



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

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. August 2022

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 wirksam:

Vandetanib ist ein selektiver Tyrosinkinase-Inhibitor und inhibiert die VEGF-2-, VEGF-3 (LFT-4)-, EGF- und RET-Rezeptoren: RET ist in medullären Schilddrüsenkarzinomen überexprimiert und es finden sich hier zahlreiche Mutationen. Wie weit dies als Target bei der Wirkung von Vandetanib eine Rolle spielt, ist nicht bekannt.

Standard of Care

Das **medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC)**, auch C-Zell-Karzinom genannt, entsteht aus den parafollikulären Zellen (C-Zellen) der Schilddrüse, die Calcitonin produzieren. Es tritt familiär (ca. 25%) oder sporadisch (ca. 75%) auf. 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. Eine M918T Mutation geht mit einer schlechteren Prognose einher im Vergleich zu anderen Mutationen. Neben RET spielen andere Tyrosinkinasen eine wichtige Rolle in der Progression und der Metastasierung des MTC. Das MTC metastasiert lymphogen und hämatogen. In der Klinik fallen eine vergrösserte Schilddrüse, Heiserkeit, Dysphagie und weitere Effekte der Kompression umliegender Organe auf und die Calcitonin-Konzentration im Serum ist gesteigert.

Geheilt werden können Patienten nur durch eine Lobektomie oder Thyreoidektomie, solange der Tumor auf die Schilddrüse begrenzt ist. Bei Metastasen und progressivem Schilddrüsenkarzinom werden neben der symptomatischen Behandlung Operationen, perkutane Interventionen, metabolische Strahlentherapie mit Jod-131 oder zielgerichtete Therapien mit einem Tyrosinkinaseinhibitor bei für Jod nicht aufnahmefähigen Metastasen vorgeschlagen.

In der Schweiz werden folgende Arzneimittel vergütet:

Bei radiojod-refraktärem lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, progredientem, differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC):

- LENVIMA (Lenvatinib)
- NEXAVAR (Sorafenib)

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern
Postadresse: 3003 Bern
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



Beim nicht resezierbarem, schnell fortschreitendem und symptomatischem, metastasiertem MTC:

- CAPRELSA (Vandetanib)

Weiter sind in der Schweiz folgende Arzneimittel zugelassen, werden aber zurzeit in der Indikation Schilddrüsenkarzinom nicht vergütet:

CABOMETYX (Cabozantinib) ist in der Schweiz nur zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms indiziert und wird in dieser Indikation als Monotherapie vergütet. Zudem ist CABOMETYX in Kombination mit NIVOLUMAB in der Indikation des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms und als Monotherapie zur Behandlung des Leberzellkarzinoms in der zweiten Linie nach Sorafenib zugelassen. In diesen Indikationen wird CABOMETYX nicht vergütet.

RETSEVMO (Selpercatinib) wird in den NCCN Guidelines als weitere Therapiealternative erwähnt. Seit Februar 2021 ist in der Schweiz RETSEVMO – der erste spezifische Inhibitor der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase - für folgende Indikationen beim Schilddrüsenkarzinom zugelassen:

- Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-fusionspositivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie benötigen und bei denen es nach einer vorherigen Behandlung einschliesslich radioaktivem Jod zu einer Progression gekommen ist.
- Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie benötigen und bei denen es nach einer vorherigen Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren zu einer Progression gekommen ist.

Studie 1

- **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.**
- **Kreissl, Michael C., et al. "Efficacy and safety of vandetanib in progressive and symptomatic medullary thyroid cancer: post hoc analysis from the ZETA trial." J Clin Oncol 2020; 38(24):2773-2781.**

Es handelt sich bei der Studie 1 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 wurden. Die Gesamtstudienpopulation besteht aus Patienten, bei denen das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) in nicht resektablem und lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium vorliegt, 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 300 mg 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 %) (Δ 11.2 Monate).

Eine Subgruppenanalyse für die Patientenpopulation (n=186 Patienten; Kreissi 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) (Δ 13.8Monate).

