten noch nicht reif. Zwischenzeitlich liegt ein Nachtrag zum Clinical Overview (Addendum 20.11.2017) vor, der die Gesamtüberlebensdaten, die bis zum September 2015 erhoben wurden, enthält. Die klinische Datenbank wurde gemäss Protokoll am 28. Oktober 2015 geschlossen, nachdem die prognostizierten 166 Todesfälle (168 (50,8%) Patienten waren gestorben) eingetreten waren. Die Überlebensrate und das mediane Gesamtüberleben (81.6 Monate im Vandetanib-Arm und 80.4 Monate im Placebo-Arm) waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens (HR 0.99; 95% KI =0.72; 1.38; $p = 0.9750$). Aufgrund der hohen Zahl von Patienten, die in der verblindeten Phase zu Placebo randomisiert wurden und zur offenen Behandlung mit Vandetanib wechselten (79,0%; 79/100 Patienten in der abschliessenden OS-Analyse), war es jedoch nicht möglich, die Gesamtüberlebensdaten eindeutig zu beurteilen, da die Daten durch dieses Crossover verzerrt waren.

Studie 2 - Studie 97 (code: D4200C00097), (NCT01496313). Nicht publiziert.

An international, randomised, double-blind, two-arm study to evaluate the safety and efficacy of Vandetanib 150mg/d and 300mg/day in patients with unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma with progressive or symptomatic disease.

Eine Schlüsselfrage im Zusammenhang mit der Verwendung von Vandetanib ist, ob die Studie 1 (ZETA-Studie) die richtige Dosis von Vandetanib identifiziert hatte, da mehrere ungeklärte Todesfälle in der Vandetanib-Behandlungsgruppe auftraten. In der vorliegenden Studie 2 wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis, d.h. Dosis/Wirkungsbeziehung und Toxizität der beiden Ausgangsdosierungen von Vandetanib, 150 mg/Tag und 300 mg/Tag, bei Patienten mit symptomatischer oder progressiver MTC untersucht. Es handelt sich um eine randomisierte, multizentrische Phase-IV-Studie. Die Studie besteht aus einer doppelblinden randomisierten Phase (Teil A: maximal 14 Monate) und einer unverblindeten Phase (Teil B: 2 Jahre Gesamtdauer pro Patient). Teil A wurde im April 2014 abgeschlossen; der geschätzte Studienabschluss für Teil B ist der Dezember 2019. Die Gesamtstudienpopulation besteht aus Patienten, bei denen das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) in nicht resektablem und lokal fortgeschrittenem

oder metastasiertem Stadium ist, mit fortschreitender oder symptomatischer Erkrankung. Im Teil A (randomisiert) erhielten die Patienten im Arm A (n=40) einmal täglich 150mg Vandetanib, die Patienten im Arm B (n=41) erhielten einmal täglich 300mg Vandetanib. Nach Abschluss von Teil A wurde die Studie entblindet und die Patienten in beiden Armen konnten entweder mit der Anfangsdosis weiterbehandelt werden oder in Arm A auf 300mg/Tag wechseln. Insgesamt zeigten 24.7% der Patienten in der ITT-Gesamtpopulation (20/81) im Teil A ein objektives Ansprechen (ORR, primärer Endpunkt) innerhalb von 14 Monaten; 19 Patienten hatten eine partielle Remission und 1 Patient eine komplette Remission. Es gab mehr Responder in der 300mg-Gruppe als in der 150mg-Gruppe (29.3% vs. 20.0%).

Obwohl die Ergebnisse dieser Studie ein klinisches Ansprechen mit beiden Vandetanib-Dosen zeigten, zeigte die 300mg-Dosis laut Zulassungsinhaberinnen einen günstigeren Trend im Vergleich zur 150mg-Gruppe in der ORR. Dies deutet darauf hin, dass für die meisten Patienten 300mg Vandetanib die am besten geeignete Anfangsdosis ist; jedoch können Dosisreduktionen zur Behandlung von unerwünschten Wirkungen und niedrigere Anfangsdosen für Patienten mit bestimmten Komorbiditäten in Betracht gezogen werden.

Studie 3 - Studie 104 (Code: D4200C00104); NCT01945762. Nicht publiziert.

Observational study to evaluate vandetanib in RET +/- Patients with metastatic medullary thyroid cancer.

