

BEZOEKADRES  
Eekholt 4  
1112 XH Diemen

POSTADRES  
Postbus 320  
1110 AH Diemen

☎ (020) 797 85 55  
☎ (020) 797 85 00  
✉ info@cvz.nl  
🌐 www.cvz.nl

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van  
24 september

Uw kenmerk  
FARma-3133040

Datum  
1 november 2012

Ons kenmerk  
ZA/2012121724

Behandeld door  
M. van der Graaff

Doorkiesnummer  
(020) 797 88 92

Onderwerp  
CFH-rapport 12/16: vandetanib (Caprelsa®)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 24 september heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot vandetanib (Caprelsa®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport en het CFH-rapport 12/XX dat als bijlage is toegevoegd.

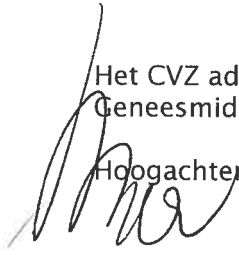
Bij de behandeling van agressieve en symptomatische medullaire schildklierkanker (MTC) bij patiënten met niet-reseceerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte heeft vandetanib een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo, mits de behandeling beperkt blijft tot patiënten met een symptomatisch en agressief ziektebeloop.

Vandetanib (Caprelsa®) is niet onderling vervangbaar met enig ander middel in het GVS en kan daarmee niet geplaatst worden op bijlage 1A. Vandetanib heeft een therapeutische meerwaarde bij de behandeling van agressieve en symptomatische medullaire schildklierkanker (MTC) bij patiënten met niet-reseceerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte. Het komt daarmee in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Opname op bijlage 1B van het GVS zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van 2-3 miljoen euro per jaar.

2/ZA/2012121724

Het CVZ adviseert u om vandetanib (Caprelsa®) op te nemen op bijlage 1B van het Geneesmiddelen Vergoedings Systeem.

Hoogachtend,



dr. A. Boer  
Lid Raad van Bestuur

**Rapport**

**CFH-rapport 12/16  
vandetanib (Caprelsa®)**

Op 1 november 2012 uitgebracht aan de minister van  
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

***Uitgave***

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail info@cvz.nl  
Internet www.cvz.nl

***Volgnummer***

2012101925

***Afdeling***

Zorg Advies

***Auteur***

M.W. van der Linden

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 80 07

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

## Inhoud:

*pag.*

	Samenvatting
1	1. Inleiding
	.
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. vandetanib (Caprelsa®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
1	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
1	2.a.5. Standaarddos
2	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
2	2.a.7. Literatuur
2	2.a.8. Voorstel fabrikant
	.
2	2.b.1. Therapeutische waardebe
2	2.b.2. Conclusie therapeutische waarde
	.
3	2.c.1. Beoordeling doelmatigheid
3	2.c.2. Conclusie beoordeling doelmatigheid
	.
3	2.d.1. Kostenconsequentieraming
3	2.d.2. Conclusie kostenconsequentieraming

## 1. Inleiding

Op 3 juli 2012 heeft de minister het CVZ gevraagd om inhoudelijke toetsing van de aanvraag voor opname in het GVS van vandetanib.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### 2.a. vandetanib (Caprelsa®)

vandetanib (Caprelsa®) tabletten 100 mg en 300 mg.  
"Caprelsa is geïndiceerd voor de behandeling van agressieve en symptomatische medullaire schildklierkanker (MTC) bij patiënten met niet-reseceerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte. Er moet rekening worden gehouden met een mogelijk kleiner voordeel bij patiënten waarvan de RET-mutatie-status (Rearranged during Transfection) niet bekend of negatief is, voordat de beslissing over de individuele behandeling wordt genomen."

#### 2.a.1. Voorstel fabrikant

Opname op bijlage 1B

#### 2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor de behandeling van niet-reseceerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde medullaire schildklierkanker bestaat geen andere in het GVS opgenomen therapie.

#### 2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

n.v.t.

n.v.t.

n.v.t.

n.v.t.

#### 2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Vandetanib is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel.

#### 2.a.5. Standaarddosering

n.v.t.

**Samenstelling  
Geregistreerde  
indicatie**

**Gelijksoortig  
indicatiegebied  
Gelijke  
toedieningsweg  
Bestemd voor  
dezelfde  
leeftijdscategorie  
Klinische relevante  
verschillen in  
eigenschappen**

### *2.a.6. Conclusie plaats in het GVS*

Vandetanib kan niet worden geclusterd met een ander geneesmiddel op bijlage 1A. Dit houdt in dat bij een besluit tot opname in het GVS vandetanib op bijlage 1B moet worden geplaatst. Plaatsing vereist een bepaling van de therapeutische waarde, de kostenconsequentieraming en de onderbouwing van de doelmatigheid.

### *2.a.7. Literatuur*

Zie FT-Rapport.

### *2.a.8. Voorstel fabrikant*

## **2.b.**

### *2.b.1. Therapeutische waardebepaling*

Er is blijkens de Amerikaanse richtlijn momenteel geen behandeling voor gemetastaseerde schildklierkanker van de medullaire vorm die niet voor operatie in aanmerking komt. Er is één placebogecontroleerde fase III trial met vandetanib verricht. **Gunstige effecten.** Op basis van een zeer beperkte en voorlopige analyse van de ziekteprogressie en tumorrespons, zonder definitieve overlevingsgegevens, is biologische werkzaamheid van vandetanib bij gemetastaseerde medullaire schildklierkanker met name bij de subgroep patiënten met positieve RET-mutatiestatus aannemelijk gemaakt. Ook is aannemelijk dat vandetanib een effect heeft op uitstel van progressie van de pijn. **Ongunstige effecten.** De bijwerkingen van vandetanib zijn ernstig en niet zeldzaam en bestaan met name uit ernstige hartritmestoornissen (soms torsade de pointes en ventriculaire tachycardie, vaak QTc-verlenging), het ernstige posterieur reversibel-encefalopathiesyndroom (PRES/RPLS), erythema multiforme en interstitiële longziekte (soms fataal). **Ervaring.** De ervaring met vandetanib is beperkt. **Toepasbaarheid.** Het risico op cardiale bijwerkingen, in het bijzonder torsade de pointes, kan verhoogd zijn bij gelijktijdige verstoring van de elektrolytenspiegels. **Gebruiksgemak.** Vandetanib wordt oraal toegediend. **Eindconclusie.** Bij de behandeling van agressieve en symptomatische medullaire schildklierkanker (MTC) bij patiënten met niet-reseceerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte heeft vandetanib een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo, mits de behandeling beperkt blijft tot patiënten met een symptomatisch en agressief ziektebeloop.

