

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vandetanib (Caprelsa[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.03.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	15
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ARMS	Amplification Refractory Mutations System
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BPI	Brief Pain Inventory
BSC	Best Supportive Care
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTN	Calcitonin
CYP3A4	Cytochrom P450, Isoform 3A4
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
i. v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
M918T	Aminosäureaustausch Methionin → Threonin an Position 918
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
OR	Odds Ratio
ORR	Objektives Ansprechen
QT-Intervall	Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle im elektrischen Zyklus der Herzzellen
QTc	QT-Intervall, korrigiert gegen die Herzrate
PFS	Progressionsfreies Überleben
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
RECIST	Kriterien für die Bewertung des Ansprechens bei soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
RET	Rearranged During Transfection
RMP	Risk Management Plan

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

RR	Relatives Risiko (Relative Risk)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TWP	Zeit bis zur Schmerzprogression (Time to Worsening of Pain)
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VEGFR	Rezeptor für den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca GmbH
Anschrift:	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Claus Runge
Position:	Vice President Corporate Affairs
Adresse:	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel
Telefon:	04103 70 8 3933
Fax:	04103 70 87 3933
E-Mail:	Claus.Runge@astrazeneca.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	S-151 85 Södertälje Schweden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Vandetanib
Markenname:	Caprelsa®
ATC-Code:	L01XE12

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Vandetanib ist ein neu entwickelter selektiver und hochpotenter Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (VEGFR-2) und der RET (*Rearranged During Transfection*)-Tyrosinkinase und hemmt ebenfalls mit geringerer Wirkstärke VEGFR-1 und -3, sowie den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR). Er ist oral anwendbar (eine 300-mg-Tablette einmal täglich).

Für das Wachstum solider Tumore ist die Ausbildung von Blutgefäßen (Angiogenese), über die der Tumor versorgt wird, von zentraler Bedeutung und wird über den VEGF-Signalweg gesteuert. Vandetanib reduziert die Angiogenese, die Tumorgefäßpermeabilität, die Mikrogefäßdichte des Tumors und beeinträchtigt somit das Wachstum solider Tumoren. Der genaue Wirkmechanismus beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist noch nicht vollständig charakterisiert.

Eine Prädisposition gegenüber dem familiären MTC wird durch das RET-Protoonkogen angezeigt. Bei Patienten mit sporadischem MTC tritt eine somatische RET-Mutation in bis zu 80% der Fälle auf. Bei Tumoren ohne RET-Mutation scheint der Wildtyp-RET-Signalweg aktiviert zu sein.

Vandetanib wurde als erste zielgerichtete Therapie für die Behandlung von aggressivem und symptomatischem MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung zugelassen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zum jetzigen Zeitpunkt existiert keine andere medikamentöse oder anderweitig geartete Therapieoption, die in Deutschland für die Behandlung dieser Indikation zugelassen ist.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Caprelsa[®] ist indiziert für die Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.</p> <p>Bei Patienten, deren <i>Rearranged during Transfection</i>-(RET)-Mutationsstatus nicht bekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden (siehe wichtige Informationen in den Abschnitten 4.4 und 5.1).</p> <p>Auszug aus Abschnitt 4.4 (Wortlaut, auf den in der Indikation verwiesen wird):</p> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung [...]</p> <p><u>Rearranged during transfection-(RET)-Status Patienten ohne RET-Mutation haben möglicherweise einen verringerten Nutzen von der Vandetanib-Behandlung und die Nutzen/Risiko-Bilanz für diese Patientengruppe kann sich daher von derjenigen der Gruppe mit RET-Mutationen unterscheiden. Bei Patienten, deren RET-Mutationsstatus negativ sein könnte, sollte vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden und die Anwendung von Vandetanib sollte aufgrund der Risiken, die mit der Behandlung im Zusammenhang stehen, sorgfältig geprüft werden. Ein Test auf RET-Mutation wird daher empfohlen. Bei der Ermittlung des RET-Mutationsstatus sollten Gewebeproben möglichst zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns anstatt zum Zeitpunkt der Diagnose gewonnen werden (siehe Abschnitte 4.1 und 5.1).</u> [...]</p> <p>Auszug aus Abschnitt 5.1 (Wortlaut, auf den in der</p>	17.02.2012	A

