



(19924) Caprelsa, Astra Zeneca Neuaufnahme in Spezialitätenliste per 1. November 2015

1 Zulassung Swissmedic

Caprelsa wurde von Swissmedic per 1. Mai 2012 mit folgenden Indikationen 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:

Studie Nr. 1: Kreissl et al. Efficacy and safety of vandetanib in aggressive and symptomatic medullary thyroid cancer (MTC)- analysis from the ZETA trial (NCT00410761).

Die ZI legt eine posthoc Analyse für die für die Zulassung relevante Zeta-Studie vor, welche indikationsrelevante Patienten analysiert, sowie die Wirksamkeit bei RET-negativen Patienten beurteilt.

Design: Doppelblinde, randomisierte Phase 3 Studie.

Primärer Endpunkt:

1. Eine Subgruppenanalyse für die Patientenpopulation, welche indikationsrelevant ist (symptomatisch progrediente Erkrankung), ergab, dass das Progression free survival (PFS) auch in dieser Subgruppe im Vergleich zu Placebo erhöht ist (22.1 Monate Caprelsa, vs. 8.3 Monate unter Placebo, $p = 0.0226$).
2. Eine Posthoc Analyse wurde bezüglich RET Status durchgeführt.
 - a. RET positiv ($n=187$): PFS in der indikationsrelevanten Population ohne open label Daten ist mit Caprelsa 32.1 Monate (prognostizierter Median) und unter Placebo 14 Monate (HR: 0.22, 95% CI 0.12-0.4, $p<0.0001$).
 - b. RET negativ oder unbekannt ($n=79$): PFS ohne die Studienphasen mit offenen Daten mit Caprelsa bei 29.2 Monaten (prognostizierter Median) und unter Placebo bei 15.2 Monaten (HR: 0.42, 95% CI 0.21-0.85, $p = 0.0165$).

Sekundäre Endpunkte: Objektive Gesamtansprechraten (Overall Objective Response Rate, ORR): Die ORR war für Caprelsa um absolute 32% erhöht (Odds ratio (OR) 5.48, 95% CI 2.99-10.79, $p = <0.001$), die Zeit bis zur Schmerzverschlechterung war unter Caprelsa gegenüber Placebo länger (HR 0.61, 95% CI 0.43-0.87, $p=0.006$). Biochemische Messungen (Calcitonin und carcinoembryonic antigen (CEA)): Für beide Messungen unter Caprelsa eine hohe OR von 72.9 bei Calcitonin (95 % CI 26.2-303.2, $p <0.001$) und 52.0 bei CEA (95% CI 16.0-320.2, $p <0.001$).

Studie Nr. 2: Chougnet et al. Vandetanib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer outside a clinical trial: results from a French cohort. Thyroid. 2015 Apr;25(4):386-91. Epub Feb 18 2015.

Eine zweite, neue Studie mit Beobachtungscharakter.

Design: Beobachtungsstudie ohne Randomisierung, $n=68$

Primärer Endpunkt: PFS: 16.1 Monate. Die Einjahres-Überlebensrate war 78% und die Zweijahres-Überlebensrate war 60%.

Sekundäre Endpunkte: Sicherheit und Verträglichkeit. Morphologische Evaluation: Nach einem Jahr wurden 51 Patienten radiologisch untersucht, davon hatten 44 eine Krankheitsverschlechterung.

Biochemische Ansprechrate (Calcitonin und CEA): Serumcalcitonin war bei 70% der Patienten um mehr als die Hälfte reduziert und CEA Level war bei 46% der Patienten um 50% oder mehr reduziert worden. Die Autoren empfehlen die Anwendung von Caprelsa als Reservearzneimittel bei fortgeschrittenen und grossen Tumoren.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

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%), Verminderter Appetit (21.2%), Hypokalzämie (10.8%), Schlaflosigkeit (13%), Kopfschmerzen (26%), Verlängerung des QT-Intervalls im EKG (14.3%), Hypertonie (31.6%), Nausea (33.8%), Erbrechen (14.7%), erhöhte Serum-Amylasekonzentrationen (23.8%), Ausschlag (45%) und sonstige Hautreaktionen (einschliesslich Akne (19.9%), Erschöpfung (23.8%), Schwäche/Kraftlosigkeit (14.7%), Gewichtsabnahme (11.3%). Häufig sind Epistaxis, Hypothyreoidismus, Dehydratation, Depression, Geschmacksanomalien, Verschwommensehen, Sehstörungen, Ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen, Stomatitis, Mundtrockenheit, Transaminasenerhöhungen, Proteinurie, Nephrolithiasis, Hämaturie, Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom, erhöhte ALT- und AST-Serumkonzentrationen.

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung:

Caprelsa wird in zwei Dosisstärken zu 100 mg/ 300 mg zu je 30 Filmtabletten angeboten.

Medizinischer Bedarf:

Die einzige kurative Therapie des MTC ist die operative Entfernung des Tumors einschliesslich einer Lymphknotendisektion im frühen Stadium der Erkrankung. Zur Therapie des metastasierten MTC ohne Aussicht auf Heilung stehen zurzeit in der Schweiz keine anderen zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV. Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
Zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, schnell fortschreitendem und symptomatischem, metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom. Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.
- Ohne therapeutischen Quervergleich, da in der Indikation keine Therapiealternative existiert.
- Ohne Innovationszuschlag
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleiches gemäss Artikel 65b KVV
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Caprelsa 30 Filmtabletten 100 mg	Fr. 2695.23	Fr. 3008.60
Caprelsa 30 Filmtabletten 300 mg	Fr. 5771.69	Fr. 6162.00

5 Befristung

Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Oktober 2018.