### *2.b.2. Conclusie therapeutische waarde*

Bij de behandeling van agressieve en symptomatische

medullaire schildklierkanker (MTC) bij patiënten met niet-reseceerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte heeft vandetanib een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo.

## **2.c.**

### *2.c.1. Beoordeling doelmatigheid*

Hiervoor is vrijstelling verleend.

### *2.c.2. Conclusie beoordeling doelmatigheid*

N.V.T.

## **2.d.**

### *2.d.1. Kostenconsequentieraming*

Zie bijlage Kostenconsequentieraming

### *2.d.2. Conclusie kostenconsequentieraming*

Opname van vandetanib in het GVS zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget, die geraamd worden tussen 2 tot 3 miljoen euro per jaar drie jaar na toekenning van de vergoedingaanvraag. Dit bedrag kan in de praktijk iets lager uitvallen. Door comorbiditeiten kunnen patiënten namelijk een lagere dosering krijgen die minder duur is. Deze raming gaat uit van een prevalentie van 30 tot 50 patiënten op jaarbasis en een volledige marktpenetratie binnen 3 jaar vanwege de ernst van de ziekte en gebrek aan behandel mogelijkheden.

### 3. Conclusie

Vandetanib (Caprelsa®) is niet onderling vervangbaar met enig ander middel in het GVS en kan daarmee niet geplaatst worden op bijlage 1A. Vandetanib heeft een therapeutische meerwaarde bij de behandeling van aggressieve en symptomatische medullaire schildklierkanker (MTC) bij patiënten met niet-reseceerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte. Het komt daarmee in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Opname op bijlage 1B van het GVS zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van 2-3 miljoen euro per jaar.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp



Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp



Dr. M. van der Graaff



# Farmacotherapeutisch rapport vandetanib (Caprelsa®) bij de indicatie 'gemetastaseerd medullair schildklier carcinoom'

**Geneesmiddel.** Vandetanib (Caprelsa®) tabletten 100 mg en 300 mg.

**Geregistreerde indicatie.** "Caprelsa is geïndiceerd voor de behandeling van agressieve en symptomatische medullaire schildklierkanker (MTC) bij patiënten met niet-reseceerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte. Er moet rekening worden gehouden met een mogelijk kleiner voordeel bij patiënten waarvan de RET-mutatie-status (Rearranged during Transfection) niet bekend of negatief is, voordat de beslissing over de individuele behandeling wordt genomen." ('Voorwaardelijke toelating')

**Dosering.** 300 mg 1 dd

**Werkingsmechanisme.** Het precieze werkingsmechanisme van vandetanib is niet bekend. Vandetanib is een krachtige remmer van de vasculaire endotheliale groeifactorreceptor-2 (VEGFR-2), de epidermale groeifactor receptor (EGFR) en RET-tyrosinekinases. Vandetanib remt tumorgroei en angiogenese zowel bij *in vitro* als *in vivo* modellen.

## Samenvatting therapeutische waarde

**Gunstige effecten.** Op basis van een zeer beperkte en voorlopige analyse van de ziekteprogressie en tumorrespons, zonder definitieve overlevingsgegevens, is biologische werkzaamheid van vandetanib bij gemetastaseerde medullaire schildklierkanker met name bij de subgroep patiënten met positieve RET-mutatiestatus aannemelijk gemaakt. Ook is aannemelijk dat vandetanib een effect heeft op uitstel van progressie van de pijn.

**Ongunstige effecten.** De bijwerkingen van vandetanib zijn ernstig en niet zeldzaam en bestaan met name uit ernstige hartritmestoornissen (soms torsade de pointes en ventriculaire tachycardie, vaak QTc-verlenging), het ernstige posterieur reversibel-encefalopathiesyndroom (PRES/RPLS), erythema multiforme en interstitiële longziekte (soms fataal).

**Ervaring.** De ervaring met vandetanib is beperkt.

**Toepasbaarheid.** Het risico op cardiale bijwerkingen, in het bijzonder torsade de pointes, kan verhoogd zijn bij gelijktijdige verstoring van de elektrolytenspiegels.

**Gebruiksgemak.** Vandetanib wordt oraal toegediend.

**Eindconclusie.** Bij de behandeling van agressieve en symptomatische medullaire schildklierkanker (MTC) bij patiënten met niet-reseceerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte heeft vandetanib een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo, mits de behandeling beperkt blijft tot patiënten met een symptomatisch en agressief ziektebeloop.

## 1. Aandoening

**Symptomen.**<sup>1,2</sup> Medullaire schildklierkanker is meestal gelokaliseerd in de hals en het mediastinum. De belangrijkste symptomen zijn diarree, lokale pijn die gebruik van opioïden noodzakelijk maakt, moeheid, respiratoire symptomen, 'opstijgingen', gewichtsverlies en eet-

/slikstoornissen. Gemetastaseerde medullaire schildklierkanker verspreidt zich meestal naar de regionale lymfklieren, de lever, longen en het skelet. Metastasen kunnen aan het licht komen door toenemende concentraties van het calcitonine in het bloed en worden dikwijls gezien bij beeldvormende diagnostiek (MRI scan).