<p>Indikation verwiesen wird):</p> <p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften [...]</p> <p><u>RET-Mutationsstatus in Studie 58</u></p> <p>In Studie 58 wurde unter Verwendung des auf der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) basierenden <i>Amplification Refractory Mutations System</i>- (ARMS)-Assays für die M918T-Mutation und der direkten Sequenzierung der DNA auf Mutationen in den Exons 10, 11, 13, 14, 15 und 16 (Stelle der M918T-Mutation) bei allen sporadischen Patienten, bei denen DNA verfügbar war (297/298), ein Test auf RET-Mutation durchgeführt.</p> <p>Der RET-Status konnte allerdings in einem großen Anteil der Patienten nicht getestet werden (hauptsächlich aufgrund von nicht verfügbaren Ergebnissen der direkten Sequenzierung von DNA) und die Ansprechrate war bei Patienten mit unbekanntem RET-Status etwas geringer verglichen mit positivem RET-Mutationsstatus: 51,8 % vs. 35,9 %. Im verblindeten Vergleich von Vandetanib vs. Placebo erhielten nur 2 Patienten Vandetanib, die bekanntermaßen in allen 6 Exons RET-negativ waren, und keiner zeigte ein Ansprechen.</p> <p>Es wurde eine nachträgliche Subgruppen-Analyse des negativen RET-Status der pivotalen Studie 58 durchgeführt, die auf dem Fehlen der M918T-Mutation basierte. Eine RET-Mutation wurde angenommen, wenn bei einem Patienten entweder eine M918T-Mutation durch den ARMS-Assay oder eine RET-Mutation in einem der sequenzierten Exons im Tumor vorhanden war. Tatsächlich wurde bei 79 Patienten eine fehlende M918T-Mutation identifiziert, und es wurde keine RET-Mutation in einem der anderen 6 getesteten Exons identifiziert, wobei bei 71 dieser Patienten die Sequenzierung der 6 Exons unvollständig war. Die M918T-Mutation ist die am häufigsten beobachtete Mutation bei Patienten mit sporadischem MTC; es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass einige Patienten, die auf die M918T-Mutation RET-negativ getestet wurden, möglicherweise positiv für Mutationen in anderen Exons sind.</p> <p>Ergebnisse gemäß RET-Status (positiv, unbekannt</p>		
---	--	--

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<p>und definiert als RET-M918T-Mutations-negativ) sind in Tabelle 3 dargestellt.</p> <p>Tabelle 3: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Wirksamkeit in einem Patienten-Segment gemäß RET-Mutationsstatus</p>		
	<p>Patienten mit dokumentierter RET-Mutation (n=187)</p>	<p>Patienten ohne M918T-Mutation und andere Mutationen nicht getestet oder negativ (n=79)*</p>
Objektive Ansprechrate (Vandetanib-Arm)	52 %	35 %
Wirksamkeits-Endpunkt PFS HR (95% Konfidenzintervall)	0,45 (0,26; 0,78)	0,57 (0,29; 1,13)
<p>*Der RET-Mutationsstatus wurde bei der Mehrzahl der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bestimmt und könnte sich seitdem geändert haben.</p> <p>[...]</p>		
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Aggressives und symptomatisches, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom	Best Supportive Care (BSC)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in einem Beratungsgespräch mit dem G-BA (Vorgangsnummer 2011-B-25) wie folgt festgelegt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vandetanib zur Behandlung von Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom 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)“.