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 negativem 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 negativem RET-Status (n=79). Es gilt zu beachten, dass unter den Patienten mit unbekanntem oder negativem 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.

Post-hoc Analyse der Studie 1:

Kreissl, Michael C., et al. "Efficacy and safety of vandetanib in progressive and symptomatic medullary thyroid cancer: post hoc analysis from the ZETA trial." *Journal of Clinical Oncology* 38.24 (2020): 2773-2781.

Das primäre Ziel der Post-hoc Analyse der ZETA-Studie war, die Wirksamkeit mit PFS als primärer Endpunkt und die Sicherheit von Vandetanib in der zulassungsrelevanten Kohorte von Patienten mit progressivem und symptomatischem MTC zu bestimmen. Die Patienten (n=331) wurden in 4 Subgruppen gemäss dem Schweregrad ihrer Erkrankung, beurteilt zu Studienbeginn, eingeteilt:

- A: Progression und Symptome (Total n=184; davon 127 unter Vandetanib 300 mg/Tag und 57 unter Placebo); Indikationsrelevante Population
- B: Nur Symptome
- C: Nur Progression
- D: Keine Progression und keine Symptome.

Progression wurde als dokumentiertes Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss definiert. Symptome wurden definiert als mindestens 1 der folgenden Symptome zu Studienbeginn: Durchschnittlicher Wert > 4 auf dem «Brief Pain Inventory (BPI) questionnaire pain score», Opioid-Verbrauch von \geq 10 mg pro Tag, Diarrhoe, Rötungen, Müdigkeit, Schmerzen, Übelkeit, Dysphagie, Dysphonie, Atemwegsbeschwerden und Gewichtsverlust.

Von den 331 Patienten wiesen 184 zu Studienbeginn eine symptomatische und fortschreitende Erkrankung auf (entsprechend der indikationsrelevanten Patientenkohorte). In dieser Subgruppe waren die Ergebnisse zum ursprünglichen primären Endpunkt (PFS) wie folgt: Das mediane PFS betrug 21.43 Monate unter Vandetanib versus 8.40 Monate unter Placebo (Δ 13.03 Monate; HR, 0.43; 95%KI: 0.28 bis 0.64; p <0.0001). Für das OS konnte in allen 4 Subgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vandetanib und Placebo festgestellt werden (indikationsrelevanter Arm A: HR 1.08; 95%KI: 0.72 bis 1.61; P = 0.71). Für die Zeit bis zur Verschlimmerung der Schmerzen konnte im indikationsrelevanten Arm A ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Vandetanib und Placebo festgestellt werden (HR 0.67; 95%KI: 0.43 bis 1.04; P= 0.07).

Laut Studienautoren gilt es zu berücksichtigen, dass die Studienpopulation insgesamt klein ist und die primäre klinische Studie nicht designt war, um die in dieser Post-Hoc Analyse definierten Subgruppen zu analysieren.

Studie 2 Hu, Mimi 1., et al. "Safety and efficacy of two starting doses of vandetanib in advanced medullary thyroid cancer." *Endocrine-related cancer* 26.2 (2019): 241 -250

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. die Dosis/Wirkungsbeziehung und die Toxizität der beiden Ausgangsdosierungen von Vandetanib, 150 mg/Tag und 300 mg/Tag, bei Patienten mit symptomatischem oder progressivem 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 Therapiedauer). Die Gesamtstudienpopulation besteht aus Patienten, bei denen das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) in nicht resektablem und lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium vorliegt, mit fortschreitender oder symptomatischer Erkrankung. Im Teil A (randomisiert) erhielten die Patienten im Arm A (n=40) einmal täglich 150 mg Vandetanib und im Arm B (n=41) einmal täglich 300 mg Vandetanib. Nach Abschluss von Teil A wurde die Studie entblindet. Die Patienten im Arm A (n=35) mit 150 mg/Tag konnten gleich weiterbehandeln, auf 100 mg/Tag reduzieren oder auf 300 mg/Tag erhöhen. Die Patienten im Arm B (n=26) mit 300 mg/Tag konnten gleich weiterbehandeln oder auf 200 mg/Tag reduzieren.