Die Ergebnisse der Studie 1 deuteten darauf hin, dass für Patienten mit einer RET-Mutation eine bessere Reaktion auf Vandetanib als für Patienten ohne RET-Mutation oder mit unbekanntem RET-Status gezeigt werden konnte. Die EMA befand, dass die Notwendigkeit bestehe, solche Unterschiede in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib bei Patienten mit sporadischem MTC mit RET (-) und RET (+) -Mutationsstatus im Rahmen einer weiteren Studie zu bestätigen. Die vorliegende Studie 3 wurde daher auf Verlangen der EMA durchgeführt, um die spezifische Verpflichtung nach der Zulassung für die bedingte Zulassung zu erfüllen. Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, nicht-interventionelle, prospektive, offene, Phase IV Beobachtungsstudie mit zwei Studienkohorten: RET positive resp. RET negative Patienten, die mit einmal täglich 300mg Vandetanib behandelt werden. Die Gesamtstudienpopulation besteht aus Patienten mit sporadischen MTC im nicht resektablen und lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium mit symptomatischer und aggressiver Erkrankung. Die klinischen Merkmale der bisher randomisierten Studienpopulation sind ähnlich wie die der Studie 1, ausser dass die Zielpopulation in der vorliegenden Studie auf Patienten mit sporadischer MTC beschränkt ist; die Studie 1 umfasste 33 Patienten (10%) mit hereditärer MTC. Bis zum 2. August 2018 (Auswertung von Daten einer nicht vorab geplanten Interimsanalyse) wurden 34 Patienten in die Studie aufgenommen; davon 26 Patienten (76.5%) mit positiver RET-Mutation und 8 (23.5%) mit negativer RET-Mutation. Zu diesem Zeitpunkt betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer 1 Jahr. 14 Patienten (41.2%), darunter 4 Patienten mit RET- (-) -Status, werden weiterhin in der Studie mit Vandetanib behandelt. Die objektive Ansprechrates (ORR) in der positiven RET-Population betrug 19.2% (5 Patienten mit Komplettremission (CR) oder partieller Remission (PR), die für 2 oder mehr aufeinanderfolgende Beurteilungen aufrechterhalten wurde) und 0% für negative RET-Patienten (3 Patienten mit PR, die jedoch nicht für 2 oder mehr aufeinanderfolgende Beurteilungen aufrechterhalten wurde). Die Daten für PFS und OS waren zum Zeitpunkt der Datenextraktion (2. August 2018) noch nicht ausgereift und zu begrenzt, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Sicherheit/Verträglichkeit

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Diarrhö (55.4%), Ausschlag (45%), Nausea (33.8%), Hypertonie (inklusive hypertensive Krise und akzelerierte Hypertonie 33%) und Kopfschmerzen (26%). Häufig kommt es unter Vandetanib auch zur Verschlechterung der Nierenfunktion (erhöhte Serum-Kreatininkonzentrationen, 16%). Vandetanib ist in der therapeutisch empfohlenen Dosierung von einmal täglich 300mg mit einer erheblichen und konzentrationsabhängigen Verlängerung der QTc-Zeit assoziiert (14.3%). Torsade-de-pointes, Tachykardien und plötzliche Todesfälle unter Vandetanib sind beschrieben. Selten ist Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom aufgetreten, das bei Patienten zu Krampfanfällen, Kopfschmerzen und Verwirrtheit führen kann.

Wegen der häufigen und z.T. schwerwiegenden UAW wurde Vandetanib von der EMA nur für Patienten mit symptomatischem und gleichzeitig aggressivem Verlauf der Erkrankung zugelassen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen befristet gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

CAPRELSA ist als Tabletten (100mg und 300mg) erhältlich; die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 300mg einmal täglich und wird jeden Tag etwa zur gleichen Zeit eingenommen. Bei Toxizität vom Grad 3 oder höher (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) oder bei einer Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm sollte die Therapie mit CAPRELSA unterbrochen werden. Nach Behebung der Toxizität bzw. nach Eintreten einer Besserung auf CTCAE-Grad 1 wird die Therapie mit reduzierter Dosis wiederaufgenommen. Die tägliche Dosis von 300mg kann zunächst auf 200mg (zwei Tabletten à 100mg) und anschliessend, sofern erforderlich, auf 100mg reduziert werden. Die in Studie 2 untersuchte Dosierung von 150mg pro Tag ist mit den aktuellen in der Schweiz verfügbaren Darreichungsformen nicht durchführbar. Insofern sind die vorgelegten Daten der Studie 2 von beschränktem Nutzen für die Beurteilung der Wirksamkeit resp. Zweckmässigkeit.

Medizinischer Bedarf

Geheilt werden können Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom nur durch eine Thyreoidektomie, solange der Tumor auf die Schilddrüse begrenzt ist. Bei Metastasen und progressivem MTC werden neben der symptomatischen Behandlung zielgerichtete Therapien (Operationen, externe Strahlentherapie, perkutane Interventionen) oder systemische Behandlungen mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) vorgeschlagen (Vandetanib, Cabozantinib). Cabozantinib ist zurzeit in der Schweiz nur zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms indiziert. Diese Therapieoptionen müssen multidisziplinär abgesprochen werden. Die systemischen Behandlungen mit TKI haben unerwünschte Wirkungen wie arterielle Hypertonie, Diarrhoe, Elektrolytstörungen, QTc-Intervall-Verlängerung, Gewichtsverlust oder Hauttoxizität zur Folge.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen befristet wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung;
„Zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, schnell fortschreitendem und symptomtisch, metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom. Die Patienten sollen bis zur Progression der Erkrankung behandelt werden. Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.“
- ohne TQV; da kein Arzneimittel mit vergleichbarer Indikation vorliegt, ist derzeit die Durchführung eines TQV nicht möglich
- ohne Innovationszuschlag
- unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs, dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: Österreich, Belgien, Deutschland, Dänemark, Frankreich, Finnland, Niederlande, Schweden und Grossbritannien. Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1549, 1 GBP = Fr. 1.31, 1 EUR = Fr. 1.15, 1 SEK = Fr. 0.1126.

Aus dem APV resultieren folgende durchschnittlichen Preise:

CAPRELSA	APV FAP
30 Filmtabletten, 100mg	Fr. 2'462.78
30 Filmtabletten, 300mg	Fr. 5'305.99

- bezüglich der FAP der anderen Dosisstärken sind die Richtlinien betreffend Preisrelationen zwischen verschiedenen Packungen gemäss Anhang 5 des Handbuchs betreffend die SL eingehalten,
- zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
30 Filmtabletten, 100mg	Fr. 2'462.78	Fr. 2'762.55
30 Filmtabletten, 300mg	Fr. 5'305.99	Fr. 5'684.65

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. April 2021.