AstraZeneca folgt dem Vorschlag des G-BA.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib basiert auf der pivotalen Studie D4200C00058 (**Studie 58**). Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC wurden doppelblind auf Vandetanib oder Placebo randomisiert; nach Progression konnten die Patienten in eine offene Anschlussbehandlung mit Vandetanib wechseln (*Cross-Over Design*). Für die patientenrelevanten Endpunkte „Progressionsfreies Überleben (PFS)“, „Objektive Ansprechrate (ORR)“ und „Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP)“, die alle in direktem Bezug zur zunehmenden Morbidität der Patienten stehen, konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Vandetanib gegenüber Placebo gezeigt werden.

Für den primären Endpunkt PFS wurde für Vandetanib eine Reduktion des Risikos um 54% im Vergleich zu Placebo gezeigt (Hazard Ratio [HR]: 0,46, 95%-Konfidenzintervall [KI]: [0,31;0,69], $p=0,0001$). Das geschätzte mediane PFS unter Vandetanib entspricht mit 30,5 Monaten vs. 19,3 Monaten unter Placebo einer Verlängerung des medianen PFS um ca. 11 Monate (Median für Vandetanib noch nicht erreicht). Es wurde keine Subgruppe identifiziert, die hinsichtlich PFS nicht von Vandetanib profitiert.

Hinsichtlich ORR wurde ebenfalls eine signifikante Verbesserung zu Gunsten von Vandetanib vs. Placebo gezeigt. Insgesamt betrug die ORR 45% unter Vandetanib und 13% unter Placebo (Odds Ratio [OR]: 5,48, 95%-KI [2,99;10,79], $p<0,0001$). Die höhere Aussicht auf ein Tumoransprechen unter Vandetanib wurde für 12 der 13 Placebo-Patienten mit objektivem Ansprechen bestätigt. Für diese 12 Patienten setzte das objektive Ansprechen erst während der offenen Behandlungsphase unter Vandetanib ein.

Auch für den Surrogatparameter biochemisches Ansprechen wurde eine signifikante Verbesserung zu Gunsten von Vandetanib vs. Placebo gezeigt: CTN: 69,3% vs. 3,0% (OR: 72,86, 95%-KI [26,22;303,2], $p<0,0001$); und CEA: 51,5% vs. 2,0% (OR: 52,03, 95%-KI [15,95;320,3], $p<0,0001$), wobei hohe CTN-Werte mit sekretorischer Diarrhö verknüpft sind.

Schmerz ist ein besonders relevantes Symptom für MTC-Patienten mit aggressiver und symptomatischer Erkrankung. Der Endpunkt TWP, zusammengesetzt aus dem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schmerzmittelgebrauch und den Antworten des *Brief Pain Inventory*, war für Vandetanib signifikant besser (114 Ereignisse, 49,4%) vs. Placebo (57 Ereignisse, 57,0%) (HR: 0,61, 95%-KI [0,43;0,87], p=0,0062). Die mediane TWP betrug unter Vandetanib 7,85 Monate und unter Placebo 3,25 Monate.

Nahezu alle Patienten beider Gruppen hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse war unter Vandetanib vs. Placebo signifikant größer, die Effektgröße jedoch gering (Relatives Risiko [RR]: 1,1 [1,01;1,17]). Die Anteile der Patienten mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE Grad ≥ 3 (RR: 2,29 [1,58;3,30]), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (RR: 2,34 [1,36;4,03]) und unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten (RR: 4,00 [1,25;12,85]), waren unter Vandetanib vs. Placebo signifikant größer. Die durch Vandetanib am häufigsten verursachten Nebenwirkungen Diarrhö und Hautausschlag waren jedoch durch medizinische Maßnahmen in den meisten Fällen gut beherrschbar. Der Anteil aufgrund unerwünschter Ereignisse verstorbener Patienten war in beiden Gruppen gleich (2,2% vs. 2,0%).