Insgesamt zeigten 24.7% 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 Person eine komplette Remission. Es gab mehr Responder in der 300 mg-Gruppe als in der 150 mg-Gruppe (29.3% verglichen mit 20.0%).

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

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 300 mg 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 European Medicines Agency (EMA) nur für Patienten mit symptomatischem und gleichzeitig aggressivem Verlauf der Erkrankung zugelassen.

Studie 1:

UAW (jeden Grades) traten bei Vandetanib häufiger auf als bei Placebo, einschliesslich Durchfall (56% vs. 26%), Ausschlag (45% vs. 11%), Übelkeit (33% vs. 16%), Bluthochdruck (32% vs. 5%) und Kopfschmerzen (26% vs. 9%). Dosisreduktionen und -unterbrechungen waren während der Studie 1 aufgrund von UAW erlaubt und traten in der Vandetanib-Gruppe häufiger auf als in der Placebo-Gruppe (35.1% vs. 3.0% bzw. 47.2% vs. 15.2%). 12% der Patienten im Vandetanib-Arm und 3% der Patienten im Placebo-Arm brachen die Behandlung wegen einer UAW ab. Im Vandetanib-Arm traten fünf UAW-bezogene Todesfälle auf, verglichen mit zwei im Placebo-Arm.

Studie 2:

Die Anzahl und Art der während der Studie gemeldeten UAW entsprachen den Erwartungen dieser Patientenpopulation und dem aktuellen Sicherheitsprofil für Vandetanib. Obwohl es keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Sicherheitsprofilen von Vandetanib 150 mg und 300 mg gab, war die Inzidenz der häufigsten UAW in der 300 mg-Gruppe generell höher.

Medizinische Leitlinien

NCCN Guideline Version 3. 2021, Thyroid Carcinoma – Medullary Carcinoma

Für rezidivierende oder persistierenden MTC mit Fernmetastasen werden sowohl für die asymptomatische als auch für die symptomatische Erkrankung Vandetanib, Cabozantinib, Selpercatinib (bei RET-Mutation positiven) und Pralsetinib (bei RET-Mutation positiven) empfohlen.

ESMO Clinical Practice Guidelines – Thyroid Cancer Guidelines published in 2019, Slide Set available 2020, updated published in 2022

Für das fortgeschrittene oder metastasierte MTC die einer systemischen Therapie bedürfen wird als Erstlinientherapie: Cabozantinib [I, A; MCBS 3] oder Vandetanib [I, A; MCBS 2] und als weitere Optionen: Pralsetinib [V, B; MCBS 3; ESCAT I-B] oder Selpercatinib [V, B; MCBS 3; ESCAT I-B] empfohlen.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es liegen keine Studien im Vergleich zu anderen in dieser Indikation in der Schweiz zugelassenen Arzneimitteln vor.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Studie 1 (ZETA Studie / Studie 58; pivotale Phase-III-Studie; Vandetanib versus Placebo):

PFS versus Placebo:

- Die Ergebnisse des primären Endpunktes zeigten 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). Bei den Patienten unter Vandetanib wurde das mediane PFS noch nicht erreicht (73/231; 32%) basierend auf der statistischen Modellierung der bis zu der 43. Perzentile beobachteten Daten wird ein medianes PFS von 30.5 Monaten geschätzt. Bei Placebo lag das mediane PFS bei 19.3 Monaten (51/100; 51%) (Δ 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) (Δ 13.8 Monate).
- In einer Post-hoc-Analyse der ZETA-Studie (Kreissl 2020) wurden die obenstehenden Resultate zum PFS bestätigt; Von den 331 Patienten wiesen 184 zu Studienbeginn eine symptomatische und fortschreitende Erkrankung auf (entsprechend der indikationsrelevanten Patientenkohorte). In dieser Untergruppe betrug das mediane PFS 21.43 Monate unter Vandetanib versus 8.40 Monate unter Placebo (Δ 13.03 Monate; HR, 0.43; 95%KI: 0.28 bis 0.64; p <0.0001).