**Ontstaanswijze.**<sup>1-3</sup> Medullaire schildklierkanker is een tumor van de calcitonine-producerende parafolliculaire cellen (ofwel C cellen). Hiervan moeten dus de meest voorkomende vormen van schildklierkanker worden onderscheiden. Deze ontstaan uit de folliculaire cellen van de schildklier. Dit zijn gedifferentieerde schildklierkanker (belangrijkste vormen: papillaire schildklierkanker, die 80% van alle schildkliertumoren uitmaakt, en folliculaire schildklierkanker) en daarnaast de anaplastische schildklierkanker. Medullaire schildklierkanker komt vooral voor in een niet-erfelijke (sporadische) vorm en bij 20-30% van de gevallen in een erfelijke vorm, meestal in het kader van het Multiple Endocrine Neoplasia syndroom (MEN-2). Bij het MEN-2 syndroom ontstaan ook tumoren van de bijnieren en de medulla van de bijnieren (adrenaline-producerende tumor: feochromocytoom).

**Prevalentie/incidentie.** Schildklierkanker is de meest voorkomende endocriene tumor met naar schatting 48.020 nieuwe gevallen en 1.740 sterfgevallen in de Verenigde Staten in 2011. Medullaire schildklierkanker omvat 2-3% van alle gevallen van schildklierkanker.

**Ernst, prognose.** De vijfjaarsoverleving is ongeveer 78% voor medullaire schildklierkanker met locoregionale doorgroei. Bij verdere doorgroei of bij positieve lymfklieren is de vijfjaarsoverleving ongeveer 40% en bij metastasering op afstand is de mediane algehele overleving ongeveer 2-3 jaar. Ongeveer 35% van de patiënten hebben bij de eerste diagnose een tumor die buiten de schildklier reikt met betrokkenheid van regionale lymfklieren en 13% heeft metastasen.

Gemetastaseerde ziekte is de meest frequente doodsoorzaak bij patiënten met medullaire schildklierkanker, en ongeveer 90% van de patiënten met gemetastaseerde ziekte overlijdt eraan. **Prognostische factoren.** Biochemische merkers van tumorgroei zijn het carcinoembryonisch antigeen (CEA) en calcitonine (CTN). Een verdubbelingstijd van het CEA  $\leq 24$  maanden en een verdubbelingstijd van het CTN  $\leq 24$  maanden zijn prognostisch ongunstige kenmerken die samengaan met meer agressief ziektebeloop. Daarnaast zijn diverse genetische mutaties of herschikkingen (gene rearrangements) geassocieerd met het ontstaan en de prognose. Eén daarvan is het proto-oncogen RET ('Rearranged during transfection'), een genfusieproduct dat oorspronkelijk is geïdentificeerd bij de papillaire vorm van schildklierkanker en wordt aangetroffen bij de erfelijke en sporadische vormen van medullaire schildklierkanker. Het RET is één van de potentiële aangrijpingspunten van behandeling met de kinaseremmer vandetanib. Een ander aangrijpingspunt is de Vasculair Endotheliaal Groeifactor Receptor (VEGR) type 2 (zie werkingsmechanisme).

**Behandeling.**<sup>1</sup> De behandeling bestaat uit beste ondersteunende zorg. In tegenstelling tot wat bij de meeste vormen van schildklierkanker het geval is, zijn de behandelopties met radioactief jodium ( $^{131}\text{I}$ ), chemotherapie en radiotherapie voor patiënten met onreseceerbare, teruggekeerde of gemetastaseerde medullaire schildklierkanker nauwelijks effectief.<sup>1</sup>

Vandetanib is in fase II onderzoek werkzaam gebleken bij erfelijke medullaire schildklierkanker. Dit heeft geleid tot fase III onderzoek naar mogelijke toepassing bij de sporadische vorm.

## **2. Beoordelingsmethode**

### **2a Keuze vergelijkende behandeling**

In tegenstelling tot de overige vormen van schildklierkanker zoals de schildklierkanker uitgaande van goed-gedifferentieerde cellen, reageert medullaire schildklierkanker niet op gebruikelijke therapieën zoals radioactief jodium ( $^{131}\text{I}$ ), uitwendige bestraling en brachytherapie. De geregistreerde indicatie van vandetanib is beperkt tot patiënten die niet in aanmerking komen voor operatieve behandeling. Daarom dient vandetanib vergeleken te worden met placebo of beste ondersteunende zorg.

### **2b Verantwoording literatuuronderzoek**

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 10 september 2012. De

volgende zoektermen werden gebruikt: vandetanib, Caprelsa, medullary, thyroid, carcinoma, cancer.

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

**Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	uitkomstmaten	Kans op bias, opmerkingen
		aantal	kenmerken				
Wells 2012 <sup>4</sup>	Open label gerandomiseerd placebo-gecontroleerd fase III onderzoek (B)	331	Niet-reseceerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde (90%) medullaire schildklierkanker; 95% van de patiënten had de sporadische vorm. Patiënten uit 23 landen binnen 1 jaar geïncludeerd, exclusie o.a. cardiale voorgeschiedenis	Vandetanib (n=231) vs. placebo (n=100 waarvan 1 terugtrekking uit het onderzoek)	Tot progressie; mediane follow-upduur: 24 maanden	PFS (primaire uitkomstmaat); ORR, DCR, responsduur, CTN-respons, CEA-respons, tijd tot verergering van de pijn*	Immature gegevens, blinding niet mogelijk; 51 patiënten (23 in vandetanib-groep, 28 placebogroep) ontvingen open-label vandetanib vóór centraal gedocumenteerde progressie; verschillende leeftijdverdeling**

ORR: objective response rate (partiële respons, complete respons of stabiele ziekte (SD)

DCR: partiële of complete respons of stabiele ziekte gedurende tenminste 24 weken

CTN-respons: afname van het serum calcitoninegehalte tot < 500 pg/ml

CEA-respons: respons op het carcino-embryonisch antigeen (CEA), een tumormerker. Het EPAR vermeldt geen afkapwaarde.

\* gecombineerde uitkomstmaat van gebruik van opioïde analgetica met de wekelijks afgenomen score op de 'Brief Pain Inventory' (BPI) vragenlijst<sup>5</sup>.