Es wurden keine bedeutenden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich gesundheitsbezogener Lebensqualität ermittelt. Finale Überlebensdaten werden für Ende des Jahres 2016 erwartet.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Aggressives und symptomatisches, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Bei Patienten mit aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC handelt es sich um einen kleinen Teil der Betroffenen einer seltenen Erkrankung. Für diese Patienten gibt es einen großen medizinischen Bedarf, da es derzeit keine zugelassene Therapie gibt, so dass die Patienten nur BSC erhalten. Mit Vandetanib kann der Verlauf der Erkrankung, bezogen auf die Tumorprogression, noch einmal für einen verhältnismäßig langen Zeitraum aufgehalten werden. Dem existenziellen Bedürfnis der betroffenen Patienten nach Verminderung und Verzögerung von Leid und Verlust an Selbstbestimmung kann somit künftig erheblich besser Rechnung getragen werden als bisher.

Der Zusatznutzen von Vandetanib wurde auf Grundlage des direkten Vergleichs von Vandetanib mit Placebo, einer im Sinne von BSC zu verwendenden Vergleichstherapie, bewertet (Vandetanib plus BSC vs. Placebo plus BSC). Die beobachteten Unterschiede zwischen Vandetanib und Placebo in den patientenrelevanten Endpunkten PFS, ORR und TWP sind statistisch signifikant, gelten über die spezifizierten Subgruppen hinweg und führten zur positiven Risiko-Nutzen-Bewertung der Zulassungsbehörden. Inwieweit auch das Gesamtüberleben mit Vandetanib verlängert werden kann, lässt sich auf Basis der zum Zeitpunkt dieser Bewertung verfügbaren Evidenz nicht bestimmen. Finale Überlebensdaten werden für Ende des Jahres 2016 erwartet.

Das Ausmaß des Zusatznutzens in Bezug auf die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte ist nach der Bewertungspraxis des IQWiG ermittelt worden:

- ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt PFS (HR 0,46), was für die Vandetanib-Patienten ein geschätztes längeres medianes PFS von ca. 11 Monaten bedeutet,
- ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt ORR (OR für Nicht-Ansprechen: 0,18),
- ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen im Hinblick auf den patientenrelevanten, schmerzbezogenen Endpunkt TWP (HR 0,61),
- hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunkts Gesamtüberleben (OS) kann noch keine Aussage getroffen werden. (Anmerkung: Zum Zeitpunkt der primären Analyse der pivotalen Studie waren erst 15% der Patienten verstorben. Eine abschließende Bewertung der Daten zum Gesamtüberleben kann erst nach der finalen Analyse in Abhängigkeit von den eingetroffenen Ereignissen durchgeführt werden.)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dem gegenüber steht zwar eine höhere als unter BSC gemessene Rate unerwünschter Ereignisse; es erscheint aber nicht angemessen, in der Gesamtschau den aufgezeigten positiven Nutzen deshalb abzuwerten, da:

1. auch aus klinisch-therapeutischer Sicht unter allen direkt gemessenen Endpunkten die mindestens 11-monatige Verlängerung des für diese unheilbaren Patienten hochrelevanten Endpunktes PFS von vorrangigem Wert sein dürfte; und
2. die unerwünschten Ereignisse unter Vandetanib in der Regel hinreichend gut beherrschbar waren und nur 12% der Patienten die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen haben.

Zudem basieren die Feststellungen der Zulassungsbehörde hinsichtlich des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Vandetanib – welchem gemäß AM-NutzenV diese Nutzenbewertung nicht widersprechen darf – auf einem Vergleich mit BSC. Folglich muss Vandetanib allein schon auf dieser Grundlage ein Zusatznutzen bescheinigt werden, da gemäß Fachinformation ein unterschiedliches Nutzensausmaß bei verschiedenen Subgruppen als denkbar angesehen werden kann, dies andererseits aber nicht zum Ausschluss der Subgruppen mit möglicherweise geringerem Nutzen von der Zulassung geführt hat.