OS versus Placebo:

- Im Nachtrag zur ZETA-Studie (Studie 1,) werden die Daten zum Gesamtüberleben (OS) dargestellt, die in der offenen Langzeitphase erhoben wurden (Addendum Clinical Overview; 20.11.2017). 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 nicht möglich, die Gesamtüberlebensdaten eindeutig zu beurteilen, da die Daten dadurch verzerrt waren.
- In einer Post-hoc-Analyse der ZETA-Studie (Kreissl 2020) konnte im indikationsrelevanten Arm A kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich OS zwischen Vandetanib und Placebo festgestellt werden (HR 1.08; 95%KI: 0.72 bis 1.61; P = 0.71).

Studie 2 (Phase-IV-Studie: Teil A: Doppelblinde randomisierte Phase mit Vandetanib 300mg versus 150mg / Teil B: Unverblindete Phase mit Vandetanib 100mg, 150mg, 200mg und 300mg):

Obwohl die Ergebnisse der Studie 2 ein klinisches Ansprechen mit beiden Vandetanib-Dosen zeigten, zeigte die 300 mg-Dosis laut ZulassungsinhaberIn einen günstigeren Trend im Vergleich zur 150 mg-Gruppe in der ORR. Dies deutet darauf hin, dass für die meisten Patienten 300 mg Vandetanib die am besten geeignete Anfangsdosis ist. Dosisreduktionen können jedoch zur Behandlung von unerwünschten Wirkungen und niedrigere Anfangsdosen für Patienten mit bestimmten Komorbiditäten in Betracht gezogen werden.

3. Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

CAPRELSA ist als Tabletten (100 mg und 300 mg) erhältlich; die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 300 mg 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 300 mg kann zunächst auf 200 mg (zwei Tabletten à 100 mg) und anschliessend, sofern erforderlich, auf 100 mg reduziert werden.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA: Assessment report - Caprelsa – Vandetanib - 17 November 2011

«4 Recommendations - Outcome

Based on the CHMP review of data on quality, safety and efficacy, the CHMP considers by consensus that the risk-benefit balance of Caprelsa in the treatment of “aggressive and symptomatic medullary thyroid cancer (MTC) in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease (For patients in whom Rearranged during Transfection (RET) mutation is not known or is negative, a possible lower benefit should be taken into account before individual treatment decision(see important information in sections 4.4 and 5.1))” is favourable and therefore recommends the granting of the conditional marketing authorisation subject to the following conditions: [...]

Conditions and requirements of the Marketing Authorisation Risk Management System and PSUR cycle [...]

- *Risk Management System and PSUR cycle [...]*
- *Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product [...]*
- *Specific Obligation to complete post-authorisation measures for the conditional marketing authorization [...]*
- *Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product to be implemented by the Member States [...].»*

Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s), EMA, 11 November 2021

«Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for vandetanib, the scientific conclusions of CHMP are as follows: In view of available data regarding vandetanib including non-clinical data suggesting that vandetanib slows wound healing in an animal model and clinical data, mainly 23 cases in connection with an mechanism of action for drugs inhibiting VEGF pathway and a potential class effect the PRAC concluded that the product information for vandetanib should be updated to reflect the risk of wound healing complications.

The CHMP agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to terms of the marketing authorization (s)

On the basis of the scientific conclusions for vandetanib the CHMP is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing vandetanib is unchanged subject to the proposed changes to the product information.

The CHMP recommends that the terms of the marketing authorization(s) should be varied. »

Commission Decision Issued/amended on 11/01/2022

«The CHMP, having reviewed the available information on the status of the fulfilment of Specific Obligations and having confirmed the positive benefit risk balance, is of the opinion that the quality, safety and efficacy of this medicinal product continue to be adequately and sufficiently demonstrated and therefore recommends the renewal of the conditional MA for Caprelsa, subject to the Specific Obligations and Conditions as laid down in Annex II to the opinion.