\*\* verdeling leeftijdsklassen: ≥18<40 jaar: vandetanib-groep 21,6% vs. placebo-groep 10,0%, ≥40< 65 jaar 57,1% vs. 70,0%, ≥ 65<75 jaar 18,2 % vs. 17,0% en ≥75 jaar 3,0% vs 3,0%; mediane leeftijd 50,0 jaar vs 52,5 jaar.

**Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]	reden van verwerpen
Robinson 2010 <sup>6</sup>	Fase II onderzoek
Wells 2010 <sup>7</sup>	Fase II onderzoek

**Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling**

titel [ref]	uitgevend instantie
EPAR Caprelsa vandetanib. Procedure no. EMEA/H/C/002315//0000 <sup>8</sup>	EMA, Londen
SPC Caprelsa vandetanib. Procedure no. EMEA/H/C/002315//0000 <sup>9</sup>	EMA, Londen
Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association <sup>1</sup>	American Thyroid Association
Richtlijn Schildkliercarcinoom. Landelijke richtlijn, Versie: 1.1 <sup>2</sup>	Integraal Kankercentrum Nederland/Werkgroep schildkliercarcinoom/www.oncoline.nl
Richtlijn: Multiple Endocrine Neoplasia Type 2	Integraal Kankercentrum Nederland/Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (STOET)/www.oncoline.nl

### 3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van vandetanib is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

#### 3a Gunstige effecten

**Uitkomstmaten.** De belangrijkste uitkomstmaat voor de onderbouwing van de effectiviteit is de algehele overleving (OS). Respons van de tumor wordt bepaald volgens evaluatiecriteria voor respons in vaste tumoren (RECIST). Deze omvatten de progressievrije overleving (PFS) en de objectieve respons (objective response rate ORR), die kan bestaan uit partiële respons (PR) of complete respons (CR). De som van de aantallen (percentages) patiënten met PR, CR en SD van tenminste 24 weken wordt samengevat als het percentage ziektecontrole (DCR). Tumorrespons en -progressie dienen te worden vastgesteld door onafhankelijke centrale beoordelingen op basis van o.a. radiodiagnostische beeldvorming. Overige relevante (niet 'RECIST') uitkomstmaten zijn de duur van de respons (DOR), de biochemische respons die bij medullaire schildklierkanker kan worden gemeten met de tumormerkers calcitonine (CTN) en carcino-embryonaal antigeen (CEA) en de kwaliteit van leven, gemeten met een ziektespecifieke schaal zoals de FACT of met een gevalideerd meetinstrument voor pijn.

**Evidentie.** Het dubbelblinde gerandomiseerde placebo-gecontroleerde onderzoek D4200C00058 ('Studie 58') werd uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van vandetanib 300 mg oraal ten opzichte van placebo aan te tonen. Deze studie omvatte 331 patiënten met niet-reseceerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde medullaire schildklierkanker (MTC) en CTN  $\geq$  500 pg/ml (ofwel CTN  $\geq$  146,3 pmol/l). Van de deelnemende patiënten was de gemiddelde leeftijd 52 jaar, 90% had sporadische MTC, 95% gemetastaseerde MTC, 96% goede of redelijke conditie (WHO Performance score 0-1), en 11% (vandetanib: 12,1%, placebo: 10,1%) van de patiënten had een bestaande cardiovasculaire abnormaliteit (hartfunctiestoornis). Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (PFS), secundaire eindpunten waren de overige hierboven onder 'Uitkomstmaten' genoemde maten.

De resultaten worden samengevat in tabel 4. De follow-upduur was nog onvoldoende om de mediane PFS te kunnen berekenen, want de tijdsduur tot dat de helft (50ste percentiel) van de patiënten ziekteprogressie had ontwikkeld was nog niet bereikt. Echter, op basis van de statistische modellering van de gegevens die tot het 43ste percentiel zijn waargenomen, werd de mediane PFS voorspeld 30,5 maanden te zijn, met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 25,5 tot 36,5 maanden. De mediane PFS voor patiënten die gerandomiseerd waren naar placebo was 19,3 maanden (Hazard Ratio (HR) = 0,46; 95% Betrouwbaarheidsinterval (CI) = 0,31-0,69; p=0,0001).

Na 12 maanden was het aantal patiënten dat nog in leven en progressievrij was 192 (83%) voor patiënten die naar vandetanib gerandomiseerd waren en 63 (63%) voor patiënten die gerandomiseerd waren naar placebo. In de vandetanib-groep was er een 'event' opgetreden bij in totaal 73 (32%) patiënten, waarvan 64 (28%) progressie en 9 (4%) overleden in afwezigheid van progressie. In de placebo-groep was er progressie bij in totaal 51 (51%) patiënten; 46 (46%) had progressie volgens RECIST en 5 (5%) waren overleden in afwezigheid van progressie.

Ten tijde van de primaire PFS-analyse ('data cut-off' 31 juli 2009) was de mediane follow-upduur 24 maanden. Op dat moment continueerden 139 patiënten de dubbelblinde behandeling: 111 (48%) in de vandetanib-groep en 28 (28%) in de placebogroep die op dat moment (nog) geen ziekteprogressie hadden doorgemaakt. Er waren toen 48 (15%) van de patiënten overleden, nl. 32 (14%) in de vandetanib-groep en 16 (16%) in de placebogroep, en er was geen significant verschil in totale overleving tussen de twee behandelgroepen (HR = 0,89; 99,98% CI = 0,28 - 2,85; p=0,712).