Unter Berücksichtigung obiger Erwägungen und in Anbetracht der zusätzlichen Tatsache, dass es sich bei Vandetanib (Caprelsa®) um die erste zugelassene zielgerichtete Behandlung für die betreffende MTC-Teilpopulation mit aggressiver und symptomatischer Erkrankung handelt, beansprucht AstraZeneca für dieses Arzneimittel für die gesamte Zielpopulation einen **erheblichen** Zusatznutzen im Vergleich zu BSC.

AstraZeneca stellt an dieser Stelle zur Diskussion, ob die Vorgaben der AM-NutzenV bzw. diejenigen der G-BA VerFO zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens eine Einstufung des Zusatznutzens als „erheblich“ für neue Arzneimittel, welche – wie Caprelsa® – als Erste zur gezielten Behandlung einer nicht mehr heilbaren, fortschreitenden Erkrankung zugelassen werden, grundsätzlich überhaupt ermöglichen, oder ob hier nicht ggf. die Gefahr einer systematischen Benachteiligung solcher Arzneimittel vorliegt:

1. Bei Patienten in der Palliativsituation einer Krebserkrankung ist keine Heilung mehr zu erwarten; stattdessen besteht das Ziel darin, die Lebensqualität und die Selbstbestimmung dieser schwerkranken Menschen zu erhalten, zu fördern und zu verbessern. Im besten Fall wird sich – wie im Falle Caprelsa® – der fortschreitende Verlauf der Erkrankung nur für eine begrenzte zusätzliche Zeitspanne aufhalten lassen.
2. Für ein solches Arzneimittel dürfte auch kaum jemals eine nachhaltige große Verbesserung nachweisbar sein, wenn der G-BA – wie aus der zusammenfassenden Dokumentation zum Ticagrelor-Beschluss vom 15.12.2011 hervorzugehen scheint – mit dem Kriterium der Nachhaltigkeit grundsätzlich den Anspruch an langfristige symptomfreie Zeiträume von mehreren Jahren verbindet. Die Patienten aus der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zielpopulation von Caprelsa® haben nach derzeitigem Kenntnisstand ein medianes Gesamtüberleben von nur noch bis zu 3 Jahren. Vor diesem Hintergrund müssen eine PFS-Verlängerung um mindestens 11 Monate und eine Verlängerung der Zeitdauer bis zur Schmerzprogression um ca. 5 Monate aus Sicht der Patienten und der sie behandelnden Ärzte bereits als nachhaltig angesehen werden.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

MTC ist eine seltene Ausprägung (5-10%) des Schilddrüsenkarzinoms und kann sporadischen (ca. 75%) oder hereditären (ca. 25%) Ursprungs sein.

Die Prognose bei MTC-Patienten ist im Allgemeinen günstig, wenn die Erkrankung in einem frühen Stadium behandelt wird; die 5-Jahres-Überlebensrate liegt nach Behandlung bei 60-70%, bei Patienten mit Fernmetastasen jedoch nur bei etwa 40% mit einer medianen Gesamtüberlebensrate von 2-3 Jahren. Therapiestandard und einzige kurative Behandlungsmöglichkeit ist die Schilddrüsenresektion. Bei etwa 50% der MTC-Patienten flammt die Erkrankung nach Operation erneut auf. Annähernd 90% aller Patienten mit metastasierter Erkrankung sterben letztendlich am fortgeschrittenen Krebs.

Fortschreitendes MTC breitet sich in der Mehrzahl aller Fälle auf regionale Lymphknoten aus und metastasiert bevorzugt in Leber, Lunge und Knochen. Bei den Patienten tritt in der Folge eine Vielzahl an Symptomen auf, die entweder mit humoralen Faktoren zusammenhängen, welche der Tumor selbst produziert, oder mit der Lage des Tumors. Lokale Symptome umfassen Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Heiserkeit und Atemnot. Knochenmetastasen können oft Schmerzen verursachen, die mit Opiaten oder Bisphosphonaten behandelt werden. Durchfall und Flush-Syndrom treten häufig infolge humoraler Faktoren auf (krankheitsbedingt hohe CTN-Werte). Metastasen können außerdem Funktionsstörungen der Leber oder Kompressionen der Wirbelsäule verursachen.