Refer to Scientific conclusions and grounds recommending the variation to terms of the Marketing Authorisation(s) for Periodic Safety Update EU Single assessment – vandetanib (PSUSA/9327/202104). »

Caprelsa, EPAR, - Product Information last updated 30.06.2022

«This medicinal product has been authorized under a so-called “conditional approval” scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited. The European Medicines Agency (EMA) will review new information on the product every year and this SmPC will be updated as necessary. »

FDA: Summary Review for Regulatory Action: Vandetanib - 1. April 2011

«13. Decision/Action/Risk Benefit Assessment

[...]

Recommendation for Postmarketing Risk Evaluation and Mitigation Strategies

The Vandetanib REMS program is intended to mitigate the risk of torsades de pointes and sudden death due to QT prolongation by ensuring that prescribers are aware of the risks and risk factors, the recommended ECG and electrolyte monitoring, and the dose interruptions and modifications that are intended to mitigate the risks.

Recommendation for other Postmarketing Requirements and Commitments

The first two PMR's are studies intended to evaluate the unexpected serous risk of carcinogenicity. The third and fourth PMR's are clinical trials intended to assess a known serious risk of vortex keratopathy and corneal stromal changes, to assess signals of excessive toxicity at the studied dose and heart failure, and to identify an unexpected, serious risk of an adverse effect on overall survival.

- 1. To evaluate the potential for a serious risk of carcinogenicity, conduct a long-term (2 year) rodent carcinogenicity study in the rat. Submit the carcinogenicity protocol for a Special Protocol Assessment prior to initiating the study.
- 2. To evaluate the potential for a serious risk of carcinogenicity, conduct a rodent carcinogenicity study in the mouse. Submit the carcinogenicity protocol for a Special Protocol Assessment prior to initiating the study.
- 3. Conduct a randomized dose-finding trial in which patients with progressive or symptomatic medullary thyroid cancer will be randomized to vandetanib 300 mg or 150 mg daily. Safety assessments will include evaluation of vortex keratopathy and corneal stromal changes, with ophthalmology examination every 6 months with corneal photographs of abnormalities. Safety assessments will also include evaluation of heart failure using serial echocardiograms in all patients. A primary endpoint will include overall response rate.
- 4. Submit the results of the final analysis of overall survival data from the randomized clinical trial of vandetanib 300 mg vs. placebo in medullary thyroid cancer (Study 58). »

Beurteilung ausländischer Institute

Gemeinsamen Bundesausschuss (G-Ba); Beschluss vom 5. September 2013, Vandetanib:

«Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vandetanib zur Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ist Best-Supportive-Care. Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (z. B. Bisphosphonate bei schmerzhaften Knochenmetastasen, externe Strahlentherapie). Es gibt einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care (BSC). [Basierend auf der Studie 1 (Studie 58)]. »

Gemeinsamen Bundesausschuss (G-Ba); Beschluss vom 6. Juli 2017, Vandetanib:

«Bewertung ggü. zweckmäßiger Vergleichstherapie von Vandetanib (Caprelsa, Genzyme) bei folgendem neuen Anwendungsgebiet: Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter mit aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom, wenn die Erkrankung nicht resektabel, lokal fortgeschritten oder metastasiert ist. Gegenüber Best-Supportive-Care besteht ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Grundlage ist die Übertragung von Evidenz auf eine pädiatrische Population, vergleichende Daten für die pädiatrische Population liegen nicht vor. »

Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Vandetanib (Schilddrüsenkarzinom): 20 August 2020

«[...] Bezüglich der zu erbringenden Nachweise forderte die EMA unter anderem die Durchführung einer Studie zum RET-Mutationsstatus bei Patienten mit sporadischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (Studie D4200C00104). Die dafür eingeräumte und bereits verlängerte Frist für den Abschluss der Studie kann seitens des pharmazeutischen Unternehmers, aufgrund der durch COVID-19 ausgelösten verzögerten Erhebung der finalen Studiendaten, nicht eingehalten werden. Es wird eine Verlängerung der Befristung bis zum 1. Oktober 2021 beschlossen. »

Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Vandetanib (Neubewertung nach Fristablauf (Medulläres Schilddrüsenkarzinom)): 18 März 2022

«[...] 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Vandetanib aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 5. September 2013. Die Bewertung bezieht sich ausschliesslich auf die folgende Patientenpopulation: Erwachsene mit einem aggressiven und symptomatischen medullärem Schilddrüsenkarzinoms (MTC) und nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Zur Erfüllung der Befristungsaufgaben des G-BA legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie D4200C00104 vor. Bei der Studie D4200C00104 handelt es sich um eine nichtinterventionelle offene Post-Authorization Safety Study (PASS) Studie, die die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) vom pharmazeutischen Unternehmer gefordert hatte, um weitere umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vandetanib zu erhalten. Die Ergebnisse der Studie D4200C00104 allein sind nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Daher liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib im Vergleich zu der zweckmässigen Vergleichstherapie keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. [...]

IQWiG-Berichte: Vandetanib (medulläres Schilddrüsenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung), Dossierbewertung 17.12.2021

«Für Vandetanib in der Indikation: Behandlung eines aggressiven und symptomatischen MTC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ist gegenüber der zweckmässigen Vergleichstherapie Cabozantinib ein Zusatznutzen nicht belegt.»

Grossbritannien (NICE): Vandetanib for treating medullary thyroid cancer. Technology appraisal guidance. Published: 12 December 2018 - Next review: 2021

«Vandetanib is not recommended, within its marketing authorisation, for treating aggressive and symptomatic medullary thyroid cancer in adults with unresectable, locally advanced or metastatic disease. »

«Given the lack of robust effectiveness evidence presented for vandetanib, the committee had accepted that vandetanib was likely to be similarly effective to cabozantinib based on clinical opinion. However, it concluded that even having accepted this, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for vandetanib was much too high to consider it a costeffective use of NHS resources. Therefore the committee could not recommend it for treating medullary thyroid cancer, because the most plausible ICER was much higher than £20,000 to £30,000 per quality adjusted life year (QALY) gained. »

SMC, Statement of Advice, 04 May 2012 (Stand 11. Juli 2022)

Die Zulassungsinhaberin hat bei SMC keinen Antrag für die Zulassung von CAPRELSA in dieser Indikation gestellt. Daher wird die Vergütung nicht empfohlen.

NCPE (Stand 11. Juli 2022)

2013 wurde eine pharmakoökonomische Evaluation empfohlen, ein HTA Dossier wurde durch die Zulassungsinhaberin nicht eingereicht, daher wird CAPRELSA nicht vergütet.

Frankreich (HAS): COMMISSION DE LA TRANSPARENCE ; AVIS 20 juin 2012 : vandétanib

« Compte tenu : d'un allongement de la survie sans progression par rapport au placebo mais sans impact démontré sur la survie globale, d'une absence d'alternative thérapeutique validée, mais considérant la fréquence significative des événements indésirables, en particulier celle des allongements du QTc, la Commission de la Transparence attribue à CAPRELSA une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge du cancer médullaire de la thyroïde agressive et symptomatique au stade localement avancé non opérable ou métastatique. »

Frankreich (HAS): COMMISSION DE LA TRANSPARENCE ; AVIS 20 février 2019 : vandétanib

Motif de l'examen : Renouvellement de l'inscription

Maintien du remboursement dans les mêmes conditions:

« Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 20/06/2012 et du 13/06/2018 n'ont pas à être modifiées. Cependant, elle s'étonne que les résultats de l'étude observationnelle prospective européenne sur l'efficacité de CAPRELSA selon le statut de la mutation du gène RET ne soient pas disponibles et qu'aucune nouvelle donnée ne soit disponible chez les patients pour lesquels la mutation du gène RET n'est pas connue ou est négative. La Commission maintient et réitère son souhait de revoir dès que possible le produit à l'aune des résultats de cette étude, demandée dans le cadre de l'AMM conditionnelle. »

Kanada, pERC, Final recommendation, 30 March 2017

« pERC recommends reimbursement of vandetanib (Caprelsa) conditional on the cost-effectiveness being improved to an acceptable level. Funding should be for the treatment of patients who have symptomatic and/or progressive medullary thyroid cancer (MTC) with unresectable locally advanced or metastatic disease and with a good performance status. Treatment should continue until disease progression or unacceptable toxicity.