**Tabel 4. Gunstige effecten van vandetanib in dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met medullaire schildklierkanker die niet (meer) voor operatie in aanmerking kwamen (behandeling tot ziekteprogressie) (Onderzoek 58) [ref Wells]**

	<i>vandetanib</i> (n = 231)	<i>placebo</i> (n = 100)
<i>primaire uitkomstmaat</i>		
Progressievrije overleving, mediaan in maanden [95% BI] (voorspeld)	30,5 * [25,5 - 36,5]	19,3 * [NG]
Hazard ratio, [95% BI], p	0,46 [0,31-0,69], p=0,0001	
Aantal (%) patiënten progressievrij in de eerste 12 maanden	192 (83)	63 (63)
<i>secundaire uitkomstmaten</i>		
Algehele overleving	NG**	NG**
Hazard ratio, [95 % BI], p	0,89** [0,48-1,65], p#	
ORR, n (%)	104 (45)	13 (13)
Odds ratio (univariaat), [95% BI], p	5,48 [2,99 - 10,79 ], p<0,0001	
DCR, n (%)	200 (87)	71 (71)
Odds ratio (univariaat), [95% BI], p	2,64 [1,48 - 4,69], p=0,001	
CTN-respons, n (%)	160 (69)	3 (3)
Odds ratio (univariaat), [95% BI], p	72,9 [26,2 - 303,2], p<0,0001	
CEA, n (%)	119 (52)	2 (2)
Odds ratio (univariaat), [95% BI], p	52,0 [16,0 - 320,3], p<0,0001	

95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval

NG: niet gerapporteerd

ORR: objectieve tumorrespons (objective response rate)

DCR: disease control rate, som van aantallen (%) patiënten met complete respons, partiële respons en stabiele ziekte gedurende ten minste 24 weken.

CTN-respons: afname van het calcitonine-gehalte (CTN) tot < 500 pg/ml

CEA-respons: respons op het carcino-embryonic antigen (CEA), een tumormarker. Het EPAR vermeldt geen afkapwaarde.

\* statistische modellering op basis van follow-upgegevens tot de 43<sup>e</sup> percentiel van het vereiste aantal progressie-events. In de placebogroep had wel 50% van de patiënten progressie, maar de 95% betrouwbaarheidsintervallen bij de mediane progressievrije overleving in de placebogroep worden niet in het EPAR vermeld.

\*\* Finale analyse is pas beschikbaar als de helft (50<sup>e</sup> percentiel) van de patiënten is overleden. Aantal (%) overleden patiënten: 32 (14%) in de vandetanib-groep en 16 (16%) in de placebogroep. De hazard ratio is berekend op basis van de voorlopige overlevingsgegevens.

# In het EPAR worden de volgende gegevens opgegeven: hazard ratio [99,98% betrouwbaarheidsinterval] [0,28-2,85], p=0,712. De follow-up voor algehele overleving na progressie is in deze analyse niet meegenomen.

*Patiënt-gerapporteerde uitkomsten.* Het secundaire eindpunt 'tijd tot verergering van pijn' was een gecombineerde uitkomstmaat, die bestond uit een combinatie van het gebruik van opioïde analgetica met de score op de 'Brief Pain Inventory' (BPI) vragenlijst voor ergste pijn<sup>5</sup>. De BPI vragenlijst is oorspronkelijk ontwikkeld voor het zelf-gerapporteerde pijnmeting voor onderzoeksdoeleinden.<sup>5</sup> De BPI vragenlijst werd in 'Studie 58' afgenomen bij randomisatie en daarna wekelijks.<sup>4</sup> Verslechtering van pijn was gedefinieerd als een verslechtering met twee of meer punten van de uitgangswaarde op de BPI schaal voor ergste pijn (0 tot 10 punten) of een toename in het gebruik van opioïde analgetica van  $\geq 10$  mg/d equivalenten van morfine sulfaat. De tijd tot verergering van pijn was het interval tussen de datum van gerandomiseerde toewijzing van de behandeling en de datum van verergering van de pijn (zonder bewijs voor verbetering binnen 14 dagen). Er werd een significant voordeel waargenomen voor vandetanib voor tijd tot verslechtering van de pijn. (tijd tot verslechtering van pijn met vandetanib versus placebo  $\pm 8$  vs. 3 maanden, Kaplan-Meier hazard ratio 0,61, CI 97,5%: 0,43-0,87, p < 0,006). Er waren geen significante verschillen tussen de groepen in gebruik van opioïde analgetica (een niet-vooraf gedefinieerde uitkomstmaat) (odds ratio [95% betrouwbaarheidsinterval] 2,78 [0,77 - 10,80]).<sup>10</sup>

Overige niet vooraf gespecificeerde ('exploratieve') variabelen. De World Health Organisation Performance Scale (WHO PS), een maat voor de algehele conditie, verschilde niet significant tussen de groepen met vandetanib en placebo.<sup>10</sup> Er waren ook geen significante verschillen tussen de groepen in FACT-G score (Functional Assessment of Cancer Therapy-General, een meetinstrument voor ziektespecifieke kwaliteit van leven).<sup>10</sup> In de publicatie van Wells et al., 2012 worden de FACT-scores niet genoemd.<sup>4</sup>

RET-status. Mutaties in het RET-gebied komen voor bij de sporadische en erfelijke vormen van medullaire schildklierkanker. Deze mutaties zijn van belang voor de prognose en mogelijke respons op therapie (zie 1. Aandoening, ernst/prognose, prognostische factoren). In onderzoek 58 werd weefsel voor de RET typering verkregen van 297 van de 298 patiënten met sporadische gemetastaseerde medullaire kanker. Mutaties in RET werden bij 151 (52%) van deze patiënten geïdentificeerd, géén RET-mutatie werd vastgesteld bij 8 (2,7%) patiënten en 'onbekende mutatiestatus' werd vastgesteld bij 135 (45,3%) patiënten. Deze laatste categorie hing samen met de stringente criteria voor de definitie van 'negatieve RET mutatie' (nl., aanwezigheid van voldoende DNA materiaal en negatieve testuitslag voor zowel de meest frequente mutatie M918T als, na sequencing, in exon 10, 11 en 13-16 van RET).

Het responspercentage was enigszins lager bij patiënten met een onbekende RET-status in vergelijking met een RET-mutatie-positieve status: respectievelijk 51,8% versus 35,9%. Bij de blinde vergelijking van vandetanib versus placebo, ontvingen slechts 2 patiënten, waarvan bekend is dat ze RET-negatief zijn voor alle 6 exons, vandetanib en niemand vertoonde een respons. De hazard ratio voor PFS met vandetanib ten opzichte van placebo was, bij patiënten met RET-mutatie 0,45 [0,26-0,78] en bij patiënten met onbekende of zonder RET-mutatie 0,57 [0,29-1,13].

Er is een post-hoc subgroepanalyse uitgevoerd van de RET-negatieve status, gebaseerd op de afwezigheid van de M918T-mutatie. Een patiënt was geacht de RET-mutatie te hebben als een M918T-mutatie, aangetoond door de ARMS-test, of een sequenced RET-mutatie in één of meerdere exons aanwezig was in de tumor. Er zijn nu feitelijk 79 patiënten geïdentificeerd op grond van de afwezigheid van een M918T-mutatie, en waarbij geen RET-mutatie gevonden is in één of meerdere van de andere 6 geteste exons, maar in 71 van deze patiënten was sequencing van de 6 exons onvolledig. De M918T-mutatie is de meest waargenomen mutatie bij patiënten met sporadische MTC, maar het kan niet worden uitgesloten dat sommige patiënten, die RET-negatief zijn getest voor de M918T-mutatie, positief kunnen zijn voor een mutatie in andere exons.

**Discussie.** In het fase III onderzoek Studie 58 waren voor de primaire uitkomstmaat progressievrije overleving (PFS) en voor de tumorrespons en biochemische respons de verschillen tussen de groep met vandetanib en met placebo statistisch significant, nog voordat het vereiste aantal patiënten met ziekteprogressie was bereikt om de mediane PFS te kunnen berekenen. Het primaire eindpunt, een vooraf gedefinieerd statistisch significant verschil in PFS tussen de groepen, is echter bereikt. Dit houdt in dat er sterke aanwijzingen zijn voor werkzaamheid van het middel. Met de huidige gegevens is geen significant verschil in algehele overleving, de belangrijkste maat voor effectiviteit, met vandetanib ten opzichte van placebo gevonden.

In verband met de voorlopige gegevens is vandetanib bij EMA geregistreerd onder zogenaamde 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van het geneesmiddel worden afgewacht en jaarlijks beoordeeld.

De betekenis van de bevindingen ten aanzien van PFS, tumorrespons en biochemische respons voor de klinische praktijk is onzeker. De klinische relevantie van de gevonden verschillen wordt wel ondersteund door het eveneens significante verschil in tijd tot progressie van pijn. De wijze waarop dit secundaire eindpunt is gemeten, namelijk op basis van een samenstelling van de Brief Pain Inventory en gebruiksgegevens van opioïde analgetica, is niet gevalideerd. Overige relevante maten voor de kwaliteit van leven, zoals de FACT\_G scores en de WHO Performance Scale scores, waren niet significant verschillend. Meer algemeen gesteld zijn de effecten van vandetanib op de kwaliteit van leven zeer summier beschreven in het EPAR en de publicatie. Niettemin is het

aannemelijk dat deze gegevens bruikbare informatie voor het belang van het ervaren behandelresultaat in de klinische praktijk leveren.

Het beschikbare bewijs voor werkzaamheid van vandetanib bij patiënten met gemetastaseerde medullaire schildklierkanker die niet voor operatie in aanmerking komen, is van voorlopige en indirecte aard. Het onderzoek is gepubliceerd zodra er significante verschillen in progressievrije overleving optraden, zonder te wachten op mature en betrouwbare onderzoeksuitkomsten. Bewijs voor klinische effectiviteit in de vorm van een aangetoond voordeel in algehele overleving, ontbreekt vooralsnog. De finale analyse van onderzoek '58' moet eind 2015 opgeleverd zijn. Hierbij moeten, volgens een door CHMP goedgekeurd protocol, RET-positieve patiënten vergeleken worden met RET negatieve patiënten. In het onderzoek zullen ongeveer 60% van de patiënten in de EU die vandetanib ontvangen worden ingesloten. Aangezien 'cross-over' na ziekteprogressie in het onderzoek wordt toegestaan, is het vrijwel zeker dat de finale schattingen van de effecten op de algehele overleving onderhevig zullen zijn aan 'confounding'. Het werkelijke effect op de overleving blijft dus waarschijnlijk onduidelijk.

Gezien het grote aantal patiënten in het onderzoek bij wie de mutatiestatus van het proto-oncogen 'RET' (rearranged during transfection) niet bepaald kon worden, is het nog grotendeels onduidelijk wat de effectiviteit van vandetanib is in de belangrijke subgroep RET-negatieve patiënten en bij patiënten bij wie de RET-mutatiestatus onbekend is.

Tegenover de beperkingen van het enige beschikbare fase III onderzoek staat het feit dat er op dit moment voor gemetastaseerde medullaire schildklierkanker geen andere behandelmogelijkheden zijn. Daarnaast is het mogelijk dat de gunstige effecten voor bepaalde subgroepen duidelijker zijn. De CHMP heeft aan haar deskundigencommissie SAG ('Scientific Advisory Group') de vraag voorgelegd of er 'een beperkte deelpopulatie gedefinieerd kan worden waarin het absolute voordeel in termen van preventie van ziekteprogressie zou kunnen opwegen tegen het profiel van veiligheid en bijwerkingen' (zie sectie 3.2 Ongunstige effecten). Ook is aan de deskundigencommissie voorgelegd of andere methoden, mogelijk FISH of RNA onderzoek, meer sensitief en specifiek zouden kunnen zijn voor het bepalen van de RET-mutatiestatus. Gezien de risico's die aan de behandeling verbonden zijn (zie 'Ongunstige effecten') overwoog de deskundigencommissie dat het belangrijk is om de behandeling met vandetanib te beperken tot de patiënten die werkelijk behandeling nodig hebben, blijkens klinische en biologische criteria. Het klinische criterium houdt naar het oordeel van de deskundigencommissie in dat de behandeling beperkt moet blijven tot patiënten met een symptomatisch en agressief ziektebeloop. Daarnaast zijn een toename van tumormerkers (CTN en CEA) en middels beeldvorming geobjectiverde groei van het tumorvolume minimaal vereist voor het identificeren van de te behandelen groep patiënten, maar ook van het juiste moment van start van de therapie. Vanuit biologisch oogpunt is de werkzaamheid van vandetanib alleen aangetoond bij patiënten met RET-mutatie positief tumorweefsel. Bij RET-mutatie negatieve tumoren is de werkzaamheid onbekend. Om die vast te stellen is nader onderzoek nodig uitgaande van biopsiemateriaal van patiënten met gemetastaseerde ziekte.

Een overweging, die vooral op langere termijn relevant is, is dat het beschikbaar komen van vandetanib een vooruitgang betekent in het begrijpen van de ontstaansmechanismen van de ziekte en aangrijpingspunten voor therapie. Dit staat echter niet gelijk aan een voldoende onderbouwing van de klinische effectiviteit op dit moment

**Conclusie.** Op basis van een zeer beperkte en voorlopige analyse van de ziekteprogressie en tumorrespons, zonder definitieve overlevingsgegevens, is biologische werkzaamheid van vandetanib bij gemetastaseerde medullaire schildklierkanker bij de subgroep patiënten met positieve RET-mutatiestatus aannemelijk gemaakt. Ook is aannemelijk dat vandetanib een effect heeft op uitstel van progressie van de pijn, zonder dat voldoende duidelijk is wat dit betekent voor de kwaliteit van leven.

### 3b Ongunstige effecten

Tabel 5. Bijwerkingen van vandetanib ten opzichte van placebo

	<i>vandetanib</i>	<i>placebo</i>
meest frequent	uitslag (89%), diarree, misselijkheid/braken, hypertensie, moeheid, hoofdpijn, verminderde eetlust, verlengd QTc-interval (15,6%)	diarree(27,3%), uitslag, moeheid, misselijkheid/braken, verminderde eetlust, hoofdpijn, hypertensie, verlengd QTc-interval (4,0%)
ernstig	torsade de pointes, ventriculaire tachycardie, PRES, hartfalen, interstitiële longziekte. Bloeding, ischemische cardiovasculaire en cerebrovasculaire gebeurtenissen, trombo-embolische gebeurtenis, convulsie. Totaal ≥graad 3 31%	bloeding, trombo-embolische gebeurtenis, ischemische cardiovasculaire gebeurtenis. Totaal ≥graad 3 13%

**Evidentie.** Vandetanib 300 mg is geassocieerd met een aanzienlijke en concentratie-afhankelijke QTc-verlenging. Bij behandeling met vandetanib 500 mg had meer dan 11% van de patiënten een QTc verlenging tot meer dan 500 ms. Gezien de halfwaardetijd van vandetanib (19 dagen) houdt ook de verhoogde kans op deze bijwerking langdurig aan. Torsade de pointes en ventriculaire tachycardie werden soms gerapporteerd bij patiënten met vandetanib 300 mg-dag. Bij vandetanib monotherapie en vandetanib in combinatie met chemotherapie is het zg. posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (een subcorticaal vasogeen oedeem) waargenomen.

Overige bijwerkingen die naar verwachting (op basis van beschikbaar onderzoek bij patiënten die met vandetanib zijn behandeld) soms voorkomen, zijn naast Torsade de pointes en PRES (RPLS) , erythema multiforme en interstitiële longziekte (soms fataal). Overige bijwerkingen zijn huidreacties, diarree, intracraniale bloedingen, hartfalen en interstitiële longziekte.

In het onderzoek 'Studie 58' moest de behandeling vanwege een bijwerking gestaakt worden of de dosis verlaagd worden, bij 12,1% van de patiënten met vandetanib en bij 3,0% van de patiënten met placebo. Voor vijf van de 6 patiënten (83%) met matige nierinsufficiëntie die met vandetanib werden behandeld werd de dosis verlaagd tot 200 mg wegens een bijwerking; voor 1 patiënt moest de dosis verder worden verlaagd tot 100 mg.

**Conclusie.** De bijwerkingen van vandetanib zijn ernstig en niet zeldzaam en bestaan met name uit ernstige hartritme stoornissen (soms torsade de pointes en ventriculaire tachycardie, vaak QTc-verlenging), het ernstige posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES/RPLS), erythema multiforme en interstitiële longziekte (soms fataal).

### 3c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met vandetanib \*

	<i>vandetanib</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	

\*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl).

**Conclusie.** De ervaring met vandetanib is beperkt.



### 3c2 Toepasbaarheid

*Contra-indicaties:* Behandeling met vandetanib niet beginnen bij QTc-interval > 480 ms en niet bij voorgeschiedenis van torades de pointes tenzij risicofactoren die daaraan bijdragen zijn verholpen.

*Specifieke groepen:* Vooral bij diarree/dehydratie, verstoring van elektrolytenbalans en/of nierinsufficiëntie is aanvullende controle van QTc, elektrolyten en nierfunctie vereist.

*Interacties:* Toediening van vandetanib samen met stoffen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen is gecontra-indiceerd of niet aanbevolen. Vandetanib is een matige CYP3A4-inductor. Bij gebruik van Vitamine-K-antagonisten is een veelvuldiger controle van de INR (International Normalised Ratio) noodzakelijk.

*Overig:* Bij ventriculaire arrhythmieën en bij recent myocardinfarct: onvoldoende gegevens. Een ECG en serumspiegels van elektrolyten en thyroïd stimulerend hormoon (TSH) moeten worden vastgesteld voor en tijdens behandeling met vandetanib, en op klinische indicatie ook daarna. Posterieur reversibel encefalopathie-syndroom (PRES/RPLS): Er moet een MRI van de hersenen worden gemaakt bij elke patiënt met toevallen, verwardheid of veranderde geestestoestand. RET-status (rearranged during transfection): Patiënten zonder RET-mutatie kunnen minder voordeel hebben van een behandeling met vandetanib. Het testen op RET-mutaties wordt aangeraden. Weefselmonsters moeten bij voorkeur bij aanvang van de behandeling worden genomen. Bij een calcitoninegehalte van minder dan 500 pg/ml is het voordeel van vandetanib vastgesteld.

### 3c3 Gebruiksgemak

**Tabel 8. Gebruiksgemak van [nieuwe middel] en vergeleken behandelingen**

	<i>vandetanib</i>	<i>placebo</i>	<i>relevant verschil</i>
toedieningswijze	oraal	-	-
toedieningsfrequentie	1-3 x per dag	-	-

**Conclusie.** Vandetanib wordt oraal toegediend.

### 3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van agressieve en symptomatische medullaire schildklierkanker (MTC) bij patiënten met niet-reseceerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte heeft vandetanib een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo.

## 4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

### 4a Claim van de fabrikant

“Wij menen dat vandetanib in aanmerking komt voor opname op lijst 1B van het geneesmiddelenvergoedingssysteem. (...) Met vandetanib is voor het eerst een effectieve palliatieve behandeling beschikbaar voor patiënten met symptomatische of progressieve ziekte. Vandetanib verlengt bij hen ten opzichte van placebo de ziektevrije overleving met meer dan 50%. Gezien de veelheid en de ernst van de bijwerkingen die tijdens het gebruik van vandetanib kunnen optreden, moet met name bij patiënten met indolente, asymptomatische of langzaam voortschrijdende ziekte een zorgvuldige afweging worden gemaakt tussen de potentiële voordelen en de risico's verbonden aan de behandeling. Patiënten dienen alleen met vandetanib te worden behandeld wanneer zij op een adequate wijze zijn geselecteerd, worden gecontroleerd en zijn voorgelicht. De ervaring met vandetanib is beperkt. Vandetanib is orale medicatie die 1 keer per dag dient te worden ingenomen. (...) Omdat er op dit moment voor deze indicatie geen behandeling beschikbaar is, en dus geen therapie waarmee clustering mogelijk is, stellen wij voor vandetanib op te nemen op lijst 1B van de Regeling Zorgverzekering.”

### 4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Op basis van een zeer beperkte en voorlopige analyse van de ziekteprogressie en tumorrespons, zonder definitieve overlevingsgegevens, is biologische werkzaamheid van vandetanib bij gemetastaseerde medullaire schildklierkanker met name bij de subgroep patiënten met positieve RET-mutatiestatus aannemelijk gemaakt. Ook is aannemelijk dat vandetanib een effect heeft op uitstel van progressie van de pijn, zonder dat voldoende duidelijk is wat dit betekent voor de kwaliteit van leven. De bijwerkingen van vandetanib zijn ernstig en niet zeldzaam en bestaan met name uit ernstige hartritme stoornissen (soms torsade de pointes en ventriculaire tachycardie, vaak

QTc-verlenging), het ernstige posterieur reversibel-encefalopathiesyndroom (PRES/RPLS), erythema multiforme en interstitiële longziekte (soms fataal). De ervaring met vandetanib is beperkt. Het risico op cardiale bijwerkingen, in het bijzonder torsade de pointes, kan verhoogd zijn bij gelijktijdige verstoring van de elektrolytenspiegels. Vandetanib wordt oraal toegediend. Bij de behandeling van agressieve en symptomatische medullaire schildklierkanker (MTC) bij patiënten met niet-reseceerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte heeft vandetanib een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo.

## 5. Literatuur

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. VIKC/CBO/Werkgroep Schildklier carcinoom. Schildklier carcinoom. Landelijke richtlijn Versie 1.1. Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde/Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie/Kwaliteitsinstituut voor Gezondheidszorg CBO/Vereniging Integrale Kankercentra VIKC, 2007. Geraadpleegd in September 2012 via <http://www.oncoline.nl/schildklier carcinoom>.
3. Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (STOET) in samenwerking met de Vereniging Klinische Genetica Nederland en Werkgroep Klinische Oncogenetica. Multipole Endocriene Neoplasia Type 2. Landelijke richtlijn, versie 2.0. STOET/VKGN/Werkgroep Klinische Oncogenetica/VIKC, 2010. Geraadpleegd in September 2012 via <http://www.oncoline.nl/multipole-endocriene-neoplasia-type2>.
4. 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;30:134-41.
5. Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain* 1983;17:197-210.
6. Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, et al. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2664-71.
7. Wells SA, Jr., Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:767-72.
8. CHMP/EMA. Assessment report for Avastin (International non-proprietary name/common name: bevacizumab). Variation Assessment Report (EMA/H/C/000582/II/0014). Londen: CHMP/EMA, 2012. Geraadpleegd in January 2012 via [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000582/WC500029267.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000582/WC500029267.pdf).
9. CHMP/EMA. SPC Caprelsa vandetanib. Procedure no. EMA/H/C/002315//0000. Londen: CHMP/EMA, 2012. Geraadpleegd in September 2012 via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002315/WC500123555.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002315/WC500123555.pdf).
10. CHMP/EMA. Assessment report Caprelsa vandetanib. Procedure no. EMA/H/C/002315//0000. Londen: CHMP/EMA, 2012. Geraadpleegd in September 2012 via [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).

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van [Klik hier en typ Datum].*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 17 van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

## **Bijlage**

### **Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas**

#### **CFH-advies**

Bij symptomatisch en agressief verlopende, lokaal gevorderde en/of gemetastaseerde medullaire schildklierkanker is palliatieve behandeling met vandetanib werkzaam en kan leiden tot klinisch relevant uitstel van ziekteprogressie. Dit dient te worden afgewogen tegen de risico's op onder andere cardiale en cerebrovasculaire bijwerkingen. Er dient zorgvuldige cardiale controle plaats te vinden voorafgaande aan de start van de behandeling en tijdens behandeling in verband met de klinisch relevante toename van het QTc interval. Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die het QTc-interval kunnen verlengen wordt afgeraden.