Vandetanib ist für die Behandlung von aggressivem und symptomatischem MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastatischer Erkrankung zugelassen. Diese Patienten stellen die Zielpopulation für Vandetanib dar.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Für die Zielpopulation, also erwachsene Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine effektive oder anerkannte Therapie verfügbar. Zudem hat sich während der letzten Jahrzehnte wenig an der schlechten klinischen Prognose dieser Patienten geändert – die überwiegende Mehrheit verstirbt letztendlich an MTC und kann mangels bestehender Therapieoptionen nur noch symptomatisch und palliativ begleitet werden. Der langfristige Erhalt einer akzeptablen Lebensqualität steht für diese Patienten an erster Stelle. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung nehmen Tumor- und/oder CTN-bedingte Symptome zu und spätestens bei Auftreten von Knochenmetastasen entstehen Schmerzen, denen selbst durch den Einsatz von Opiaten oft nur noch unzureichend begegnet werden kann. Deshalb gibt es einen hohen unbefriedigten medizinischen Bedarf nach einer Behandlungsoption, die das Fortschreiten der Erkrankung, und vor allem ihrer Begleitsymptome, hinauszögern kann, auf die die Tumore ansprechen und die darüber hinaus auch bei Einsatz in der Langzeittherapie gut verträglich ist.

Die Ergebnisse der pivotalen Studie zeigen die außerordentliche Wirksamkeit von Vandetanib für die Patienten der Zielpopulation. Vandetanib stellt eine Behandlungsoption mit einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten erheblichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne des progressionsfreien Überlebens und des Therapieansprechens, einhergehend mit einer Verzögerung der Schmerzprogression, bei gleichzeitig guter Sicherheit und Verträglichkeit dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Aggressives und symptomatisches, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom	ca. 215-578
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Laut Text der Zulassung vom 17.02.2012 sollte bei Patienten, deren RET-Mutationsstatus nicht bekannt oder negativ ist, vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung mit Vandetanib ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden. Dennoch lässt sich nach Auswertung der Ergebnisse zum PFS aus Studie 58 mittels einer nach RET-Mutationsstatus aufgeschlüsselten Subgruppenanalyse die Überlegenheit von Vandetanib gegenüber der Placebogruppe (BSC) auch in der Patientengruppe mit unbekanntem RET-Mutationsstatus statistisch signifikant belegen, und zwar in einem Ausmaß, das tatsächlich leicht unterhalb der Gruppe mit positivem RET-Mutationsstatus liegt, jedoch immer noch hoch genug ist, um die Anforderungen für eine Klassifizierung als erheblicher Zusatznutzen zu erfüllen. Der Zusatznutzen speziell der Patientengruppe mit RET-negativem Status lässt sich mittels der in Studie 58 gewonnenen Daten aufgrund der geringen Zahl dieser Patienten nicht statistisch signifikant bewerten. Aufgrund des Wirkprofils von Vandetanib gegen weitere in die Entstehung solider Tumore sehr häufig ursächlich involvierte Tyrosinkinase (VEGFR-1, -2 und -3 sowie EGFR) besteht jedoch berechtigter Grund zur Annahme, dass auch diese Patienten von Vandetanib profitieren. Um diese Fragestellung zu beantworten, wird AstraZeneca eine offene Studie initiieren, die auf einem mit der EMA abgestimmten und genehmigten Protokoll basiert. In dieser Studie sollen RET-negative und RET-positive Patienten verglichen werden, die ein sporadisches medulläres Schilddrüsenkarzinom haben und mit Vandetanib behandelt werden. Diese Studie ist essentieller Bestandteil der Auflagen, die aufgrund der Zulassung des Arzneimittels unter „Besonderen Bedingungen“ gemäß Artikel 14(7) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 von der EMA für Vandetanib festgelegt wurden und wird ungefähr 60% der Patienten umfassen, die innerhalb der EU mit Vandetanib behandelt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Aggressives und symptomatisches, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom	Erwachsene Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	Erheblicher Zusatznutzen	ca. 215-578
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Aggressives und symptomatisches, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom	Gesamt: im Mittel* des ersten Jahres 68.389,22 €*	14.70 Mio. €bis 39.53 Mio. €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. *: unter Berücksichtigung von BSC, EKGs und Blutuntersuchungen			