The Committee made this recommendation because it was satisfied that there is a modest net clinical benefit of vandetanib based on a clinically meaningful improvement in progression-free survival (PFS) compared with placebo, and a need for more effective treatment options. The committee noted uncertainty in overall survival (OS) and quality of life benefits, and manageable but not insignificant toxicities. pERC also concluded that vandetanib partially aligned with patient values in that it offers an improvement in PFS and it provides patients with a treatment option in addition to best supportive care, but with a risk of toxicities.

However, pERC concluded that vandetanib could not be considered cost-effective at the submitted price. »

Medizinischer Bedarf

Schilddrüsenkarzinome sind die häufigsten bösartigen Erkrankungen des endokrinen Systems. Sie werden in verschiedene Typen eingeteilt. Am häufigsten sind mit 85%-95% gut differenzierte Tumoren (follikuläres oder papilläres Karzinom). Ungefähr 10-20% der Tumoren sind undifferenzierte (anaplastische) oder medulläre Karzinome und gehen mit einer schlechten Prognose für den Patienten einher. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC), auch C-Zell-Karzinom genannt, entsteht aus den parafollikulären Zellen (C-Zellen) der Schilddrüse, die Calcitonin produzieren. Es tritt familiär (ca. 25%) oder sporadisch (ca. 75%) auf. Die drei, mit der gehäuften Entstehung von MTC assoziierten, familiären Tumorsyndromen 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. Eine

M918T Mutation geht mit einer schlechteren Prognose einher im Vergleich zu anderen Mutationen. Neben RET spielen andere Tyrosinkinase eine wichtige Rolle in der Progression und der Metastasierung des medullären Schilddrüsenkarzinoms.

Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit Fernmetastasen beträgt 2-3 Jahre. 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 vorgeschlagen (Vandetanib, Cabozantinib). Cabozantinib (CABOMETYX) ist zurzeit in der Schweiz nur zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms und des Leberzellkarzinoms (HCC) indiziert. Diese Therapieoptionen müssen multidisziplinär abgesprochen werden. Die systemischen Behandlungen haben unerwünschte Wirkungen wie arterielle Hypertonie, Diarrhoe, Elektrolytstörungen, QTc-Intervall-Verlängerung, Gewichtsverlust oder Hauttoxizität zur Folge.

Selpercatinib (RETSEVMO) wird in den NCCN Guidelines als weitere Therapiealternative erwähnt; Selpercatinib ist in der Schweiz zugelassen zur Behandlung von fortgeschrittenem RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC), für Patienten die eine systemische Therapie benötigen und bei denen es nach einer vorherigen Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren zu einer Progression gekommen ist; Die Therapie für MTC wird zurzeit noch nicht vergütet.

Pralsetinib (GAVRETO) wird in den NCCN Guidelines als weitere Therapiealternative erwähnt; Pralsetinib ist in der Schweiz zugelassen zur Behandlung von fortgeschrittenem oder metastasiertem RET-Mutierten medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) für Patienten, die eine systemische Therapie benötigen und bei denen es nach einer vorherigen Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren zu einer Progression gekommen ist; die Therapie wird zurzeit noch nicht vergütet.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit als erfüllt.

4. Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne TQV; da kein Arzneimittel mit vergleichbarer Indikation vorliegt, ist derzeit die Durchführung eines TQV nicht möglich
- ohne Innovationszuschlag
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 06. Juli 2022, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.05/Euro, Fr. 1.24/GBP, Fr. 0.1412/DKK und Fr. 0.1019/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Filmtabletten, 100mg, 30 Stk	Fr. 2'173.70
Filmtabletten, 300mg, 30 Stk	Fr. 4'598.08

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

	FAP	PP
Filmtabletten, 100mg, 30 Stk	Fr. 2'173.70	Fr. 2'445.50
Filmtabletten, 300mg, 30 Stk	Fr. 4'598.08	Fr. 4'959.05

- mit einer Limitierung:
„Zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, schnell fortschreitendem und symptomatischem, 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 Auflagen.