

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Caprelsa® (Vandetanib)

Indikation

Caprelsa® ist zugelassen für die Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Bei Patienten, deren RET¹-Mutationsstatus nicht bekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden.

Bewertung

Caprelsa® (Vandetanib) verlängerte das progressionsfreie Überleben (PFS) bei MTC gegenüber Placebo um ca. 11 Monate. Die Verlängerung des PFS beruht im Wesentlichen auf einem besseren partiellen Ansprechen der Patienten mit MTC auf Vandetanib gegenüber Placebo. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) durch Vandetanib kann anhand der vorliegenden Studienergebnisse aus einer RCT² nicht gezeigt werden.

Wegen seiner z. T. schwerwiegenden oder sehr häufigen Nebenwirkungen (z. B. posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, Verlängerung des QTc-Intervalls) wurde Vandetanib nur für Patienten mit symptomatischem und gleichzeitig aggressivem Verlauf eines MTC zugelassen.

Mit der Zulassung war die Auflage verknüpft, weitere Studienergebnisse beim MTC vorzulegen („conditional marketing authorisation“). Offene Fragen umfassen die optimale Dosierung und Dauer der Therapie und die Wirksamkeit bei negativem RET-Status.

Wegen eines möglicherweise geringeren Nutzens bei Patienten ohne RET-Mutation wird ein entsprechender Test bei Behandlungsbeginn empfohlen.

Pharmakologie und klinische Studien

Vandetanib ist ein Inhibitor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptors (VEGFR)-2 und des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), der RET-Tyrosinkinase und der vaskulären endothelialen Rezeptor-3-Tyrosinkinase. Es hemmt u. a. die Tumorzellen-induzierte Angiogenese und Tumorgefäßpermeabilität.

Zur Zulassung wurde **eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie** vorgelegt. Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom wurden ab November 2006 eingeschlossen und mit Vandetanib 300 mg (n = 231) oder Placebo (n = 100) bis zum Krankheitsprogress behandelt. Darauf folgte die Entblindung und Möglichkeit der Open-label-Behandlung mit Vandetanib (bis 300 mg). Eingeschlossen wurden sowohl Patienten mit hereditärem (87 %) als auch mit sporadischem MTC (10 %) und einem WHO-Performance-Status von 0–2. 57 % der Patienten hatten einen positiven RET-Status, 2 % einen negativen und bei 41 % war der Status unbekannt. 95 % der Patienten hatten Metastasen. Der primäre Endpunkt war das PFS in der ITT³-Population, erhoben mittels unabhängigem radiologischen Review nach den RECIST⁴-Kriterien. Unter den sekundären Endpunkten waren die objektive Ansprechrates (ORR; Anteil Patienten mit kompletter oder partieller Response nach RECIST) und das OS.

¹ RET = Rearranged during transfection

² RCT= Randomised controlled trial bzw. randomisierte kontrollierte Studie

³ ITT= Intention to treat

⁴ RECIST = Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

Zum Zeitpunkt der Auswertung (Cut-off am 31.07.2009) waren Patienten über 103 Wochen beobachtet worden. Bei 51,0 % unter Placebo und 31,6 % unter Vandetanib war es zur Krankheitsprogression gekommen. Das **mediane PFS** unter Placebo lag bei 19,3 Monaten. Das PFS unter Vandetanib konnte noch nicht berechnet werden, da noch nicht genug Ereignisse eingetreten waren; es wurde auf 30,5 Monate geschätzt (Hazard Ratio [HR] 0,46; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,31–0,69; $p = 0,0001$).

Die **ORR** (objektive Ansprechrate) lag bei 45,0 % unter Vandetanib und 13,0 % unter Placebo (Odds Ratio [OR] 5,48; 95 % CI 2,99–10,79; $p < 0,0001$). Eine komplette Response wurde nicht nachgewiesen (nur partielle Response). Ein signifikanter Effekt von Vandetanib auf das **OS** konnte nicht nachgewiesen werden (HR 0,98; 95 % CI 0,28–2,85). Allerdings wechselten viele Placebo-Patienten nach Eintreten einer Progression auf die unverblindete Vandetanib-Behandlung (cross-over), was die Aussagekraft der Analyse beeinträchtigt.

Subgruppenanalysen zeigten, dass Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen Vandetanib und Placebo in der Gruppe mit (bei Studieneinschluss bekanntem) positivem **RET-Status** größer waren (Progressionsrate unter Vandetanib 34 % vs. Placebo 54 %) als in der Gruppe mit unbekanntem Status (27 % vs. 43 %). Eine Post-hoc-Analyse bei Patienten mit negativem RET-Status ($n = 79$) zeigte nur eine numerische Überlegenheit von Vandetanib gegenüber Placebo auf das PFS (HR 0,57; 95 % CI 0,29–1,13; p -Wert fehlt). Bei positivem RET-Status ($n = 187$) war Vandetanib hingegen signifikant überlegen (HR 0,45; 95 % CI 0,26–0,78; p -Wert fehlt).

Während der randomisierten Behandlungsphase trat bei 31 % unter Vandetanib und 13 % unter Placebo ein **schweres unerwünschtes Ereignis (SAE)** auf, darunter Infektionen (z. B. Pneumonie), gastrointestinale (z. B. Diarrhoe), metabolische (z. B. Hyperkalzämie, Dehydrierung), vaskuläre (z. B. Hypertonus) und respiratorische SAE (z. B. Pneumonitis). Die Einnahme ging u. a. mit dem Risiko einer dosisabhängigen Verlängerung der QTc-Zeit und einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Erhöhung) einher. Durch die lange Halbwertszeit (HWZ) von 19 Tagen und häufige Diarrhoen unter Vandetanib haben diese Risiken besonderes Gewicht. Bei 49 % der Vandetanib- und 15 % der Placebo-Patienten wurde eine Dosisreduktion oder Unterbrechung notwendig.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Nebenwirkungen aus Studien bei Patienten mit MTC:

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Nasopharyngitis, Bronchitis, Infektionen oberer Atemwege, Harnwegsinfektionen, Appetitabnahme, Hypokalzämie, Insomnie, Depression, Kopfschmerzen, Par- und Dysästhesie, Schwindel, Hornhauttrübung, Verlängerung QTc-Intervall, Hypertonie, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Lichtempfindlichkeit, Hautreaktionen, Proteinurie, Nephrolithiasis, Asthenie, Schmerzen, Ödeme.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Pneumonie, Sepsis, Influenza, Zystitis, Sinusitis, Laryngitis, Follikulitis, Furunkel, Pilzinfektion, Pyelonephritis, Hypothyreose, Hypokalzämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie, Hyperglykämie, Dehydratation, Angst, Tremor, Bewusstseinsverlust, Gleichgewichtsstörungen, Dysgeusie, Sehstörung, Photopsie, Glaukom, Konjunktivitis, hypertensive Krise, zerebrovaskuläre Ischämie, Epistaxis, Hämoptysen, Pneumonitis, Kolitis, Stomatitis, Dysphagie, Obstipation, Gastritis, gastrointestinale Blutung, Cholelithiasis, Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom, Alopezie, Hämaturie, Nierenversagen, Pollakisurie, Fieber, Erhöhung von GOT und GPT, Gewichtsverlust.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Appendizitis, Staphylokokkeninfektion, Divertikulitis, Abszesse der Abdominalwand, Mangelernährung, Krampfanfälle, Gehirn-ödem, Katarakt, Akkomodationsstörung, (akute) Herzinsuffizienz, Reizleitungsstörungen, ventrikuläre Arrhythmien und Herzstillstand, Frequenzstörung, respiratorisches Versagen, Aspirationspneumonie, Pankreatitis, Peritonitis, Ileus, intestinale Perforation, fäkale Inkontinenz, bullöse Dermatitis, Anurie, Wundheilungsstörung, Erhöhung des Hb.

Nebenwirkungen aus weiteren Studien mit Vandetanib-Monotherapie:

Torsade de pointes (TdP), Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, interstitielle Lungenerkrankung, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES).

Interaktionen:

- Vandetanib ist ein schwacher Inhibitor von P-Glykoprotein (P-gp). Arzneimittel, die über P-gp ausgeschieden werden, wie Dabigatran oder Digoxin, können in ihrem Plasmaspiegel erhöht werden und Dosisanpassungen erforderlich machen.
- Vandetanib ist Inhibitor des Kationentransporter 2 (OCT2). Metformin ist ein Substrat von OCT2. Seine Elimination kann deshalb vermindert und eine Dosisanpassung notwendig werden.
- Die gleichzeitige Gabe mit potenten CYP3A4-Induktoren (wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) kann die Vandetanib-Exposition vermindern und sollte vermieden werden.
- Wechselwirkungen mit Vitamin-K-Antagonisten sind möglich, eine häufigere Überprüfung des INR wird empfohlen.
- Gleichzeitige Anwendung mit folgenden Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern wird nicht empfohlen.

Kombinationen mit Arzneimitteln, die das QTc-Intervall verlängern:

Kontraindizierte Kombinationen: Cisaprid, Erythromycin i.v., Toremifen, Mizolastin, Moxifloxacin, arsenhaltige Arzneimittel, Antiarrhythmika Klasse IA / III.

Nicht-empfohlene Kombinationen: Methadon, Haloperidol, Amisulprid, Chlorpromazin, Sulpirid, Zyclopenthixol, Halofantrin, Pentamidin, Lumefantrin, Ondansetron.

Kontraindikationen:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Kongenitales Long-QTc-Syndrom, QTc-Intervall > 480 ms.

Warnhinweise:

- Verordnende Ärzte müssen mit der Arztinformation und Behandlungsrichtlinien vertraut sein. Mit jeder Verschreibung ist ein Patientenpass auszuhändigen.
- Aufgrund einer Halbwertszeit von 19 Tagen sind kardiale UAW besonders problematisch.
- Bei Krampfanfällen, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Verwirrtheit, psychischen Veränderungen sollte ein PRES in Betracht gezogen und ein zerebrales MRT durchgeführt werden.
- Patienten sollten sich gegen Sonnenlicht schützen.
- Vandetanib sollte (zeitweilig) abgesetzt werden, wenn sich das korrigierte QTc-Intervall einmalig auf ≥ 500 ms erhöht, Toxizität \geq Grad 3 nach CTCAE⁵ auftritt.
- Vandetanib soll nicht gegeben werden bei Patienten mit TdP in der Vorgeschichte, es sei denn alle Risikofaktoren, die zum TdP beitragen, wurden korrigiert.
- Unterbrechung oder Abbruch der Vandetanib-Behandlung kann erforderlich sein bei Herzinsuffizienz, nicht kontrollierbarer Hypertonie, (schweren) Hautreaktionen.
- EKG, Serumspiegel von Kalium, Kalzium und Magnesium sowie TSH sollten bei Behandlungsbeginn, nach 1, 3, 6 und 12 Wochen und danach alle 3 Monate über mindestens ein Jahr bestimmt werden.

⁵ CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events

Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Caprelsa® (Vandetanib)	
Ältere Patienten	Keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht. Anwendung bei diesen Patienten nicht indiziert.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leicht eingeschränkte Nierenfunktion: Vermutlich keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Mittelschwer eingeschränkte Nierenfunktion: Anfangsdosis könnte auf 200 mg erniedrigt werden; Sicherheit und Wirksamkeit mit 200 mg sind allerdings nicht nachgewiesen. Stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min): Anwendung wird nicht empfohlen, da nur begrenzte Daten vorliegen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Wird bei diesen Patienten nicht empfohlen, da nur begrenzte Daten vorliegen. Eine Änderung der Anfangsdosis ist vermutlich nicht erforderlich.
Anwendung bei Schwangeren	Es besteht ein Risiko für fetale Anomalien oder Fehlgeburt. Behandlung sollte nur fortgeführt werden, wenn der Nutzen für Schwangere das Risiko für den Fötus überwiegt.
Anwendung bei Stillenden	Es liegen keine Daten, ob Vandetanib beim Menschen in die Muttermilch übergeht, vor. Kontraindiziert.

Dosierung und Kosten

Caprelsa® (Vandetanib)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten pro Jahr [€] ²
Filmtabletten	1 x 300 mg ³	75.254,85

Stand Lauertaxe: 01.06.2012

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; ³Informationen über Dosisreduktion bzw. zeitweiliges Aussetzen der Gabe sind der Fachinformation zu entnehmen.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Caprelsa®](#) vom 02.03.2012.