*unter Berücksichtigung von BSC, EKGs und Blutuntersuchungen

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
14,70 Mio. €bis 39,53 Mio. €

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Aggressives und symptomatisches, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom	Erwachsene Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	Gesamt: im Mittel des ersten Jahres 68.389,22 €	14,70 Mio. € bis 39,53 Mio. €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
14,70 Mio. € bis 39,53 Mio. €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Aggressives und symptomatisches, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom	<i>Best Supportive Care*</i>	Erwachsene Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	2.971,24 €	638.800 bis 1.717.400 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

* Im strengen Sinne existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Das zu bewertende Arzneimittel Vandetanib wird ergänzend zur *Best Supportive Care* gegeben.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Vandetanib (Caprelsa[®]) soll gemäß Fach- und Gebrauchsinformation angewendet werden, d. h. mit der zugelassenen Dosierung, sowie unter Berücksichtigung aller Gegenanzeigen, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, Neben- und Wechselwirkungen, wie sie in der Fachinformation dargestellt sind. Die Behandlung sollte durch einen Arzt veranlasst und überwacht werden, der mit der Behandlung des MTC und mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs sowie mit der Auswertung von Elektrokardiogrammen (EKG) Erfahrung hat.

Folgende Gegenanzeigen sind dabei zu berücksichtigen:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Kongenitales Long-QTc-Syndrom.
- Patienten mit einem QTc-Intervall von über 480 ms.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Die gleichzeitige Anwendung von Vandetanib und den folgenden Arzneimitteln, die bekanntermaßen ebenfalls das QTc-Intervall verlängern und/oder Torsade de pointes induzieren können: Arsenhaltige Arzneimittel, Cisaprid, Erythromycin intravenös (i.v.), Toremifen, Mizolastin, Moxifloxacin, Antiarrhythmika der Klasse IA und III.
- Stillzeit.

Daneben bestehen folgende besondere Warnhinweise:

- QTc-Verlängerung und Torsade de pointes
- Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, PRES (Reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom RPLS)
- *Rearranged during transfection*-(RET)-Status
- Hautreaktionen
- Diarrhö
- Hämorrhagie
- Herzinsuffizienz
- Hypertonie
- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
- Erhöhungen der Alaninaminotransferase
- Interstitielle Lungenerkrankung
- CYP3A4-Induktoren
- CTN unter 500 pg/ml

sowie Vorsichtsmaßnahmen:

- Patientenpass

Die Mitgliedsstaaten haben sicherzustellen, dass alle Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels umgesetzt werden.

Ärzten, die erwartungsgemäß Vandetanib anwenden und/oder verschreiben, muss Schulungsmaterial zur Verfügung gestellt werden. Das Schulungsmaterial soll folgendes enthalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) und Packungsbeilage
- Schulungsmaterial für Ärzte
- Patientenpass (Wortlaut wie mit dem CHMP vereinbart)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

AstraZeneca gewährleistet, dass ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem vorhanden ist, welches gemäß der Verpflichtungen, die sich aus dem Pharmakovigilanzplan ergeben, eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung des Medikaments und die permanente Kontrolle des Arzneimittels während der Vermarktung sicherstellt.

Alle Maßnahmen gemäß EU-*Risk-Management-Plan* (EU-RMP) zur Risikominimierung werden eingehalten. Darüber hinaus sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich