

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Vandetanib (Caprelsa<sup>®</sup>)*

AstraZeneca GmbH

**Modul 3 A**

*Medulläres Schilddrüsenkarzinom*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	22
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	28
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3. 2 .....	29
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	30
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	37
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	37
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	39
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	41
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	46
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	51
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	52
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	54
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	55
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	57
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	57
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	70
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	72
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	84
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	87
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	87

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Änderung der Gesamtinzidenz des Schilddrüsenkrebses in Deutschland .....	25
Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	25
Tabelle 3-3: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	28
Tabelle 3-4: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	38
Tabelle 3-5: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	39
Tabelle 3-6: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	40
Tabelle 3-7: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	41
Tabelle 3-8. Übersicht: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Quellen .....	42
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	47
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	48
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) .....	50
Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) .....	51
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) unter Berücksichtigung der erwarteten Entwicklung der Versorgungslage und von Therapieabbruchern nach dem ersten Behandlungsjahr .....	54
Tabelle 3-13: Nebenwirkungen und Systemorganklasse .....	67
Tabelle 3-14: Zusammenfassung der geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung .....	73
Tabelle 3-15: Auflagen für das Inverkehrbringen von Vandetanib aufgrund der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ gemäß Artikel 14(7) der Verordnung (EC) Nr. 726/2004 .....	85

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1 Zusammenhänge zwischen RET-Mutationsstatus, Erkrankungsform und Erkrankungsstadium bei Diagnose.....	14
Abbildung 2: Jährliche Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms und seiner Formen in Deutschland.....	23

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
AST	Aspartataminotransferase
ATA	American Thyroid Association
AVP	Apothekenabgabepreis (Apotheken-Verkaufspreis)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BSC	Best Supportive Care
BOR	Best Objective Response
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTN	Calcitonin
CYP3A4	Cytochrom P450, Isoform 3A4
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease control rate)
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EG	Europäische Gemeinschaft
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor (Epidermal Growth Factor)
EGFR	Rezeptor für den epidermalen Wachstumsfaktor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union

FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy General Scale
FDA	Food and Drug Administration
FMTC	Familiäres Medulläres Schilddrüsenkarzinom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
i.v.	intravenös
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
INR	International Normalised Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
ITT	Intention-to-Treat-Population
ln	Logarithmus naturalis (natürlicher Logarithmus)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MRP2	Multidrug Resistance Protein 2
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OCT2	Organischer Kationentransporter 2
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
P-gp	P-Glykoprotein
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PSUR	Periodical Safety Update Report
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
RECIST	Kriterien für die Bewertung des Ansprechens bei soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
RET	Rearranged During Transfection
<i>RET</i>	Gen für Rearranged During Transfection

RIT	Radioiodtherapie
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RPLS	Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Fachinformation (Summary of Product Characteristics)
SOC	Systemorganklasse
SSTR2	Somatostatinrezeptor vom Subtyp 2
SUSAR	Unerwartete, schwere unerwünschte Reaktion (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction)
TCa	Schilddrüsenkarzinom (Thyroid Carcinoma)
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TSH	Thyreotropin (Thyroid Stimulating Hormone)
TWP	Zeit bis zur Schmerzprogression (Time to Worsening of Pain)
UICC	Union for International Cancer Control
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VEGFR	Rezeptor für den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WHO-PS	World Health Organization – Performance Status

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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.

#### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.



2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### **3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet des aggressiven und symptomatischen, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms (*Medullary Thyroid Carcinoma*, MTC) ist *Best Supportive Care* (BSC), d. h. eine umfassende patientenindividuelle symptomatisch-palliative Unterstützung. Im vorliegenden Dokument wird ausschließlich auf diese Vergleichstherapie Bezug genommen.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 29.09.2011 stattgefunden (Vorgangsnummer 2011-B-25). In dessen Rahmen wurde auch folgende von AstraZeneca hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Beratungsantrag gestellte Frage erörtert:

„Unabhängig von der Anwendbarkeit der Regelungen nach §12 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung auf Vandetanib [...] ergibt sich im Hinblick auf die Dossiererstellung die Frage nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Welche zweckmäßige Vergleichstherapie ist nach Ansicht des G-BA für Vandetanib zu definieren?“ (1).

Die offizielle Antwort des G-BA auf diese Frage lautet entsprechend der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs: „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)“ (2).

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Eine ausführliche Beschreibung der Erkrankung und der innerhalb der Zielpopulation vorhandenen und zur Verfügung stehenden Therapieoptionen findet sich in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 des vorliegenden Dossiers.

Derzeit existiert in Deutschland keine medikamentöse oder anderweitig geartete Therapieoption, mit der eine ursächliche Behandlung eines MTC bei Patienten der beschriebenen Zielpopulation mit aggressiver und symptomatischer, nicht resektabler, fortgeschrittener Erkrankung möglich ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bestimmung des Zusatznutzens von Vandetanib wird daher nach §6 Satz 3 der Verfahrensordnung zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V (3, 4) die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, zusammengefasst unter dem Oberbegriff *Best Supportive Care* (BSC) benannt. Diese erfüllt die oben genannten Kriterien für die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie in vollem Umfang:

1. Die einzelnen Behandlungsoptionen der BSC sind zwar nicht spezifisch für die Indikation MTC zugelassen, wohl jedoch zur Behandlung der jeweiligen, durch MTC verursachten Symptome wie z. B. allgemeiner oder lokalisierter Schmerzen, Atemnot oder humoral bedingter Störungen wie dem *Flush*-Syndrom.
2. Die im Rahmen der BSC bei Patienten mit MTC angewandten Maßnahmen (z. B. Bisphosphonate, Strahlentherapie, etc.; eine repräsentative Übersicht wird in Abschnitt 3.3.2 gegeben) sind durch die gesetzlichen Krankenkassen erbringbar.
3. Der patientenrelevante Nutzen der BSC bei MTC ist noch nicht durch den G-BA festgestellt. Es stehen jedoch auch keine alternativen Therapien zur Disposition, bei denen dies der Fall wäre.
4. BSC stellt die Standardbehandlung jedes MTC-Patienten der Zielpopulation dar. Sie ist demnach gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet anzusehen.
5. Alternativen zur BSC in der Zielpopulation existieren nicht; die Frage der etwaigen Bevorzugung einer gegenüber BSC wirtschaftlicheren Behandlung stellt sich somit nicht.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben in Abschnitt 3.1.2 basieren auf dem von AstraZeneca im Rahmen der Beantragung eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (5) mit dem G-BA eingereichten Anforderungsformular (1) und den darin gestellten Fragen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie auf der offiziellen Niederschrift des stattgefundenen Beratungsgesprächs durch die Geschäftsstelle des G-BA (2).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

- (1) AstraZeneca GmbH. Antrag auf Beratung durch den G-BA nach § 7, 5. Kapitel Verfo. Anlage I zum 5 Kapitel. 2011.
- (2) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2011-B-025. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011.
- (3) Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V), §35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, 2011.
- (4) Gemeinsamer Bundesausschuss. 5. Kapitel der Verfahrensordnung. Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2011.

- (5) Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV), 2010.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Als Schilddrüsenkrebs (Schilddrüsenkarzinom, lat. *Struma maligna*) wird eine bösartige Neubildung der Schilddrüse bezeichnet (1). Diese stellt den am häufigsten auftretenden malignen Tumor des endokrinen Systems dar, im Vergleich mit anderen soliden Tumorarten ist sie jedoch eine relativ selten auftretende Erkrankung. Schilddrüsenkrebs manifestiert sich in den allermeisten Fällen (85-95%) als gut ausdifferenzierter Tumor (papillär oder follikulär); der weitaus seltenere Rest der Fälle umfasst das anaplastische und das medulläre Karzinom, welche beide eine im Vergleich schlechtere Prognose für die Erkrankten mit sich bringen.

MTC ist mit etwa 5-10% eine vergleichsweise seltene Ausprägung innerhalb der Gesamtheit der Schilddrüsenkarzinome (2, 3). Es stellt, bedingt durch seinen Ursprung aus den so genannten parafollikulären Calcitonin-produzierenden (oder C-) Zellen der Schilddrüse, einen deutlich von den restlichen Formen abgegrenzten Subtyp dar, der durch eigene charakteristische genetische und prognostische Eigenschaften gekennzeichnet ist. C-Zellen sind funktionell vom eigentlichen Schilddrüsengewebe unabhängig und liegen nur aufgrund entwicklungsgeschichtlicher Zusammenhänge innerhalb der Schilddrüse (4, 5).

MTC wurde 1959 erstmals als eigene Entität neben den differenzierten und undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen beschrieben (6), wobei das MTC sporadischen (ca. 75% der medullären Schilddrüsenkarzinome) oder hereditären (ca. 25%) Ursprungs sein kann.

Sporadische Schilddrüsenkarzinome bilden sich aus monoklonalen Neoplasien, welche wiederum durch Proliferation einer durch spontane somatische Mutation genetisch modifizierten Vorläuferzelle entstehen (4). Hereditärem MTC hingegen liegen vererbte genetische Ursachen, also Mutationen in der Keimbahn, zugrunde; sie entstehen polyklonal und polyzentrisch und kommen als Teilausprägung eines von drei unterschiedlichen vererbten Syndromen vor: Multiple Endokrine Neoplasie (MEN) 2 Typ A (MEN2A), MEN 2 Typ B (MEN2B) oder das familiäre MTC (FMTC). Jedes dieser Syndrome wird autosomal dominant vererbt und ist jeweils durch einen eigenen charakteristischen Genotyp und klinischen Phänotyp gekennzeichnet (5, 7-9).

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist das MTC durch unspezifische (typischerweise aufgrund einer Mutation) Aktivierung des RET (*Rearranged During Transfection*) Protoonkogens, eines transmembranösen Rezeptors mit Tyrosinkinaseaktivität,

charakterisiert. Bei hereditärem MTC geschieht dies durch *RET*-Mutationen in der Keimbahn; in bis zu 80% aller Fälle von sporadischem MTC findet sich eine somatische Mutation in *RET* (10); andere Quellen gehen von Anteilen von 40-50% aus (11, 12). In den Fällen, in denen keine *RET*-Mutation gefunden werden kann, wird über eine für die Pathogenese verantwortliche Aktivierung von *RET* über andere, bislang unbekannte Mechanismen diskutiert (13, 14). Innerhalb des *RET*-Gens wurde eine Reihe von Punktmutationen beschrieben; diese betreffen häufig Codon 634 (bei 85% aller MEN2A-Fälle) und Codon 918 (bei 95% der MEN2B-Fälle und 80% der somatischen Mutationen bei sporadischem MTC) (15, 16). Die Bestimmung des konkreten *RET*-Mutationsstatus ist in der Klinik nicht Routine (1, 17) und gestaltet sich oftmals schwierig: gerade bei sporadischem MTC weisen üblicherweise nur verstreute Subpopulationen von Zellen überhaupt eine Mutation auf (10) – selbst die im Rahmen von klinischen Studien übliche Methode des Mutationsscreenings anhand von Gewebeproben aus Biopsien (soweit überhaupt verfügbar), anstelle der bei Vorsorgeuntersuchungen auf MEN bei Risikokandidaten mit familiärer Vorbelastung standardmäßig angewandten Bestimmung aus Blutproben, liefert nicht immer eindeutige Ergebnisse (11, 18, 19).

Es existieren folglich vier voneinander abgrenzbare Varianten von MTC, drei erbliche und eine spontane. Jede dieser Varianten besitzt distinkte klinische Eigenschaften hinsichtlich Inzidenz, genetischem Hintergrund, Alter bei Manifestation der Erkrankung (siehe Abschnitt 3.2.3), Begleiterkrankungen, Histopathologie des Tumors und Prognose (20-22).

Die Prognose bei MTC ist im Allgemeinen günstig, wenn die Erkrankung bereits in einem frühen Stadium behandelt wird; die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt nach Behandlung durchschnittlich bei 60-70% (23), bei Patienten mit Fernmetastasen jedoch nur bei etwa 40% mit einer medianen Gesamtüberlebensrate von 2-3 Jahren (24, 25). Bei geschätzten 35-50% der Erkrankten erstreckt sich der Tumor bereits bei der Erstdiagnose über den Bereich der Schilddrüse hinaus und involviert auch lokale Lymphknoten; 10-15% haben bereits Fernmetastasen (23, 25). Bei etwa 50% aller MTC-Patienten flammt die Erkrankung nach Operation (siehe unten) erneut auf (23). Annähernd 90% aller Patienten mit metastasierter Erkrankung sterben letztendlich am fortgeschrittenen Krebs (24, 26).

Eine Übersicht über die Zusammenhänge zwischen *RET*-Mutationsstatus, Erkrankungsform und Erkrankungsstadium bei Diagnose gibt Abbildung 1.

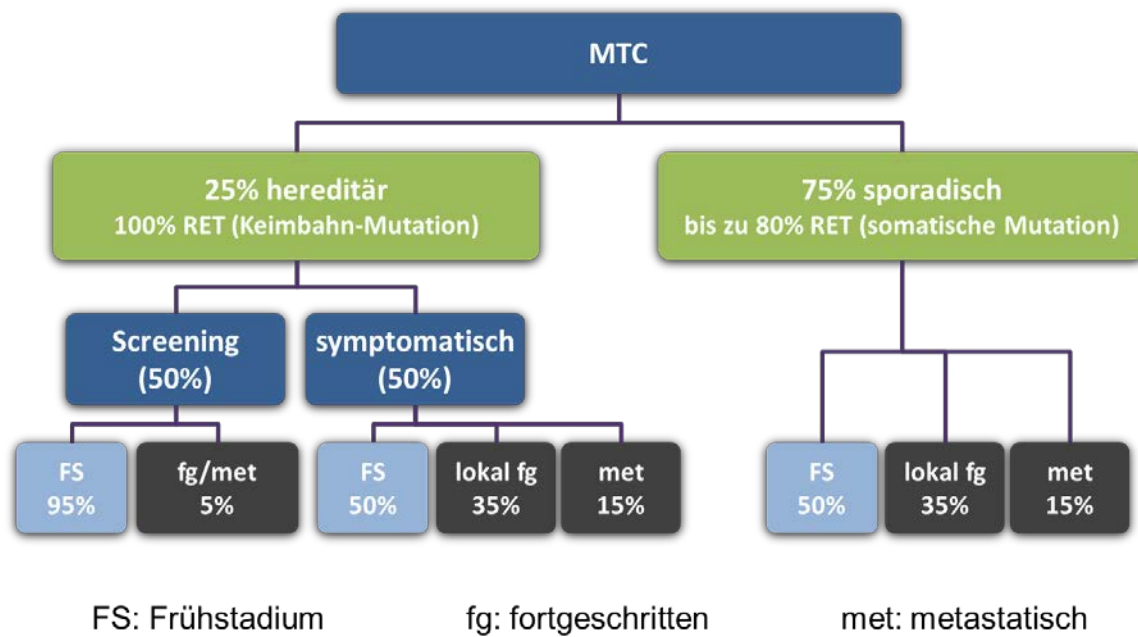


Abbildung 1 Zusammenhänge zwischen RET-Mutationsstatus, Erkrankungsform und Erkrankungsstadium bei Diagnose.

Quellen: (23, 25), mit Angaben zur RET-Mutationshäufigkeit nach (16, 27, 28).

Die Zellen des MTC sezernieren Calcitonin (CTN), Carcinoembryonales Antigen (CEA) und verschiedene biogene Amine. Hohe Blutkonzentrationen an CTN gehen mit Durchfall und *Flush*-Syndrom einher (29). Die Durchfälle können bei Patienten mit CTN-Konzentrationen über 30.000 pg/ml besonders schwerwiegende Ausmaße annehmen, schwer therapierbar sein und regelmäßige ärztliche Intervention erfordern. Die Messung des CTN-Spiegels wird in der klinischen Praxis routinemäßig zur Verfolgung der Krankheitsprogression angewandt, da dieser Parameter direkt mit der Belastung des Organismus durch den Tumor verknüpft ist. Auch CEA ist für diesen Tumor ein geeigneter Marker; erhöhte Plasmakonzentrationen dieses Parameters deuten auf fortschreitende Erkrankung und die Bildung von Metastasen hin (30-32). Die prognostische Bedeutung sowohl des CTN- als auch des CEA-Spiegels hinsichtlich Krankheitsprogression wurde in mehreren Untersuchungen aufgezeigt (33, 34).

Ein 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, durch regionale Erkrankung ausgelöste Symptome umfassen Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Heiserkeit und Atemnot. Durch Knochenmetastasen können Schmerzen und Instabilitäten der Knochensubstanz bis hin zu Kompressionsfrakturen verursacht werden, die zusammen eine Intensität erreichen können, welche die Behandlung mit Opiaten und/oder Bisphosphonaten erforderlich macht. Durchfall und *Flush*-Syndrom sind häufig auftretende Symptome, die durch humorale Faktoren verursacht werden können. Durch Metastasen können zudem auch Schmerzen und Störungen der Leber verursacht werden (9, 17).

### **Therapieoptionen beim MTC, alle Stadien**

Die Standardtherapie beim MTC ist die Operation in kurativer Intention. Für das fortgeschrittene bzw. metastasierte MTC existiert in Deutschland zu diesem Zeitpunkt keine zugelassene bzw. allgemein empfohlene Therapie.

#### ***Operation***

Bei diagnostiziertem Schilddrüsenkrebs muss bis auf wenige Ausnahmefälle grundsätzlich die Schilddrüse entfernt werden (Thyreoidektomie). Im gleichen Zug werden meist auch die Lymphknoten des Schilddrüsengebietes entfernt (sog. Lymphadenektomie, auch *Neck-Dissection* genannt), aufgrund der Gefahr, dass diese bereits von Metastasen befallen sein können. Diese zentrale Lymphknotendisektion betrifft die perithyreoidalen, präalaryngealen und prätrachealen Lymphknoten; die submentalen und submandibulären Lymphknoten werden nicht entfernt. Speziell bei MTC erfolgt zusätzlich zur zentralen Dissektion obligat die beidseitige systematische laterale Halslymphknotendisektion (1, 35). Wegen fehlender wirksamer Behandlungsalternativen kommt der Thyreoidektomie beim MTC eine herausragende Rolle zu. Auch bei Auftreten von lokoregionären Rezidiven oder Fernmetastasen verbessern Wiederholungseingriffe wegen der fehlenden alternativen Therapieformen die eher ungünstige Prognose am wirkungsvollsten (35), sind aber gleichzeitig mit einem hohen Risiko für Komplikationen verbunden (36). Verbesserte molekulargenetische Diagnostik ermöglicht mittlerweile die Erfassung von Risikopatienten in den familiären, autosomal vererbten Formen des MTC, noch bevor diese ein Karzinom entwickeln. Bei diesen Patienten wird empfohlen, möglichst frühzeitig (die Operation gilt ab dem sechsten Lebensjahr als durchführbar) prophylaktisch eine totale Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendisektion durchzuführen (35).

#### ***Radioiodtherapie (RIT)***

Die bei fast allen Schilddrüsenkrebsformen nach erfolgter Thyreoidektomie zur Ablation von verbliebenen Schilddrüsen geweberesten durchgeführte RIT ist für die Behandlung des MTC ohne Wert, da die parafollikulären Zellen nicht am Iodstoffwechsel teilnehmen und auch kein Iod speichern (23).

#### ***Perkutane Strahlentherapie***

Die perkutane oder externe Strahlentherapie besitzt einen hohen Stellenwert bei der Behandlung undifferenzierter bzw. anaplastischer Schilddrüsenkarzinome; im Falle des MTC ist eine Indikation für diese Behandlungsoption hingegen nur in individuellen Fällen angezeigt (37). In verschiedenen kleinen retrospektiven Untersuchungen (38-40) konnte zwar an Patienten mit postoperativ erhöhten CTN-Spiegeln, R1-Resektion (operative Tumorentfernung, nach der histopathologisch noch kleinere Tumorrreste im Resektionsrand nachweisbar sind), Kapseldurchbruch oder Lymphknotenbefall die Verbesserung der lokoregionären Kontrolle gezeigt werden (37). Da jedoch eine Normalisierung der CTN-Spiegel nur sehr selten erreicht (39) und das Gesamtüberleben durch die Bestrahlung nicht beeinflusst wird, ist sie allenfalls als palliative Maßnahme anzusehen.



### ***Schilddrüsenhormontherapie***

MTC-Patienten erhalten nach erfolgter Operation eine Schilddrüsenhormontherapie zur Kompensation der Hypothyreose. Da C-Zellen keine Thyreotropinrezeptoren besitzen, wäre allerdings eine suppressive Dosierung zur Unterdrückung der hypophysären TSH-Sekretion, wie sie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen Standard ist, beim MTC therapeutisch nicht sinnvoll (35).

### ***Chemotherapie***

Eine Vielzahl der weltweit zur Verfügung stehenden zytotoxischen Agenzien, die zur Chemotherapie von unterschiedlichsten Krebserkrankungen eingesetzt werden, sind auch zur Behandlung von MTC in verschiedenen Kombinationen in klinischen Untersuchungen erprobt worden (4, 41). Keine der dabei angewendeten Monotherapien oder Kombinationen konnte Effizienzzraten größer als 10-27% erzielen (4, 9, 32, 41). Diese beziehen sich vor allem auf Ansprechraten der Tumore; eine Auswirkung auf die Überlebensrate der Patienten ist nicht nachgewiesen worden (4). Zudem bleibt es schwierig, Nutzen und Risiken dieser Agenzien bei der vorliegenden Erkrankung objektiv zu beurteilen, da die meisten dieser Studien nur eine äußerst kleine Zahl an Patienten involviert haben. Nachstehend sei beispielhaft ein Review über die in der Literatur publizierten Ergebnisse von 29 separaten Studien über 25 Jahre (von 1971 bis Mitte der 1990er Jahre) genannt, in denen 16 unterschiedliche chemotherapeutische Ansätze bei Patienten mit fortgeschrittenem MTC evaluiert worden sind (4) (Reviews mit vergleichbarer Intention, welche Studien neueren Datums zur Chemotherapie beim MTC mit einbeziehen, konnten nicht identifiziert werden):

- Die Gesamtzahl aller an diesen Studien teilnehmenden Patienten hat bei 144 gelegen; die Mehrzahl der Berichte beziehen sich auf weniger als fünf Patienten, viele sogar nur auf einen einzigen.
- Einige der beinhalteten Studien sind für Patienten mit MTC nur von geringem Wert, da sie zusätzlich zu MTC-Patienten auch Patienten mit anderen Formen des Schilddrüsenkrebses mit einschlossen; zudem sind die wenigsten Studien kontrolliert gewesen.
- Das am häufigsten untersuchte Einzelagens war Doxorubicin; die Ansprechraten in diesen Studien waren heterogen und schwierig zu interpretieren, da einige nur drei oder vier Patienten umfassten. Außerdem muss bei der Anwendung von Doxorubicin immer auch dessen beträchtliche Toxizität, insbesondere die Kardiotoxizität, berücksichtigt werden, aufgrund derer jedes objektive Ansprechen auf eine Therapie mit Doxorubicin zeitlich begrenzt sein wird, da dieses Agens für gewöhnlich nicht für eine Langzeittherapie einsetzbar ist (42).
- Kombinationen chemotherapeutischer Agenzien wurden ebenfalls untersucht, am häufigsten eine Kombination aus Doxorubicin und Cisplatin; ebenfalls in einer Reihe von Studien mit äußerst geringem Patientenumfang. In diesen Studien konnte für die Kombinationstherapie keine höhere Ansprechrate nachgewiesen werden als für die Therapie mit Doxorubicin alleine.

- Weitere häufig angewandte Chemotherapeutika in diesen Studien waren Dacarbazin und 5-Fluorouracil.
- Die besten berichteten Ansprechraten lagen bei 10-20%. Sie waren zudem größtenteils nur partiell, so konnte z. B. in einigen Fällen eine Größenreduktion des Tumors als Reaktion auf das eingesetzte Agens beobachtet werden, welche jedoch nicht mit einer Senkung der gemessenen CTN-Spiegel einherging. Ein Nutzen des Chemotherapeutikums hinsichtlich des Patientenüberlebens konnte in keiner der Studien nachgewiesen werden.

Konsequenz dieser Datenlage ist, dass eine Chemotherapie selbst bei fortgeschrittenem, metastasiertem und/oder rezidivierendem MTC generell nicht als Erstlinientherapie empfohlen wird (9). Auch die Empfehlungen hinsichtlich der wirksamsten Agenzien variieren stark.

### ***Somatostatinanaloga***

Der Einsatz synthetischer Somatostatinanaloga, namentlich Octreotid, als Therapieoption zur Behandlung von Patienten mit MTC wurde vor allem in den 1980er und Anfang der 1990er Jahre studiert. Neben der Erkenntnis, dass Somatostatin in der Lage ist, die Ausschüttung von CTN durch MTC-Zellen zu reduzieren (43), lag vor allem auch der Befund den Überlegungen zugrunde, dass MTC den Somatostatinrezeptor vom Subtyp 2 (SSTR2) überexprimiert (44, 45). Es zeigte sich im Zuge der Untersuchungen jedoch frühzeitig, dass sich durch diese Behandlung keine signifikanten Therapieerfolge beim MTC erzielen lassen (46-48). Octreotid wird auch zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch verbreitet bei MTC angewandt, jedoch nicht als Therapeutikum, sondern zur Szintigraphie in der Diagnostik, wo damit gute Erfolge erzielt werden (49, 50).

### ***Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI)***

Seit den 1990er Jahren fokussiert sich die Suche nach neuen Behandlungsformen für Krebs allgemein stark auf neu entwickelte TKI mit breiten und unterschiedlichen Wirkspektren. Grund für diese Entwicklung ist die Erkenntnis, dass Tyrosinkinasen als zentrale Punkte bei der Steuerung zellulärer Signalwege eine entscheidende Rolle in der Entstehung sehr vieler verschiedener Krebsformen spielen und dass TKI über die Hemmung des Signalweges theoretisch direkt in diese Mechanismen eingreifen können (51). Eine Reihe verschiedener TKI befindet sich für die Behandlung unterschiedlicher Krebserkrankungen in der Erprobung oder bereits im Einsatz. Auch das RET Protoonkogen und die durch seine Mutation verursachten Neoplasien, wie MTC, befinden sich seit einigen Jahren im Fokus diesbezüglicher Forschungen (21, 52). Auf dem Gebiet des MTC sind einige der sogenannten *targeted therapies* (wie z. B. Sunitinib, Sorafenib, Everolimus oder Cabozantinib) derzeit in der klinischen Prüfung (53-56); darunter ist Vandetanib in der klinischen Entwicklung am weitesten fortgeschritten und der erste TKI, der im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie untersucht worden ist (57, 58).

Die aktuellen Behandlungsrichtlinien der *European Society for Medical Oncology* (ESMO; (32)) und der *American Thyroid Association* (ATA; (9)) raten vom Einsatz zytotoxischer Chemotherapie zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem MTC aufgrund der

unbefriedigenden Resultate ab. Als Erstlinientherapie empfehlen beide Richtlinien stattdessen die Behandlung der Patienten mit TKI im Rahmen klinischer Studien; die aktuelle Leitlinie (Version 3.2011) des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) zum Schilddrüsenkarzinom nennt bei MTC bereits explizit Vandetanib als in Betracht zu ziehende Option (59).

Vandetanib hat im April 2011 als weltweit erstes Arzneimittel für die Behandlung von symptomatischem oder progressivem MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung (übersetzter Wortlaut der Produktinformation, siehe auch Modul 2, Abschnitt 2.2.3) durch die FDA die Zulassung erhalten (60). Die am 17.02.2012 erfolgte Zulassung durch die EMA weist die Behandlung von aggressivem und symptomatischem MTC bei Patienten mit nicht resektabler lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung als Indikationsgebiet aus (61). Diese Patienten stellen die Zielpopulation für die neue Behandlungsoption Vandetanib dar.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Das MTC ist eine vergleichsweise seltene Ausprägung innerhalb der Gesamtheit der Schilddrüsenkarzinome. Ein Überblick über die zur Behandlung des MTC in Deutschland wie auch weltweit zur Verfügung stehenden Therapieoptionen wurde in Abschnitt 3.2.1 gegeben. Nur eine operative Entfernung der Schilddrüse bietet den Erkrankten eine Aussicht auf Heilung, vorausgesetzt, dass sie sauber ausgeführt wird und so frühzeitig erfolgt, dass sich das entartete Gewebe noch nicht außerhalb der Schilddrüse ausgebreitet hat und auch noch keine Fernmetastasen existieren. Nahezu die Hälfte aller Patienten erfüllt diese Kriterien jedoch schon bei der Erstdiagnose nicht ((23, 24); siehe auch Abschnitt 3.2.1). Die Patienten der Zielpopulation mit aggressivem und symptomatischem MTC und nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung versterben fast immer an ihrer Tumorerkrankung. Behandlungsmöglichkeiten, die über eine symptomatische Therapie hinaus gehen, stehen nicht zur Verfügung.

In erster Linie erhalten diese Patienten *Best Supportive Care* (BSC), d. h. unterstützende (=supportive) Fürsorge. Dieser in Deutschland bislang nur unzureichend definierte Begriff soll die nach dem Stand der medizinischen Wissenschaften bestmöglichen unterstützenden Behandlungsmaßnahmen für unheilbar kranke Patienten umschreiben. Eine durch die *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) formulierte Definition von BSC lautet wie folgt (62):

„Supportive Behandlungsmaßnahmen für Krebspatienten umfassen das multi-professionelle Bemühen um die individuellen allumfassenden physischen, psychosozialen, spirituellen und kulturellen Bedürfnisse und sollten zu jedem Zeitpunkt der Krankheit für Patienten allen

Alters und unabhängig von der gegenwärtigen Behandlungsintention der gegen die Krankheit gerichteten Maßnahmen verfügbar sein“

Generelle Aspekte von BSC sind (63):

- Verbesserung der Voraussetzungen für die Durchführbarkeit onkologischer Therapien
- Verminderung des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen von potenziell toxischen Therapien
- Erhalt oder Steigerung der Lebensqualität des Patienten
- Linderung krankheitsbedingter Symptome
- Prognostische Verbesserung der Behandlungsergebnisse

Eine einheitliche wissenschaftliche Definition von BSC existiert nicht, ebenso wenig eine genaue Abgrenzung gegenüber der seit 2002 durch die *World Health Organization* (WHO) klar definierten Palliativmedizin (64). Es ist daher auch nicht eindeutig zu differenzieren, welche der Vielzahl unterschiedlicher Interventionen, die aktuell beim MTC in Deutschland zur Anwendung kommen, welchem der beiden Oberbegriffe zuzuordnen sind und ob eine solche begriffliche Unterscheidung in dieser Indikation überhaupt sinnvoll ist.

Medikamentöse Komponenten der BSC für MTC umfassen u. a. Thyroxin, Schmerzmittel, Beruhigungs- oder Schlafmittel, Psychopharmaka, Medikamente gegen gastrointestinale Beschwerden, Bisphosphonate und – je nach Begleiterkrankungen – auch beispielsweise Antidiabetika, Herz-/Kreislaufmittel und Antibiotika. Chemotherapie zählt im Allgemeinen nicht zu den Standardmaßnahmen im Rahmen einer BSC, sondern macht im Gegenteil aufgrund der häufig schweren Nebenwirkungen unter Umständen zusätzliche BSC-Anstrengungen notwendig. In Ausnahmefällen ist die Anwendung bestimmter, auf die Linderung von Symptomen ausgerichteter Chemotherapie-Regimes möglich. Diese speziellen Chemotherapien wären dann durchaus auch Teil von BSC.

Nichtmedikamentöse unterstützende Behandlungsoptionen, die im Rahmen der BSC für MTC zum Einsatz kommen können, sind palliative Operationen, Ergotherapie, Ernährungstherapie, Physiotherapie, Psychotherapie, palliative Strahlentherapie sowie eine Reihe weiterer Maßnahmen wie Sauerstofftherapie, Phytotherapie, Akupunktur etc. (vgl. auch Abschnitt 3.3.3).

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Vandetanib**

Wie vorstehend bereits beschrieben, ist für die Zielpopulation, also Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium, zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine effektive oder anerkannte Behandlungsoption verfügbar. Die überwiegende Mehrheit der betroffenen Patienten verstirbt letztendlich an MTC. Der langfristige Erhalt einer akzeptablen Lebensqualität steht für diese Patienten an erster Stelle. Da sich mit hoher Wahrscheinlichkeit früher oder später Tumor-

und/oder CTN-bedingte Symptome (siehe Abschnitt 3.2.1) manifestieren und spätestens bei Auftreten von Knochenmetastasen Schmerzen entstehen, deren Intensität selbst durch den Einsatz von Opiaten oft nur noch unzureichend begegnet werden kann, gibt es einen hohen unbefriedigten medizinischen Bedarf nach einer Behandlungsoption. Eine solche Therapie sollte in der Lage sein, das Fortschreiten der Erkrankung und ihrer Begleitsymptome hinauszuzögern, sowie ein Tumorsprechen zu erreichen. Sie sollte darüber hinaus auch bei Einsatz über einen langen Zeitraum hinweg gut verträglich sein.

Vandetanib ist ein Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor, der in der pivotalen Studie D4200C00058 (im Folgenden als **Studie 58** bezeichnet) in der Indikation „nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes MTC“ verglichen mit Placebo eine signifikante Verbesserung im primären Endpunkt "Progressionsfreies Überleben" (*Progression Free Survival*, PFS) ebenso zeigen konnte wie in den sekundären Endpunkten "Objektive Ansprechrate" (ORR) und "Zeit bis zur Schmerzprogression" (*Time to Worsening of Pain*, TWP).

Vandetanib wirkt selektiv als hochpotenter Antagonist des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (VEGFR-2), in geringerer Wirkstärke auch von VEGFR-1 und -3, des Rezeptors für den epidermalen Wachstumsfaktor (EGFR) und insbesondere auch der RET (rearranged during transfection)-Tyrosinkinase. Vandetanib hemmt sowohl den Wildtyp als auch die meisten aktiven Mutationen von RET (65, 66), des Protoonkogens das bei der Entstehung aller erblichen Varianten von MTC und bis zu 80% aller Fälle von sporadischem MTC ursächlich beteiligt ist. *In vitro* unterbindet Vandetanib signifikant die Proliferation von MTC-Zelllinien. Auch bei MTC-Tumoren, die keine RET-Mutation aufweisen, konnte anhand neuerer Daten gezeigt werden, dass eine Aktivierung des Wildtyp-RET-Stoffwechselwegs ursächlich an der Entartung der Zellen beteiligt ist, und dass auch zusätzliche Signalwege, inklusive des EGFR-Wegs, eine Rolle bei der Pathogenese spielen (13, 67, 68). Da wie bei allen soliden Tumoren auch beim MTC die Angiogenese über den VEGF-Signalweg eine wichtige Rolle bei der Nährstoffversorgung des wachsenden Tumors spielt, wird in Metastasen von MTC-Patienten eine Überexpression sowohl von EGFR als auch von VEGFR beobachtet (69). Vandetanib hemmt die VEGF-stimulierte endotheliale Zellmigration, Zellproliferation, das Überleben von Zellen und die Bildung neuer Blutgefäße in *in-vitro*-Modellen der Angiogenese. Darüber hinaus inhibiert Vandetanib die EGF-stimulierte EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase in Tumor- und Endothelzellen. Vandetanib unterbindet *in vitro* die EGFR-abhängige Zellproliferation und verhindert so das Überleben der Zelle. Die Erprobung von Vandetanib in klinischen Studien zur Behandlung des MTC war eine logische Konsequenz dieser Erkenntnisse.

Vandetanib wurde in der Indikation „nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes MTC“ in der Studie Studie 58 hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Sicherheit untersucht (18). Da das Gesamtüberleben in der fortgeschrittenen Erkrankungssituation insbesondere unter Berücksichtigung des von vielen Ethikkommissionen vorgeschriebenen möglichen Wechsels des Behandlungsarms (*Cross-Over* Design) sowie der Einflüsse der im Anschluss an die Studie verabreichten Therapien für die Wirkung der Studienmedikation als

einzelne therapeutische Intervention nur von sehr begrenzter Aussagekraft ist (70, 71), wurde als primärer Endpunkt der Studie PFS gewählt. Für PFS werden die Patienten über den Zeitraum vom Behandlungsbeginn der zu beurteilenden Therapie bis zum Progress oder Tod beobachtet. Im Gegensatz zum Gesamtüberleben, für das es im Rahmen von sequentiellen Therapieschemata kaum möglich ist, den individuellen Beitrag von einzelnen Komponenten zu beurteilen, bietet dieser Parameter eine klare Aussage zur Wirkung des untersuchten Präparates (72). In Übereinstimmung mit der CHMP-Richtlinie für die Bewertung von Anti-Krebs-Arzneimitteln beim Menschen und Anlage 1 der Richtlinie (73) wird der primäre Endpunkt PFS auf der Grundlage objektiver radiologischer Befunde gemäß den RECIST-Richtlinien erhoben. Dieser Endpunkt eignet sich besonders für fortgeschrittene Krankheitsstadien (74) und bietet den Vorteil, dass auf diese Weise ausschließlich die Wirkung der Studienmedikation gemessen und nicht nur ein Rückgang, sondern auch ein Stillstand der Erkrankung als Behandlungserfolg gewertet wird (siehe dazu auch das Diskussionspapier der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, DGHO, bzgl. der frühen Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel (75)). Da für die Patienten der Zielpopulation neben einer rein symptomatisch-palliativen Grundbehandlung nur wenige Therapieoptionen mit darüber hinaus äußerst geringen Erfolgsaussichten zur Verfügung stehen, stellt eine signifikante Verbesserung dieses Parameters durch eine gut verträgliche Therapie einen eindeutigen klinischen Nutzen dar. Die Patienten erleben einen längerfristigen Behandlungserfolg und können in dieser Zeit ein relativ normales Leben ohne den mit einer Progression verbundenen Verlust an Lebensqualität führen. PFS wird hier folglich nicht als reiner Surrogatparameter für das Gesamtüberleben behandelt, dessen Validierung nach den strengen Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (76) in einer derart eng eingegrenzten Zielpopulation innerhalb eines ohnehin kleinen Indikationsgebietes auch gar nicht durchführbar wäre, sondern als echter patientenrelevanter Endpunkt, der in direktem Zusammenhang mit einer Verzögerung sowohl der zunehmenden Morbidität als auch des Leidens der Patienten steht. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA bestätigte diese Sichtweise während des Zulassungsverfahrens für Vandetanib in den USA. Zur Unterstützung der Daten zum primären Endpunkt PFS wurde eine Reihe weiterer patientenrelevanter Parameter (zur Begründung der Patientenrelevanz vgl. auch Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.2) als sekundäre Endpunkte verwendet, darunter die Objektive Ansprechrate (*Objective Response Rate*, ORR), der patientenberichtete Parameter „Schmerz“, operationalisiert als Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben anhand des FACT-G Fragebogens). Zusätzlich wurde als Surrogatparameter für einen klinischen Progress das biochemische Ansprechen, gemessen an den Serumspiegeln von CTN und CEA, erhoben. Als hochgradig patientenrelevant sind hier vor allem auch die TWP und die ORR anzusehen; letztere stellt, wenn korrekt erhoben, nach Einschätzung der FDA ein direktes Maß für die antitumorale Wirksamkeit eines Medikaments dar (77).

Insbesondere in der Zusammenschau mit den patientenberichteten Endpunkten TWP und Lebensqualität zeigt sich die Patientenrelevanz des Endpunktes PFS, da die Vermeidung von Schmerzen und der Erhalt der Lebensqualität in direktem Zusammenhang mit dem Hinauszögern einer Krankheitsprogression stehen. FDA und EMA haben bereits mehrere

neue Medikamente auf Basis eines verbesserten PFS zugelassen (73, 77-80), wengleich die Validierung für etliche Krebsarten noch aussteht (81).

Auch die Gesamtüberlebensrate (*Overall Survival*, OS) wurde als sekundärer Endpunkt mit erhoben; diese Zahlen haben jedoch zum Zeitpunkt der primären Endpunktauswertung noch keine Datenreife erreicht, da bei Abschluss der Datenerhebung erst 15% der untersuchten Patienten verstorben sind. Eine endgültige Auswertung der Daten zu diesem Parameter wird erst durchgeführt werden, nachdem mindestens 50% der Patienten verstorben sind. Dieser Punkt wird frühestens im Jahr 2016 erwartet; die Daten dürften jedoch durch den Umstand, dass allen Patienten aus dem Placebo-Arm nach Beendigung der Behandlungsphase von Studie 58 aus ethischen Gründen der Wechsel in die *open label* Behandlung mit Vandetanib gestattet worden ist (*Cross-Over Design*), erheblich verzerrt sein. Ein weiterer Grund, warum das Gesamtüberleben für viele onkologische Studien nicht als primärer Endpunkt geeignet ist, ist die Tatsache, dass zum Nachweis von Überlebensvorteilen meist Studien mit weitaus umfangreicheren Patientenzahlen notwendig sind (siehe dazu auch das Diskussionspapier der DGHO (75)). Derartige Studien sind jedoch in einer Indikation wie dem MTC, das die Kriterien der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des EU-Parlaments für seltene Leiden (82) in vollem Umfang erfüllt, kaum möglich.

Wie in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1, ausgeführt, zeigen die Ergebnisse der Studie 58 die außerordentliche Wirksamkeit von Vandetanib, und zwar sowohl für Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus als auch für diejenigen, deren Status nicht festgestellt werden konnte. Basierend auf den dargestellten Daten (statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserungen für die Endpunkte PFS, ORR, und TWP, sowie dem Surrogatendpunkt „Biochemisches Ansprechen“ bei einem direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) betrachtet AstraZeneca Vandetanib in der durch die Zulassung eingegrenzten Patientenpopulation als eine Behandlungsoption mit einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten erheblichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne des progressionsfreien Überlebens und des Therapieansprechens bei gleichzeitig guter Sicherheit und Verträglichkeit.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Bei Schilddrüsenkrebs handelt es sich um den häufigsten Tumor der endokrinen Organe. In Deutschland erkranken laut Robert-Koch-Institut (83) pro Jahr über 5.300 Menschen (Zahl für 2010), die Angaben anderer Quellen schwanken zwischen 4.000 und 5.000 (3, 84). Im Vergleich mit anderen soliden Tumorarten handelt es sich jedoch um eine relativ seltene Krebsform.

In den USA wird die jährliche Neuerkrankungsrate (Inzidenz) mit 34.000 angegeben (85). Frauen erkranken insgesamt häufiger an Schilddrüsenkrebs als Männer. In den USA sind 74% der Schilddrüsenkarzinome bei Frauen diagnostiziert worden (85).

In den letzten Jahrzehnten ist die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms weltweit angestiegen, dabei bestehen deutliche Unterschiede je nach Region und ethnischer Zuordnung. Der Anstieg ist vor allem auf verbesserte Diagnosemöglichkeiten und damit zusammenhängend höhere Erfolgsraten bei der frühzeitigen Entdeckung kleiner (<2 cm) papillärer Karzinome bei jüngeren Patienten zurückzuführen, wodurch sich insgesamt eine Verschiebung zu Patientengruppen mit günstigerer Prognose ergibt (85).

Die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms variiert nach den Typen. So ist das papilläre Schilddrüsenkarzinom die mit 50-80% in Deutschland am häufigsten vorkommende, das MTC hingegen mit 5-10% der Fälle eine sehr seltene Ausprägung (2, 3). Andere Quellen setzen diese Zahl sogar mit nur 1-3% an (5). Somit erfüllt das MTC die Kriterien der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des EU-Parlaments für seltene Leiden (82). In der offiziellen deutschen Gesundheitsberichtserstattung finden sich keine zahlenmäßigen Angaben speziell zum MTC. Wie die Inzidenzschätzung in Abbildung 2 illustriert, erkranken in Deutschland jährlich ca. 200-500 Patienten an MTC, legt man den oben genannten Schätzanteil von 5-10% zugrunde.

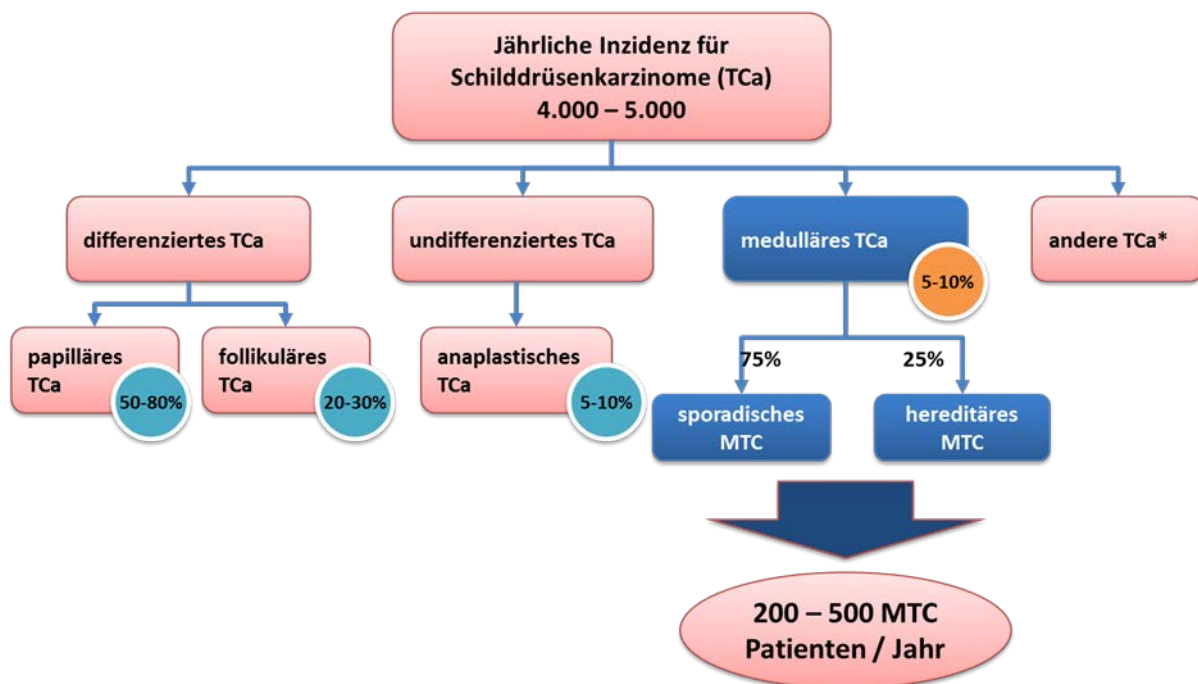


Abbildung 2: Jährliche Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms und seiner Formen in Deutschland

\*andere TcA: Plattenepithelkarzinom, Sarkom, Hämangiosarkom, Ductus-Thyreoglossus-Karzinom, Lymphom  
Quelle: (3, 84)



Je nach Auslegung befinden sich zwischen ca. 19% und 53% der Erkrankten in einem fortgeschrittenen Stadium. So weist z. B. das Tumorregister München für die Diagnosejahrgänge 1988 bis 2006 in den Tumorstadien T1 50% (60 Patienten) und T2 30,8% (37 Patienten), dagegen in den Tumorstadien T3 nur 4,2% (5 Patienten) und T4 15% (18 Patienten) der erfassten Population aus (7, 86). Breiter fundierte Zahlen finden sich in einer Auswertung der Daten von insgesamt 1217 MTC-Patienten, die zwischen 1988 und 1997 in einem von 57 teilnehmenden Behandlungszentren in Deutschland registriert waren (22): Die Geschlechterverteilung lag bei 42% Männern (Alter  $43,1 \pm 16,1$  Jahre) zu 58% Frauen (Alter  $44,4 \pm 17,6$  Jahre); die mittlere Dauer der Nachverfolgung lag bei 5,2 Jahren. 71% aller erfassten Patienten litten an sporadischem MTC und 29% an einer der erblichen Varianten (20% MEN2A, 2,5% MEN2B und 6,5% FMTC). Das mittlere Alter bei Erstdiagnose lag bei 49 Jahren für Patienten mit sporadischem MTC und bei 30 Jahren für die erblichen Formen. Hier lag die Verteilung auf die Krankheitsstadien nach UICC bei 17% in Stadium I und 30%, 45%, bzw. 8% in den Stadien II, III, und IV. 12% der Patienten starben an der Erkrankung. Die adjustierte Gesamtüberlebensrate lag bei 87% nach 5 Jahren und 76% nach 10 Jahren. Setzt man mangels detaillierterer Angaben die Stadien III und IV pauschal mit einer fortgeschrittenen Erkrankung gleich, ergibt sich somit eine Spanne zwischen 19,2% (7, 86) und 53% (22). Aufgrund des Trends hin zu einer immer frühzeitigeren Diagnose auch von Mikrokarzinomen (5) – bedingt durch fortschreitende Verbesserungen bei den Diagnoseverfahren – ist langfristig von einem Rückgang dieses Anteils auszugehen. Eine Literaturrecherche mit dem Ziel, Veröffentlichungen mit verlässlicheren Zahlen zur Epidemiologie in Deutschland speziell in diesem Teilbereich zu identifizieren (87), brachte keine zusätzlichen Erkenntnisse.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Laut Orphanet- Report (88, 89) liegt die Prävalenz des MTC in Europa bei ca. 7/100.000 Einwohnern; auf deutsche Zahlen umgerechnet wären dies etwa 5.700 Erkrankte insgesamt. Veröffentlichte Zahlen speziell zu Deutschland sind nicht erhältlich und auch die Angaben des Orphanet-Berichts zu den europäischen Zahlen mit Zurückhaltung zu betrachten, da dessen Autoren deutliche Einschränkungen hinsichtlich der Validität vieler der herangezogenen Studien geltend machen: „Die Kohärenz zwischen den dokumentierten Studien ist oftmals gering, die Methodenwahl der Dokumentation z.T. nicht ausreichend, darüber hinaus können Fehler entstehen durch die Verwechslung von Inzidenz und Prävalenz, und/oder durch die Verwechslung von altersspezifische Inzidenz und lebenslange Inzidenz usw.“ (88).

Legt man die 5-Jahres-Projektion des Robert-Koch-Instituts (Tabelle 3-1) für die Jahre 2006 bis 2010 zugrunde, ist in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre nur mit einem leichten Anwachsen der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms im Allgemeinen zu rechnen:

Tabelle 3-1: Änderung der Gesamtinzidenz des Schilddrüsenkrebses in Deutschland

	Männer	Frauen
Erkrankungsfälle 2006	1.620	3.660
Projektion für 2010	1.670	3.680
Sterbefälle 2006	258	502

Quelle: (83, 90)

Entsprechend dem Anteil am Gesamtaufkommen aller Schilddrüsenkrebsfälle kann man davon ausgehen, dass nur ca. 5-10% der Patienten (entsprechend ca. 200-500 Neuerkrankungen pro Jahr, vgl. auch Abbildung 1) von MTC betroffen sind und sich von diesen wiederum bis zu 53% (19,2-53%) in einem fortgeschrittenen Stadium befinden; eine Zahl, die aus den oben genannten Gründen langfristig vermutlich rückläufig sein wird. MTC und anaplastische Schilddrüsenkarzinome sind jedoch aufgrund ihrer schlechten Prognose für den überwiegenden Anteil der jahresbezogenen Mortalität verantwortlich, weshalb ohne genaue Zahlen zur speziell bei MTC vorherrschenden Sterblichkeitsrate eine Errechnung der Prävalenz über einen definierten Zeitraum aus den Zahlen zur Inzidenz (die ja bereits sehr ungenau geschätzt sind) zunächst kaum sinnvoll erscheint.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).*

Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Vandetanib (Caprelsa®)	ca. 215-578

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.*

MTC ist eine seltene Erkrankung nach den Kriterien der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des EU-Parlaments für seltene Leiden (82). Dies spiegelt sich wider in der sehr geringen Verfügbarkeit epidemiologischer Daten, erst recht, wenn man sich auf das Gebiet der Bundesrepublik Deutschland beschränkt. Wie bereits oben ausgeführt, erscheint das Heranziehen der verfügbaren jährlichen Inzidenzdaten für eine Berechnung der Patientenzahlen der Zielpopulation in der GKV ohne verlässliche Zahlen zur Sterblichkeit als wenig sinnvoll. Aber auch der Versuch einer ungefähren Bestimmung auf Basis der europäischen Prävalenz (88) in Ermangelung von deutschen Daten wäre mit gleich mehreren Unsicherheitsfaktoren behaftet. So ist bereits die pauschale Übertragbarkeit der europäischen Zahlen auf deutsche Verhältnisse aufgrund starker regionaler Schwankungen sogar innerhalb Deutschlands sehr zweifelhaft, vergleichende Angaben zu Deutschland (und den weiteren Ländern der Europäischen Union) sind nicht verfügbar. Zudem sind die Angaben, wie viele Patienten sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden, wie geschildert,

sehr breit gestreut. Darüber hinaus entspricht keines der zugrunde gelegten Kriterien für "fortgeschritten" der Definition der Patientenpopulation gemäß Zulassung von Vandetanib. Und schließlich hat das IQWiG im Rahmen einer Dossierbewertung bereits klargestellt, dass es Prävalenzzahlen aus dem Orphanet-Report, der einzigen identifizierten Quelle mit Zahlenangaben zur Prävalenz des MTC in Europa, als nicht valide erachtet (91).

Das Hauptproblem beim Versuch, einen Ansatz für eine seriöse Berechnung der Anzahl der augenblicklich in Deutschland lebenden MTC-Erkrankten zu finden, die für die Behandlung mit Vandetanib in Frage kommen, liegt neben der eingeschränkten Datenlage in der Beschreibung des Indikationsgebietes: *Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium*. Da diese Eingrenzung im Rahmen der europäischen Zulassung des Medikaments in dieser Form völlig neu geschaffen worden ist (61), sind bislang auch noch nie Daten explizit für die betroffene Patientenpopulation erhoben worden. Insbesondere die Begriffe "aggressiv" und "symptomatisch" lassen, neben der ohnehin immer individuell durch einen Spezialisten zu treffenden Einordnung eines Tumors als "nicht resektabel", sehr viel Interpretationsspielraum.

Als Basis für die Berechnung der Angaben in Tabelle 3-2 dienen neben den bereits in Abschnitt 3.2.3 diskutierten Quellen in erster Linie Zahlen, die aufgrund der ungewissen Datenlage im Rahmen einer aktuellen Delphi-Umfrage in führenden Behandlungszentren zur Epidemiologie und aktuellen Versorgungssituation des MTC in Deutschland erhoben worden sind (92) und die von Seiten AstraZenecas als verlässlichste verfügbare Quelle bezüglich der tatsächlichen Verhältnisse in Deutschland angesehen werden.

Die von den befragten Experten genannten Schätzzahlen zur jährlichen Inzidenz des MTC in Deutschland liegen zwischen 70 und 500 (Mittelwert 280, Median 300) und decken somit ziemlich exakt die oben anhand der Literaturzahlen errechnete Spanne ab. 75% der Befragten waren folglich auch der Meinung, dass diese Zahlen die Situation in Deutschland näherungsweise korrekt abbilden. Da die Streuung der Schätzwerte jedoch sehr breit ausfiel, werden die Zahlen nicht für eine Darstellung der geschätzten MTC-Jahresinzidenz herangezogen. Insbesondere die Zahl 70 scheint die tatsächlichen Fälle zu niedrig einzuschätzen. Da die Expertenbefragung zusammengefasst jedoch die bereits erwähnte Schätzung von anteilig 5-10% MTC-Fällen an der Jahresinzidenz aller Schilddrüsenkarzinome sehr gut bestätigt, ist diese als Grundlage für die folgenden Berechnungen herangezogen worden: In einer Synthese der Schätzungen der Abbildung 2 zugrunde liegenden Publikationen (3, 84) und der RKI-Inzidenzschätzung für das Jahr 2010 (Tabelle 3-1, (83, 90) ergibt sich eine ungefähre Jahresinzidenz von 4000-5350 Neuerkrankungen an Schilddrüsenkrebs insgesamt. 5-10% davon entsprechen ca. 200-535 MTC-Erkrankungen. Als nächstes muss geklärt werden, wie viele davon sich in einem Stadium befinden, das der Indikation von Vandetanib entspricht: *aggressives und symptomatisches MTC in nicht resektablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium*. Nur die Expertenschätzungen aus der Delphi-Umfrage können eine Antwort auf diese Frage geben, da es sich um die erste Erhebung überhaupt nach Festlegung dieser Einschränkung durch die EMA handelt. Unglücklicherweise lagen die durch die befragten

Experten geschätzten Anteile zwischen 2% und 80% (Mittelwert 32,4%; Median 25%); als Grund für die erhebliche Streuung der Angaben kann sicherlich neben der noch unklaren Definition der Begriffe "aggressiv" und "symptomatisch" gerade für die hohen Schätzzahlen auch die Beteiligung hochspezialisierter Behandlungszentren angesehen werden. Obwohl der Medianwert von 25% deshalb möglicherweise näher an der tatsächlich gültigen Rate liegt, ist, um das Risiko einer fälschlicherweise zu niedrig kalkulierten Zielpopulation möglichst gering zu halten, für die weiteren Berechnungen der Mittelwert von 32,4% herangezogen worden. Dieser Wert scheint in plausiblen Ausmaß unterhalb der in Abschnitt 3.2.3 genannten Obergrenze von 53% zu liegen, welche mit großer Sicherheit auch noch Patienten enthält, die keine aggressive Erkrankung aufweisen. Bei Aufrundung errechnet sich so eine jährliche Inzidenz von 65-174 Patienten im Indikationsgebiet von Vandetanib in Deutschland. Von diesen sind noch abzuziehen:

- Patienten unter 18 Jahren, da Vandetanib gemäß den Angaben der Fachinformation derzeit nicht für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen indiziert ist. Laut Bevölkerungsberechnung des Statistischen Bundesamtes wären dies derzeit etwa 13 von 81,2 Mio., entsprechend 16% (93). Die genannten durchschnittlichen Alterszahlen bei Erstdiagnose eines MTC lassen jedoch vermuten, dass der Anteil dieser Altersgruppe an der Inzidenz nicht relevant ist und höchstens bei den Fällen von hereditärem MTC (ca. 25% aller MTC) zahlenmäßig ins Gewicht fallen könnte. In Ermangelung konkreter Zahlen wird daher an dieser Stelle keine Reduktion der Patientenzahlen vorgenommen.
- Patienten, die nicht im Rahmen der GKV versichert sind. Der GKV Spitzenverband weist auf seinem Internetauftritt eine Zahl von 70 Mio. Versicherten aus (94); das entspricht bei einer Gesamtbevölkerung von derzeit 81,2 Mio. (93) einem Anteil von ca. 86,2%. Mangels konkreter Zahlen zur Situation bei MTC-Patienten wird an dieser Stelle davon ausgegangen, dass dieser Anteil auch hier besteht.

Somit errechnet sich eine GKV-relevante Jahresinzidenz von 56-149 Patienten in der Zielpopulation von Vandetanib.

Eine weitere entscheidende Rolle bei der Schätzung der tatsächlich momentan in Deutschland lebenden Patienten in dieser Zielpopulation (Prävalenz) spielt die Mortalität. Hier versteht sich, dass die für das gesamte MTC aus der Literatur verfügbaren Zahlen (Gesamtüberlebensraten von 87% nach 5 Jahren und 76% nach 10 Jahren; siehe weiter oben) aufgrund der auf die schwersten Fälle eingeschränkten Indikation nicht herangezogen werden können. Die diesbezüglichen Schätzungen der in der Delphi-Umfrage befragten MTC-Experten (genauer Wortlaut der entsprechenden Frage: „Welche durchschnittliche Lebenserwartung verbleibt Patientinnen und Patienten nach Ihrer Erfahrung, die ein aggressives und symptomatisches medulläres Schilddrüsenkarzinom mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung (Zielpopulation) aufweisen?“ (92)) lagen zwischen 12 und 72 Monaten durchschnittlich verbleibender Lebenserwartung für Patienten in der Zielpopulation; Mittelwert (36,7 Monate) und Median (36 Monate) waren fast gleich. Für die Schätzung der Gesamtzahl wurde daher von einem durchschnittlichen

Überleben von 36 Monaten ausgegangen. Da diese Schätzung dem Medianwert entspricht, sollte man davon ausgehen, dass etwa 50% einer beliebigen Beispielpopulation kürzer überleben und entsprechend 50% länger. Diese Vorgabe lässt sich durch die Annahme einer jährlichen Sterberate von 20,6% erfüllen. Die Gesamtzahl an Patienten in der Zielpopulation lässt sich so aus der geschätzten Zahl der Neuerkrankungen, abzüglich der in jedem Jahr Verstorbenen, berechnen. Die Formel hierzu lautet:

$$P_{n+1} = P_n + I - (P_n + I) \times 0,206$$

( $P_n$  = Prävalenz nach n Jahren;  $I$  = Jahresinzidenz; der Multiplikator 0,206 ergibt sich durch die zugrunde gelegte geschätzte jährliche Sterberate von 20,6%)

Bei Hochrechnung auf hinreichend hohe Werte von  $n$  ergeben sich in Abhängigkeit von der eingesetzten Inzidenz konstante Werte für  $P$  und somit eine geschätzte Spanne von insgesamt 215-578 Patienten in der Zielpopulation.

### 3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-3: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Vandetanib (Caprelsa®)	Erwachsene Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	Erheblicher Zusatznutzen	ca. 215-578

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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 (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.2.1). 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; vgl. die Ausführungen in Modul 2) 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 (95) von der EMA für Vandetanib festgelegt worden sind (61), und wird ungefähr 60% der Patienten umfassen, die innerhalb der EU mit Vandetanib behandelt werden (siehe Abschnitt 3.4.3).

### **3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3. 2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Aktuelle Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft (1), der ESMO (32), der ATA (9) sowie des NCCN (59) wurden direkt auf den Internetauftritten der betreffenden Organisationen identifiziert und von dort genutzt. Ebenso wurde mit dem Bericht von Orphanet zu Prävalenzen seltener Krankheiten (88) verfahren.

Zur Epidemiologie und zur Bedeutung des RET-Mutationsstatus innerhalb des MTC wurde jeweils eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und den Cochrane-Datenbanken durchgeführt (87, 96). Einige der zu diesen Punkten zitierten Publikationen konnten dadurch identifiziert werden.

Zur Abschätzung der Epidemiologie und Versorgungslage des MTC in Deutschland zum gegenwärtigen Zeitpunkt wurde durch AstraZeneca eine Delphi-Umfrage in Auftrag gegeben, die durch die Firma Herescon GmbH an den 9 führenden mit der Behandlung von MTC betrauten Krebszentren in Deutschland durchgeführt worden ist (92).

Die Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (97) wurde AstraZeneca durch die Geschäftsstelle des G-BA zur Verfügung gestellt.

Zitierte EU-Verordnungen und Direktiven wurden vom EUR-Lex Server (<http://eur-lex.europa.eu/>) bezogen.

Alle weiteren in diesem Abschnitt referenzierten Arbeiten wurden über eine nicht-systematische Handsuche in öffentlichen Datenbanken der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), öffentlichen allgemeinen Such- und Informationsportalen (<http://www.google.de>; <http://en.wikipedia.org>) sowie über Zitate im *Clinical Overview* zu Studie 58 von Vandetanib (98) identifiziert.

### 3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

- (1) Dralle H. Maligne Schilddrüsentumoren. In: Deutsche Krebsgesellschaft, Hrsg. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien: W. Zuckschwerdt Verlag; 2008.
- (2) Raue F, Frank-Raue K. Multiple endocrine neoplasia type 2: 2007 update. *Hormone research*. 2007;68 Suppl 5:101-4. Epub 2008/02/07.
- (3) Reiners C, Dietlein M, Luster M. Struma maligna - Schilddrüsenkarzinome. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2008;133(43):2215-28.
- (4) Orlandi F, Caraci P, Mussa A, Saggiorato E, Pancani G, Angeli A. Treatment of medullary thyroid carcinoma: an update. *Endocr Relat Cancer*. 2001;8(2):135-47. Epub 2001/06/09.
- (5) Schmid KW. Pathogenese, Klassifikation und Histologie von Schilddrüsenkarzinomen. *Der Onkologe*. 2010;16:644-56.
- (6) Hazard JB, Hawk WA, Crile G, Jr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1959;19(1):152-61. Epub 1959/01/01.
- (7) Assmann G, Perren A, Schubert-Fritsche G, Engel J, Nathrath W. Epidemiologie. In: Göke B, Fürst H, Reincke M, Auernhammer CJ, Hrsg. *Endokrine Tumoren*. 2. Auflage. München - Wien - New York: W. Zuckschwerdt Verlag; 2008.
- (8) Frank-Raue K, Raue F. MEN-2-Syndrom: Was gibt es Neues? *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;4(3):8-11. Epub 2011/01/17.
- (9) Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009;19(6):565-612. Epub 2009/05/28.
- (10) Eng C, Mulligan LM, Healey CS, Houghton C, Frilling A, Raue F, et al. Heterogeneous mutation of the RET proto-oncogene in subpopulations of medullary thyroid carcinoma. *Cancer Res*. 1996;56(9):2167-70. Epub 1996/05/01.
- (11) de Groot JWB, Zonnenberg BA, van Ufford-Mannesse PQ, de Vries MM, Links TP, Lips CJ, et al. A phase II trial of imatinib therapy for metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3466-9. Epub 2007/06/21.
- (12) Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, Vecchio G, Fusco A. Minireview: RET: normal and abnormal functions. *Endocrinology*. 2004;145(12):5448-51. Epub 2004/08/28.

- (13) Cerrato A, De Falco V, Santoro M. Molecular genetics of medullary thyroid carcinoma: the quest for novel therapeutic targets. *Journal of molecular endocrinology*. 2009;43(4):143-55. Epub 2009/04/23.
- (14) Cleary JM, Sadow PM, Randolph GW, Palmer EL, Lynch TP, Nikiforov YE, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable medullary thyroid cancer with sunitinib. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):e390-2. Epub 2010/06/23.
- (15) Castellone MD, Santoro M. Dysregulated RET signaling in thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(2):363-74, viii. Epub 2008/05/27.
- (16) Eng C. RET proto-oncogene in the development of human cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(1):380-93. Epub 1999/08/24.
- (17) Karges W, Brabant G. Schilddrüsenkarzinom – Klinik und Diagnostik. *Der Onkologe*. 2010;16:657-65.
- (18) AstraZeneca Pharmaceuticals LP. An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 versus Placebo in Subjects with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. D4200C00058 Clinical Study Report. 2010.
- (19) Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, Prior TW, Knopp MV, Liang J, et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2323-30. Epub 2010/04/07.
- (20) Ichihara M, Murakumo Y, Takahashi M. RET and neuroendocrine tumors. *Cancer Lett*. 2004;204(2):197-211. Epub 2004/03/12.
- (21) Kodama Y, Asai N, Kawai K, Jijiwa M, Murakumo Y, Ichihara M, et al. The RET proto-oncogene: a molecular therapeutic target in thyroid cancer. *Cancer science*. 2005;96(3):143-8. Epub 2005/03/18.
- (22) Raue F. German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry. German MTC/MEN Study Group. *Medullary Thyroid Carcinoma/Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*. 1998;383(5):334-6.
- (23) Sippel RS, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Current management of medullary thyroid cancer. *Oncologist*. 2008;13(5):539-47. Epub 2008/06/03.
- (24) Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. *Groupe d'etude des tumeurs a calcitonine. Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48(3):265-73. Epub 1998/05/14.
- (25) Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer*. 2006;107(9):2134-42. Epub 2006/10/05.
- (26) Cohen R, Buchsenschutz B, Estrade P, Gardet P, Modigliani E. [Causes of death in patients suffering from medullary thyroid carcinoma: report of 119 cases] - English Abstract. *Presse Med*. 1996;25(37):1819-22. Epub 1996/11/30. Causes de mortalité chez les patients atteints de cancer Médullaire de la thyroïde. GETC. Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine.
- (27) Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):682-7. Epub 2007/12/13.
- (28) Romei C, Elisei R, Pinchera A, Ceccherini I, Molinaro E, Mancusi F, et al. Somatic mutations of the ret protooncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma are not



- restricted to exon 16 and are associated with tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(4):1619-22. Epub 1996/04/01.
- (29) Mann B, Karsten C, Hotz H, Buhr HJ. Medulläres Schilddrüsenkarzinom. *Der Onkologe.* 2000;6:651-9.
- (30) Barbet J, Champion L, Kraeber-Bodere F, Chatal JF. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6077-84. Epub 2005/08/11.
- (31) Giraudet AL, Al Ghulzan A, Auperin A, Leboulleux S, Chehboun A, Troalen F, et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(2):239-46. Epub 2008/01/31.
- (32) Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v214-9. Epub 2010/06/29.
- (33) Gawlik T, d'Amico A, Szpak-Ulczok S, Skoczylas A, Gubala E, Chorazy A, et al. The prognostic value of tumor markers doubling times in medullary thyroid carcinoma - preliminary report. *Thyroid research.* 2010;3(1):10. Epub 2010/11/05.
- (34) Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB, Kievit J, Schoones JW, Romijn JA, et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(4):534-42. Epub 2009/07/01.
- (35) Moser E, Barke A, Digel W, Freudenberg N, Räddecke J, Reincke M. Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Freiburg: Schilddrüsenkarzinom. 2002.
- (36) Dackiw AP. The surgical management of medullary thyroid cancer. *Otolaryngologic clinics of North America.* 2010;43(2):365-74, ix. Epub 2010/06/01.
- (37) Vordermark D, Pelz T, Sieker F. Die Rolle der externen Strahlentherapie bei der Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms. *Der Onkologe.* 2010;16:695-700.
- (38) Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T. Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid.* 1996;6(4):305-10. Epub 1996/08/01.
- (39) Fersht N, Vini L, A'Hern R, Harmer C. The role of radiotherapy in the management of elevated calcitonin after surgery for medullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2001;11(12):1161-8. Epub 2002/08/21.
- (40) Hyer SL, Vini L, A'Hern R, Harmer C. Medullary thyroid cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology.* 2000;26(7):686-90. Epub 2001/02/24.
- (41) Sherman SI. Advances in Chemotherapy of Differentiated Epithelial and Medullary Thyroid Cancers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2009;94(5):1493-9.
- (42) Bendalis GmbH. Fachinformation Doxorubicin Bendalis 10 mg/50 mg. 2008.
- (43) Gordin A, Lamberg BA, Pelkonen R, Almqvist S. Somatostatin inhibits the pentagastrin-induced release of serum calcitonin in medullary carcinoma of the thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1978;8(4):289-93. Epub 1978/04/01.
- (44) Iwase Y, Maitani Y. Octreotide-targeted liposomes loaded with CPT-11 enhanced cytotoxicity for the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Molecular pharmaceutics.* 2011;8(2):330-7. Epub 2010/12/21.

- (45) O'Byrne KJ, O'Hare N, Sweeney E, Freyne PJ, Cullen MJ. Somatostatin and somatostatin analogues in medullary thyroid carcinoma. *Nuclear medicine communications*. 1996;17(9):810-6. Epub 1996/09/01.
- (46) Frank-Raue K, Ziegler R, Raue F. The use of octreotide in the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Hormone and metabolic research Supplement series*. 1993;27:44-7. Epub 1993/01/01.
- (47) Modigliani E, Cohen R, Joannidis S, Siame-Mouroto C, Guliana JM, Charpentier G, et al. Results of long-term continuous subcutaneous octreotide administration in 14 patients with medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36(2):183-6. Epub 1992/02/01.
- (48) Zlock DW, Greenspan FS, Clark OH, Higgins CB. Octreotide therapy in advanced thyroid cancer. *Thyroid*. 1994;4(4):427-31. Epub 1994/01/01.
- (49) Berná L, Cabezas R, Mora J, Torres G, Estorch M, Carrio I. <sup>111</sup>In-octreotide and <sup>99m</sup>Tc(V)-dimercaptosuccinic acid studies in the imaging of recurrent medullary thyroid carcinoma. *The Journal of endocrinology*. 1995;144(2):339-45. Epub 1995/02/01.
- (50) Vainas I, Drimonitis A, Boudina M, Kaprara A, Iakovou I, Salem N, et al. The therapeutic value of SST-A octreotide alone or with adjuvant treatment in patients with advanced medullary thyroid carcinoma and positive (<sup>111</sup>In)-octreotide scan (Abstract). *Hellenic journal of nuclear medicine*. 2005;8(1):43-7. Epub 2005/05/12.
- (51) Yaish P, Gazit A, Gilon C, Levitzki A. Blocking of EGF-dependent cell proliferation by EGF receptor kinase inhibitors. *Science*. 1988;242(4880):933-5. Epub 1988/11/11.
- (52) Machens A, Lorenz K, Dralle H. Constitutive RET tyrosine kinase activation in hereditary medullary thyroid cancer: clinical opportunities. *J Intern Med*. 2009;266(1):114-25. Epub 2009/06/16.
- (53) Sorafenib in Treating Patients With Metastatic, Locally Advanced, or Recurrent Medullary Thyroid Cancer [Online-Datenquelle]. 2010 [Zugriffsdatum: 16.12.2011]. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00390325>.
- (54) Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer (EXAM) [Online-Datenquelle]. 2011 [Zugriffsdatum: 16.12.2011]. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00704730>.
- (55) Sunitinib Malate in Treating Patients With Iodine-Refractory Recurrent or Metastatic Thyroid Cancer [Online-Datenquelle]. 2011 [Zugriffsdatum: 16.12.2011]. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00519896>.
- (56) A Trial of Pasireotide and Everolimus in Adult Patients With Radioiodine-Refractory Differentiated and Medullary Thyroid Cancer [Online-Datenquelle]. 2011 [Zugriffsdatum: 03.02.2012]. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01270321>.
- (57) Lodish MB, Stratakis CA. RET oncogene in MEN2, MEN2B, MTC and other forms of thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008;8(4):625-32. Epub 2008/04/12.
- (58) Wells SA, Jr., Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2011. Epub 2011/10/26.
- (59) Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, Dilawari RA, Doherty GM, Duh Q-Y, et al. Thyroid Carcinoma. *NCCN Guidelines(TM)*. 2011;Version 3.2011:1-87.

- (60) Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Approval Package for Application Number 022405Orig1s000. In: Department of Health and Human Services, Hrsg. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2011.
- (61) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report Caprelsa. London: European Medicines Agency, 2011.
- (62) Lübke S. Auf dem Wege zu einem europäischen Standard für „best supportive care“. Im Focus Onkologie. 2003;1-2:50-5.
- (63) Salzwimmer M. Best Supportive Care bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Wien Med Wochenschr. 2008;158(9-10):278-82. Epub 2008/06/19.
- (64) Gartner V, Hassler M. Focus Palliativmedizin: Wo ist der Unterschied? - Palliative Care vs. Best Supportive Care. Spectrum Onkologie [Internet]. 2009 [Zugriffsdatum: 26.07.2011]; (02/09). Verfügbar unter: [http://www.medmedia.at/medien/spectrumonkologie/artikel/2009/09/8139\\_02-09\\_Wo.php](http://www.medmedia.at/medien/spectrumonkologie/artikel/2009/09/8139_02-09_Wo.php).
- (65) Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, Ciardiello F, Tortora G, Vecchio G, et al. ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. Cancer Res. 2002;62(24):7284-90. Epub 2002/12/25.
- (66) Knowles PP, Murray-Rust J, Kjaer S, Scott RP, Hanrahan S, Santoro M, et al. Structure and chemical inhibition of the RET tyrosine kinase domain. J Biol Chem. 2006;281(44):33577-87. Epub 2006/08/25.
- (67) Croyle M, Akeno N, Knauf JA, Fabbro D, Chen X, Baumgartner JE, et al. RET/PTC-induced cell growth is mediated in part by epidermal growth factor receptor (EGFR) activation: evidence for molecular and functional interactions between RET and EGFR. Cancer Res. 2008;68(11):4183-91. Epub 2008/06/04.
- (68) Gorla L, Mondellini P, Cuccuru G, Micciche F, Cassinelli G, Cremona M, et al. Proteomics study of medullary thyroid carcinomas expressing RET germ-line mutations: identification of new signaling elements. Molecular carcinogenesis. 2009;48(3):220-31. Epub 2008/08/30.
- (69) Rodríguez-Antona C, Pallares J, Montero-Conde C, Inglada-Pérez L, Castelblanco E, Landa I, et al. Overexpression and activation of EGFR and VEGFR2 in medullary thyroid carcinomas is related to metastasis. Endocr Relat Cancer. 2010;17(1):7-16. Epub 2009/09/25.
- (70) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. London: European Medicines Agency, 2011.
- (71) Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa). vfa-Beitrag zur G-BA Diskussionsrunde "Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel". Berlin: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.; 2010.
- (72) Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. Deutsche Krebsgesellschaft, 2008.
- (73) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). METHODOLOGICAL CONSIDERATIONS FOR USING PROGRESSION-FREE SURVIVAL (PFS) AS PRIMARY ENDPOINT IN CONFIRMATORY TRIALS FOR REGISTRATION - APPENDIX 1 TO THE GUIDELINE ON THE EVALUATION OF ANTICANCER MEDICINAL PRODUCTS IN MAN. London: European Medicines Agency, 2008.
- (74) McCain jr. JA. The Ongoing Evolution of Endpoints in Oncology. Managed Care [Internet]. 2010 [Zugriffsdatum: 11.10.2011]; May, 2010(Supplement). Verfügbar unter:

- <http://www.nxtbook.com/nxtbooks/medimedia/oncologyendpoints/index.php?startid=Cover1>.
- (75) Ehninger G, Folprecht G, Arnold A. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel - Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. In: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Hrsg. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO); 2010.
- (76) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Köln: IQWiG, IQWiG-Berichte – Jahr: 2011. 2011.
- (77) Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Food and Drug Administration (FDA). 2007:1-19.
- (78) Di Leo A, Bleiberg H, Buyse M. Overall survival is not a realistic end point for clinical trials of new drugs in advanced solid tumors: a critical assessment based on recently reported phase III trials in colorectal and breast cancer. J Clin Oncol. 2003;21(10):2045-7. Epub 2003/05/14.
- (79) Gastineau T. FDA Guidance Document Focuses on Cancer Trial Endpoints. Applied Clinical Trials Online [Internet]. 2006 [Zugriffsdatum: 01.12.2011]. Verfügbar unter: <http://appliedclinicaltrialsonline.findpharma.com/appliedclinicaltrials/article/articleDetail.jsp?id=324334>.
- (80) Mayfield E. Progression-Free Survival: Patient Benefit or Lower Standard? NCI Cancer Bulletin. 2008.
- (81) Saad ED, Katz A, Hoff PM, Buyse M. Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. Ann Oncol. 2010;21(1):7-12. Epub 2009/11/11.
- (82) VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009, ABl. L 18 2009.
- (83) Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2005/2006. Berlin: Robert-Koch-Institut, Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2010.
- (84) Holmer C, Lehmann K. Einführung Schilddrüsenkarzinom. eLearning der Chirurgischen Klinik I, Charité [Internet]. 2009 [Zugriffsdatum: 21.12.2011]. Verfügbar unter: <http://chilearning.charite.de/index.php?id=139>.
- (85) Tuttle RM, Ross DS, Mulder JE. Overview of the management of differentiated thyroid cancer UpToDate Clinical Decision Support System [Internet]. 2012 [Zugriffsdatum: 02.02.2012]; 19.3. Verfügbar unter: [http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-differentiated-thyroid-cancer?source=search\\_result&selectedTitle=1~135](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-differentiated-thyroid-cancer?source=search_result&selectedTitle=1~135).
- (86) Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C73: Schilddrüsenkarzinom Krankheitsbild2008 [Zugriffsdatum: 24.08.2011]. Verfügbar unter: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C73\\_02\\_20080319\\_krank.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C73_02_20080319_krank.pdf).
- (87) Lensch M. Systematische Recherche zur Bestimmung relevanter publizierter Literatur zur Epidemiologie des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) in Deutschland: Rechercheprotokoll und Bericht. München: 2012.

- (88) Orphanet. Prävalenzen seltener Krankheiten. Orphanet Berichtsreihe - Seltene Krankheiten Datenerhebung. 2011. Epub 1.
- (89) Niccoli-Sire P, Conte-Devolx B. Schilddrüsenkarzinom, medulläres. Zusammenfassung für Orpha-Kennnummer ORPHA1332. Orphanet. 2011;version 4.6.3. Epub 19. Dezember 2011.
- (90) Robert-Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland - Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Berlin: Robert-Koch-Institut, Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2010.
- (91) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pirfenidon – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Köln 2011.
- (92) Herescon GmbH. Therapieoptionen und deren Kosten bei Best Supportive Care in der Therapie eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Patientinnen und Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Hannover: Delphi-Umfrage. 2012.
- (93) Statistisches Bundesamt. 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Zahlen für 2012 berechnet nach Variante 6-W1. 2009 [Zugriffsdatum 2011 12. Dezember]; Verfügbar unter: <http://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>.
- (94) GKV Spitzenverband. Wir über uns. 2011 [Zugriffsdatum 2011 12. Dezember]; Verfügbar unter: [http://www.gkv-spitzenverband.de/Wir\\_ueber\\_uns.gkvnet](http://www.gkv-spitzenverband.de/Wir_ueber_uns.gkvnet).
- (95) VERORDNUNG (EG) Nr. 726/2004 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur, 2004.
- (96) Lensch M. Systematische Recherche zur Bestimmung relevanter publizierter Literatur zur Bedeutung des RET-Mutationsstatus für den Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC): Rechercheprotokoll und Bericht. München: 2012.
- (97) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2011-B-025. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011.
- (98) AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Vandetanib (ZD6474) for the Treatment of Medullary Thyroid Carcinoma (MTC). Clinical Overview. 2010.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Nachdem in der Beratung mit dem G-BA *Best Supportive Care* (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt worden ist, hat AstraZeneca sich bemüht, Daten über die Kosten von BSC beim fortgeschrittenen MTC zu beschaffen. Da es bisher keinerlei Untersuchungen zu dieser Fragestellung gab, wurde eine Delphi-Befragung von neun deutschen Experten der Fachrichtungen Endokrinologie, Onkologie und Strahlentherapie in der Behandlung des MTC in Auftrag gegeben. Im Rahmen dieser Erhebung wurden Daten über therapeutische Maßnahmen im klinischen Alltag von MTC-Patienten als Bestandteil der BSC-Versorgung und deren Kosten gesammelt und mit Hilfe der Delphi-Methode überprüft, ob die Ergebnisse nach Ansicht der befragten Spezialisten einen repräsentativen Überblick geben (1).

Außerdem wurden über den IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer (2) retrospektive Daten von 46 MTC-Patienten aus deutschen Arztpraxen erhoben. Von diesen 46 Patienten befanden sich allerdings nur vier in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium; für einen dieser vier Patienten lagen keine Daten über Verschreibungen vor, so dass nur drei Patientenprofile für die Kostenermittlung verwertbar gewesen sind.

Zusätzlich erfolgte auch eine Auswertung hinsichtlich der Kosten der Begleitmedikation der 28 deutschen Patienten aus Studie 58 (3). Von diesen Patienten wurden 19 mit Vandetanib behandelt und 9 befanden sich im Placebo-Arm; alle erhielten zusätzlich BSC. Eine palliative Chemotherapie war unter den Bedingungen einer verblindeten Therapiestudie für alle Patienten ausgeschlossen und fand in diesen Daten entsprechend keine Berücksichtigung.

Alle drei angewandten Methoden demonstrierten das enorme Ausmaß der Variabilität, die die individuelle Versorgung der MTC Patienten gemäß *Best Supportive Care* aufweist; entsprechend groß ist auch die Spannbreite der dadurch verursachten Kosten.

Da aus Unternehmenssicht unter Berücksichtigung aller bisher gesammelten Daten für alle Patientengruppen innerhalb der Zielpopulation ein therapeutisch relevanter Zusatznutzen vorliegt, wird im Folgenden nicht zwischen einzelnen Patientengruppen differenziert. Erst wenn die Ergebnisse des geplanten Vergleiches von RET-positiven und RET-negativen Patienten unter Behandlung mit Vandetanib vorliegen (vgl. Abschnitt 3.4.4), können Rückschlüsse auf mögliche Unterschiede im Zusatznutzen für die beiden Patientenpopulationen gezogen werden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und*

*Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-4: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr</b>	<b>Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)</b>
Vandetanib (Caprelsa <sup>®</sup> ) 300 mg	Erwachsene Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	kontinuierlich, 1x täglich eine Filmtablette oral	kontinuierlich	Bis zum Progress der Erkrankung bzw. bis zu 365 Tage/Jahr
<i>Best Supportive Care*</i>	Erwachsene Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	kontinuierlich, täglich nach Bedarf	kontinuierlich	365 Tage/Jahr

\* Im strengen Sinne existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie (4). Das zu bewertende Arzneimittel Vandetanib wird ergänzend zur *Best Supportive Care* gegeben.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Vandetanib wird bis zum Progress der Erkrankung oder bis zum Auftreten von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen gegeben (5); im günstigsten Falle also bis zu 365 Tage pro Jahr für einen nicht definierten Zeitraum. Gesicherte Daten über die mittlere und maximale Anwendungsdauer dürften erst zum Abschluss der Studie 58 vorliegen.

Auch die Behandlung gemäß BSC erfolgt kontinuierlich und ist ausgerichtet an den täglichen Bedürfnissen des einzelnen Patienten in der palliativen Situation.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-4). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-5: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Vandetanib (Caprelsa®)	Erwachsene Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	365
<i>Best Supportive Care*</i>	Erwachsene Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	365

\* Im strengen Sinne existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie (4). Das zu bewertende Arzneimittel Vandetanib wird ergänzend zur *Best Supportive Care* gegeben.

Eine kontinuierliche Fortführung der Therapie mit Vandetanib sollte erfolgen, bis ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt wird oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen keine weitere Behandlung erlauben (3, 5).

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*



Tabelle 3-6: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
Vandetanib (Caprelsa®)	DDD = 300 mg = 1 Filmtablette à 300 mg bzw. 3 Filmtabletten à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Filmtabletten à 300 mg bzw 1.095 Filmtabletten à 100 mg/Patient (12,167 Packungen mit je 30 Filmtabletten à 300 mg bzw. 36,5 Packungen mit je 30 Filmtabletten à 100 mg)
<i>Best Supportive Care*</i>	siehe Text

\* Im strengen Sinne existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie (4). Das zu bewertende Arzneimittel Vandetanib wird ergänzend zur *Best Supportive Care* gegeben.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Vandetanib stützen sich auf die empfohlene Tagesdosis von 300 mg und einer Packungsgröße von 30 Filmtabletten/Packung (5). Da von einer Dauerbehandlung ausgegangen wird, werden pro Jahr 365 Filmtabletten oder 12,167 Packungen dieser Tablettenstärke verbraucht. Während der Behandlung kann aufgrund von Nebenwirkungen die Notwendigkeit einer Dosisreduktion auf 200 mg bzw. 100 mg täglich auftreten (vgl. Abschnitt 3.4.1). Es liegen jedoch bislang keine gesicherten statistischen Zahlen bezüglich der Häufigkeit und Dauer dieser Ereignisse vor.

Für die *Best Supportive Care* ist durch die individuelle Variabilität der Therapie eine einheitliche Darstellung des Jahresdurchschnittsverbrauchs einzelner Arzneimittel oder anderer Therapieformen nicht möglich. Einziger allgemeingültiger Bestandteil der BSC für alle MTC-Patienten ist die Substitution der Schilddrüsenhormone, welche sich jedoch in der Dosierung für jeden Patienten unterscheiden. Häufig angewandt werden ansonsten auch Schmerzmittel und Präparate für den Magen-Darm-Trakt sowie eine Supplementation mit Kalzium, Spurenelementen und Vitaminen. Hinzu kommt eine Reihe nichtmedikamentöser Therapien wie Physiotherapie, Psychotherapie, Bestrahlung etc. (vgl. Abschnitt 3.3.3), deren Anwendung sich generell nicht als DDD darstellen lässt.

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-7 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Vandetanib (Caprelsa <sup>®</sup> )	6.185,22 €Packung (N1, 30 Filmtabletten à 300 mg)	5.385,33 €Packung (≈Monatsverbrauch)
<i>Best Supportive Care*</i>	2.971,24 €pro Patient geschätzte Kosten im Jahresmittel (individuelle Jahreskosten von 11,88 € 13.065,23 €)	247,60 €pro Patient geschätzte Kosten im Monatsdurchschnitt (individuelle monatliche Kosten von 0,99 €1.088,77 €)

\* Im strengen Sinne existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie (4). Das zu bewertende Arzneimittel Vandetanib wird ergänzend zur *Best Supportive Care* gegeben.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Apothekenabgabepreis (AVP) von Vandetanib beträgt 6.185,33 € pro Packung mit 30 Filmtabletten; die Kosten für die GKV liegen aufgrund des Herstellerabgaberrabattes von 16% und des Apothekenabgabepreises von 2,05 € bei 5.385,33 € pro Packung. Dieser Preis stellt den Stand zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers dar.

Die Vergleichstherapie *Best Supportive Care* ist individuell stark unterschiedlich, da sie ganz auf die persönlichen Erfordernisse und Beschwerden der Patienten ausgerichtet ist. Dementsprechend wurde eine erhebliche Variabilität in den ermittelten Kosten festgestellt; neben den geschätzten Kosten wird diese – soweit verfügbar – in der nachfolgenden Tabelle 3-8 sowie den darauf basierenden Tabellen als Streubreite dargestellt.

Tabelle 3-8. Übersicht: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Quellen

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Festpreis oder Apothekenabgabepreis in Euro)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Studie 58</b>		
<i>Best Supportive Care</i> bei 18 Patienten aus Studie 58	Geschätzte Kosten im Jahresmittel: 2.163,76 € (individuelle Kosten pro Patient und Jahr von 56,72 € bis 9.007,44 €)	Nicht zu bestimmen, siehe Text
<i>Best Supportive Care</i> bei 5 der 18 Patienten ohne Behandlung mit Vandetanib	Geschätzte Kosten im Jahresmittel: 3.273,04 € (individuelle Kosten pro Patient und Jahr von 206,69 € bis 9.007,44 €)	Nicht zu bestimmen, siehe Text
<i>Best Supportive Care</i> bei 13 der 18 Patienten unter Behandlung mit Vandetanib	Geschätzte Kosten im Jahresmittel: 1.737,11 € (individuelle Kosten pro Patient und Jahr von 56,72 € bis 7.732,72 €)	Nicht zu bestimmen, siehe Text
<b>Delphi-Umfrage</b>		
<i>Best Supportive Care</i> insgesamt bei geschätzten 215-578 Patienten gemäß Delphi-Umfrage	Geschätzte Jahreskosten: im Mittel 6.241,77 € pro Patient	Nicht zu bestimmen, siehe Text
<i>Best Supportive Care</i> , davon als medikamentöse Therapie bei geschätzten 215-578 Patienten gemäß Delphi-Umfrage	Geschätzte Jahreskosten: im Mittel 1.609,74 € pro Patient	Nicht zu bestimmen, siehe Text
<i>Best Supportive Care</i> , davon als ergänzende nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen bei geschätzten 215-578 Patienten gemäß Delphi-Umfrage	Geschätzte Jahreskosten: im Mittel 3.395,35 € pro Patient	Nicht zu bestimmen, siehe Text
<i>Best Supportive Care</i> , davon als palliative Chemotherapie bei geschätzten 215-578 Patienten gemäß Delphi-Umfrage	Geschätzte Jahreskosten: im Mittel 1.236,68 € pro Patient	Nicht zu bestimmen, siehe Text
<b>IMS® Disease Analyzer</b>		
<i>Best Supportive Care</i> bei 3 Patienten aus dem IMS® Disease Analyzer Kollektiv	Nicht zu bestimmen, siehe Text	Kosten im Jahresmittel: 1.547,70 € (individuelle Kosten pro Patient und Jahr von 11,88 € bis 13.065,23 €)
<i>Best Supportive Care</i> als palliative Chemotherapie bei 1 Patient aus dem IMS® Disease Analyzer Kollektiv	Nicht zu bestimmen, siehe Text	Mittlere Jahreskosten: 1.931,74 €

Für die Kostenermittlung von BSC wurden zunächst die Daten zur Begleitmedikation der 28 deutschen Patienten aus Studie 58 zugrunde gelegt. Von diesen Patienten wurden 19 mit Vandetanib behandelt und 9 befanden sich im Placebo-Arm; die Behandlung im Rahmen der Studie erfolgte im Zeitraum von 2007 (Einschluss des letzten Patienten: 19.10.2007) bis 2009 (*Data Cut-off*: 31.07.2009)(3).

Da davon auszugehen ist, dass die Studienpatienten weder in 2007 noch in 2009 über den Zeitraum eines vollen Jahres behandelt wurden, wurden nur die Daten aus dem Jahr 2008 von 18 Patienten, welche auch im Jahr 2009 noch an der Studie teilnahmen, für die Kostenermittlung herangezogen. Von diesen 18 Patienten wurden 13 mit Vandetanib behandelt und 5 befanden sich im Placebo-Arm.

Für die Ermittlung der Kosten von BSC der Studienpatienten wurde die gesamte Begleitmedikation ungeachtet der Indikation eingeschlossen, da anhand der verfügbaren Daten nicht unterschieden werden konnte, ob behandelte Begleiterkrankungen unter Umständen durch MTC und die bereits erfolgten onkologischen Behandlungen hervorgerufen oder verstärkt wurden.

Die Preise der angewandten Präparate wurden soweit möglich als Festbetrag angegeben (6). Wenn kein Festbetrag gefunden werden konnte, erfolgte die Ermittlung des Apothekenverkaufspreises gemäß der aktuellen Version der „Roten Liste“ (aktuelle Version für Abonnenten online verfügbar unter <http://www.rote-liste.de>; Zugriff: 10.01.2012) bzw. für nicht darin enthaltene Medikamente direkt beim preiswertesten Anbieter aus dem Internet.

Kosten wurden generell auf zwei Dezimalstellen gerundet; darauf beruhende Ableitungen (z. B. die Kosten pro Patient und Jahr) verwendeten diese gerundeten Ausgangswerte und wurden ihrerseits wiederum gerundet.

Um aus den oft sehr lückenhaften Studiendaten (fehlende Start- und Enddaten, Dosierungsangaben etc.) möglichst sinnvolle und aussagekräftige Zahlen abzuleiten, wurde folgendes Vorgehen gewählt:

- Fehlendes Anfangsdatum: Medikation wird fortlaufend gegeben bis zum Enddatum oder bei ebenfalls fehlendem Enddatum noch andauernd
- Fehlendes Enddatum: Medikation wird noch fortdauernd angewendet
- Fehlende Dosierung: niedrigste Dosis in der kleinsten Einheit bzw. angemessene Dosierung (z. B. bei akuten Erkrankungen wie Infektionen und Maßnahmen wie Allergieprophylaxe vor Untersuchungen mit Kontrastmitteln oder „bei Bedarf“ bei wiederkehrenden Kopfschmerzen)
- Sofern verfügbar, wurde immer der Festbetrag eingesetzt
- Nicht eindeutiger Markenname: Auswahl des billigsten Anbieters pro Dosisstärke

- Packungsgröße: Auswahl der günstigsten Packungsgröße (z. B. N3)

Konnte keine solide Grundlage für eine Preisermittlung bestimmt werden (wegen fehlender Daten oder z. B. für Salben, Tropfen oder Bedarfsmedikation wie etwa wiederkehrende Mittel gegen Schmerzen oder Übelkeit), wurden die betroffenen Präparate nicht mit einbezogen. Auf diese Weise wurde ein nicht unwesentlicher Kostenanteil (85 von 303 Angaben; dies entspricht einem Anteil von 28,1%) für mitunter auch hochpreisige Medikamente wie z. B. Emend, Zofran, Lektinol, Palladon oder Inspra nicht berücksichtigt, so dass die Kosten mit einiger Sicherheit zu niedrig angesetzt sind. Alle der untersuchten 28 Patienten erhielten eine Strahlentherapie, welche in die Kostenermittlung allerdings nicht einbezogen werden konnte, da es keinerlei Angaben zu Art oder Dauer der Behandlung gibt; es ist zu vermuten, dass es sich hier um eine routinemäßige Bestrahlung nach der Thyreoidektomie handelt (vgl. Abschnitt 3.2.1).

Da nicht genau festzustellen war, welche Präparate von den Kassen bezahlt wurden und welche Mittel sich die Patienten auf anderen Wegen besorgten (z. B. per Privatrezept oder rezeptfrei aus der Apotheke oder über das Internet), wurden alle ermittelten Preise in die Berechnung einbezogen.

Rabatte werden nicht in Abzug gebracht, da es sich bei den angegebenen Zahlen um Mittelwerte aus der Behandlung von 5 bzw. 13 Patienten handelt, die alle mit einer sehr individuellen Anzahl von Medikamenten behandelt worden sind, über deren tatsächliche Menge und Erstattungsfähigkeit sich keine exakten Aussagen treffen lassen.

Kosten für nichtmedikamentöse Therapien konnten mangels Angaben nicht berücksichtigt werden.

Die niedrigeren durchschnittlichen Jahreskosten für *Best Supportive Care* der Patienten unter Behandlung mit Vandetanib sind im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass 2 der 5 Patienten (40%) aus dem Placebo-Arm mit teuren Präparaten wie Bondronat und Clexane behandelt wurden, während nur 3 der 13 Patienten (23%) aus dem Vandetanib-Arm mit Zometa, Clexane und Sandostatin Medikamente vergleichbarer Kostendimension erhielten.

### **Delphi-Umfrage**

Abgeleitet aus Erkenntnissen der Delphi-Umfrage (1) liegt die Prävalenz des fortgeschrittenen MTC bei ca. 215-578 Patienten (Abschnitt 3.2.3). Von diesen erhalten ca. 31% Opiate, 39% andere Analgetika, 6% Laxanzien, 9% Antidepressiva, 57% Antidiarrhoika, 22% Antiemetika, 4% Antiepileptika, 21% Antithrombotika, 6% Diuretika, 1% Immunstimulanzien, 17% Mittel gegen funktionelle Störungen des Gastrointestinaltrakts, 3% Neuroleptika und 8% Sedativa. Die Preise für diese Präparate wurden als DDD aus dem Arzneiverordnungsreport 2011 ermittelt und gemäß den Anteilen an der Patientenpopulation hochgerechnet (1).

Zusätzlich erhalten diese Patienten folgende ergänzende (nichtmedikamentöse) Therapiemaßnahmen: ca. 28% Bisphosphonate, 15% Ergotherapie, 6% Ernährungstherapie,

10% palliative Operationen, 29% Physiotherapie, 11% Psychotherapie, 29% Strahlentherapie und 3% Sonstiges (z. B. Sauerstofftherapie, Phytotherapie, Akupunktur, Anwendungen der Traditionellen Chinesischen Medizin etc.).

Eine palliative Chemotherapie erhalten durchschnittlich 29% der Patienten. Hier gibt es keine etablierten Therapieschemen, laut Aussage der Experten können jedoch folgende drei Kombinationen eingesetzt werden: Cyclophosphamid/Vincristin/Dacarbazin; Doxorubicin/Cisplatin-Vindesin + 5-Fluorouracil/Dacarbazin; Gemcitabin/Paclitaxel.

Da für diese Patienten keinerlei Angaben zu individuellen Therapien vorliegen, kann hier weder eine Spannweite der Behandlungskosten angegeben werden, noch ist es möglich, Rabatte in Abzug zu bringen, da es keine Hinweise auf die Anzahl und Höhe der Verordnungen gibt und auch nicht-medikamentöse Therapieverfahren einbezogen werden.

### **Daten vom IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer**

Über den IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer (2) wurden retrospektiv Daten von 46 MTC-Patienten aus deutschen Arztpraxen erhoben. Von diesen 46 Patienten befanden sich allerdings nur vier in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium; für einen (23522938) dieser vier Patienten lagen keine Daten über Verschreibungen vor, so dass nur drei Patientenprofile (880707, 8370140 und 9462551) für die Kostenermittlung verwertbar sind. Ein weiterer Patient (10197420) hat größere Mengen Schmerzmittel erhalten; allerdings deutet hier das Verordnungsverhalten mit Massagen und Krankengymnastik in Abwesenheit von Medikation gegen andere MTC-Symptome (Gastrointestinalpräparate, Sedativa, Neuroleptika, Antidepressiva, Antiemetika) auf keinen Zusammenhang mit MTC hin.

Als Berechnungsgrundlage sind die in den Patientenprofilen angegebenen Preise herangezogen worden, wobei es unklar ist, wie sich diese Zahlen ableiten. Es könnte sich dabei um Erstattungsbeträge der GKV handeln, allerdings erscheinen die Preise auch unter Berücksichtigung von Rabattabzug und Preissteigerungen nicht realistisch, wenn z.B. ein Preis für eine 10er Packung Avalox, der in der Roten Liste beim Zugriff am 10.01.2012 mit einem AVP von 70,40 € ohne Festbetrag angegeben wird, für das Jahr 2010 mit 38,94 € beziffert wird. Auch eine 100er Packung Omeprazol Dura 20mg mit einem heutigen AVP von 43,03 € und einem Festbetrag von 43,29 € (4. Quartal 2011) ist für 2010 mit 34,00 € sehr niedrig angesetzt.

Einer der Patienten erhielt laut Zusammenfassung über 7 Jahre wiederholte Therapiezyklen mit Hydrocarbamide als Chemotherapie, allerdings war dies anhand der Patientenprofile nicht nachzuvollziehen.

Kosten für nichtmedikamentöse Therapien konnten mangels Angaben nicht berücksichtigt werden.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Vandetanib (Caprelsa®)	Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	<i>Best Supportive Care</i> als Basistherapie	nur individuell darstellbar	nur individuell darstellbar
Vandetanib (Caprelsa®)	Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastatischem Stadium	Regelmäßige Überwachung der Herzfunktion per EKG und Kontrolle der Blutwerte K, Ca, Mg und TSH	Zu Beginn der Behandlung, nach 1, 3, 6 und 12 Wochen, ab da alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung. In den folgenden Jahren nach Bedarf.	Im ersten Jahr der Behandlung 8x, in den folgenden Jahren nach Bedarf.
<i>Best Supportive Care</i> *	Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	Keine	Keine	Keine

\* Im strengen Sinne existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie (4). Das zu bewertende Arzneimittel Vandetanib wird ergänzend zur *Best Supportive Care* gegeben.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Für Patienten, die mit Vandetanib behandelt werden, wird weiterhin eine Behandlung im Sinne der *Best Supportive Care* als Basistherapie erforderlich sein. Deshalb wird *Best Supportive Care* als zusätzlich notwendige GKV-Leistung bei mit Vandetanib behandelten Patienten angesetzt. Zu einzelnen, sich auf die Kosten auswirkenden Differenzen zwischen BSC bei gleichzeitiger Behandlung mit Vandetanib und BSC alleine siehe Abschnitt 3.3.5.

Als vorbeugende Maßnahme gegen das Risiko der Verlängerung des QT-Intervalls unter Einnahme von Vandetanib sollen gemäß Fachinformation im ersten Behandlungsjahr zu



Beginn der Behandlung sowie nach 1, 3, 6 und 12 Wochen, danach alle 3 Monate, ein EKG und eine Untersuchung der Spiegel von Kalium, Kalzium, Magnesium und TSH im Blut vorgenommen werden. In den folgenden Behandlungsjahren erfolgen diese Untersuchungen nur bei Bedarf (5).

Die Darstellung der Vergleichstherapie *Best Supportive Care* schließt per Definition alle Leistungen zur Behandlung ein. Es werden dort deshalb keine weiteren Leistungen erforderlich.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-9 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Einheit in Euro</b>
<i>Best Supportive Care</i> (BSC)	Geschätzte monatliche Kosten pro Patient: 164,79 €
EKG	7,89 €
Blutuntersuchung	16,82 €

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Da Vandetanib die Krankheit nicht heilt, sondern eine Progression verzögert, wird von einer ähnlichen *Best Supportive Care* wie im Falle ohne Vandetanib-Behandlung ausgegangen. Zu einzelnen, sich auf die Kosten auswirkenden Differenzen zwischen BSC bei gleichzeitiger Behandlung mit Vandetanib und BSC alleine siehe Abschnitt 3.3.5.

Die Kosten für EKG und Blutuntersuchung wurden aus der aktuellen Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (7) mit dem in 2012 gültigen aktuellen Orientierungspunktwert von 0,035048 € pro Punkt berechnet. Es wurden folgende Werte zugrunde gelegt: EKG 225 Punkte (EBM-Ziffer 27320), Blutprobe 340 Punkte (EBM-Ziffer 32.2 fachärztlicher Internist mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Fallpunktzahl allgemein Versicherte EBM-Ziffer 32.2 140 Punkte plus EBM-Ziffer 32.3 200 Punkte) plus Bestimmung der Parameter Kalium 0,25 €(EBM-Ziffer 32081), Kalzium 0,25 €(EBM-Ziffer 32082), Magnesium 1,40 €(EBM-Ziffer 32248) und TSH 3,00 €(EBM-Ziffer 32101).

Hinzu kommen einmalig die Kosten für den empfohlenen RET-Test. Nach Erfahrungen in vergleichbaren onkologischen Indikationen fallen diese Kosten zu 80-90% im stationären Bereich an und werden über den OPS-Code (8) abgerechnet (OPS-Code: 1-992, aufgesplittet über die Codenummern 1-992.0 oder 1-992.1; in Abhängigkeit von der Anzahl der

durchgeführten diagnostischen Untersuchungen). Es handelt sich damit nicht um eine Leistung im vertragsärztlichen Sektor der GKV, deren Kosten hier berücksichtigt werden können. Im ambulanten Bereich, wo die verbleibenden ca. 10-20% der Patienten den Test durchführen lassen könnten, werden Kosten von 296,86 € pro Untersuchung angenommen, ermittelt nach dem zweifachen Satz folgender EBM-Ziffern:

EBM 11320 "Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation mittels Hybridisierung menschlicher DNA" 780 Punkte +

EBM 11321 "Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation mittels Amplifikation menschlicher DNA mittels Polymerase-Kettenreaktion" 630 Punkte +

EBM 11322 "Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation mittels Sequenzierung menschlicher DNA" 2825 Punkte.

Der zweifache Satz ergibt sich dadurch, dass im Regelfall eine Sequenzierung des *RET*-Gens von beiden Enden her erforderlich ist, um alle potenziell relevanten Exone abzudecken. Nachfolgend werden die Kosten dieses Tests für die Maximalzahl von 20% der Patienten berücksichtigt. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist nicht bekannt, ob diese Zahl die Verhältnisse beim MTC korrekt wiedergibt, da der Test in der ambulanten Versorgung derzeit noch keine Routineleistung von Laboratorien ist.

*Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-9 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-10 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-2 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-3 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Vandetanib (Caprelsa®)	Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	<i>Best Supportive Care</i>	Geschätzte Kosten im Jahresmittel. 2.610,65 €	561.289,75 €bis 1.508.955,70 €
Vandetanib (Caprelsa®)	Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	EKG	63,12 €	13.570,80 €bis 36.483,36 €
Vandetanib (Caprelsa®)	Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	Blutuntersuchung	134,56 €	28.930,40 €bis 77.775,68 €
Vandetanib (Caprelsa®)	Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	Molekularpathologische Untersuchung des RET-Status bei 20% der Patienten	296,86 €	12.764,98 €bis 34.435,76 €
<i>Best Supportive Care*</i>	Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	Keine	n. a.	n. a.

\* Im strengen Sinne existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie (4). Das zu bewertende Arzneimittel Vandetanib wird ergänzend zur *Best Supportive Care* gegeben.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-12 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-2, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-3) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Vandetanib (Caprelsa <sup>®</sup> )	Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	Vandetanib Therapiekosten: 65.521,52	14.087.126,80 € bis 37.871.438,56 €
		Zusatzkosten (BSC, EKG und Blutuntersuchung plus Molekularpathologie für 20% der Patienten): im Mittel des ersten Jahres 2.867,70 €	616.555,93 € bis 1.657.650,50 €
		<b>Gesamt: im Mittel des ersten Jahres 68.389,22 €</b>	14.703.682,73 € bis 39.529.089,06 €
<i>Best Supportive Care</i> *	Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	2.971,24 €	638.816,60 € bis 1.717.376,70 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-2, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-3 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>* Im strengen Sinne existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie (4). Das zu bewertende Arzneimittel Vandetanib wird ergänzend zur <i>Best Supportive Care</i> gegeben.</p>			

Die Jahrestherapiekosten der Vandetanib-Behandlung summieren sich bei einer Filmtablette täglich pro Jahr auf 65.521,52 € pro Patient. Dazu kommen Kosten für *Best Supportive Care* von 2.808,33 € im Mittel (mögliche Spannweite von 11,88 € bis 13.065,23 €) sowie für im ersten Behandlungsjahr erforderliche EKGs 63,12 € und Blutuntersuchungen 134,56 € sowie einer molekularpathologischen Untersuchung bei 20% der Patienten, resultierend im Mittel in

**68.389,22 € Jahrestherapiekosten pro Patient.** Für die Zielpopulation insgesamt (ca. 215-578 Patienten) entstehen somit im Mittel Jahrestherapiekosten im ersten Behandlungsjahr von **14.703.682,73 € bis 39.529.089,06 €**, welche in den Folgejahren durch den Wegfall der zusätzlichen Untersuchungen (RET-Test, EKGs, Blutuntersuchungen; vgl. Tabelle 3-11) auf 68.132,17 € pro Patient bzw. auf 14.648.416,55 € bis 39.380.394,20 € für die Zielpopulation sinken.

In der Vergleichstherapie entstehen für die *Best Supportive Care* im Mittel Kosten von 2.971,24 € pro Patient und Jahr (Spannweite 11,88 € bis 13.065,23 €). Daraus resultieren im Mittel 638.816,60 € bis 1.717.376,70 € Jahrestherapiekosten in der Zielpopulation.

Bei der Berechnung der Kosten für *Best Supportive Care* unter Behandlung mit Vandetanib ist bereits berücksichtigt worden, dass parallel keine palliative Chemotherapie gegeben wird und gemäß Delphi-Umfrage voraussichtlich der Bedarf an Opiaten um 15%, an sonstigen Analgetika um 20% und für Strahlentherapie um 29,17% sinken wird. Diese Anteile wurden aus der BSC für Patienten unter Behandlung mit Vandetanib heraus gerechnet.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Eine Prognose der Versorgungsanteile von Vandetanib innerhalb des in 3.2.3 beschriebenen Anwendungsgebietes ist allein aufgrund der dort geschilderten Unschärfen hinsichtlich der Zahlen zur Prävalenz und Inzidenz dieser seltenen Erkrankung äußerst schwierig; sämtliche folgenden Angaben sind daher unter Vorbehalt zu sehen. Es ist allerdings sicher, dass es sich um eine sehr kleine und spezifische Zielpopulation handelt.

Wie in Tabelle 3-2 angegeben, ist momentan von einer Gesamtzahl von 215-578 GKV-Patienten mit MTC im durch die Indikation festgelegten Anwendungsgebiet von Vandetanib in Deutschland auszugehen. Die Ergebnisse der Expertenbefragung im Rahmen der Delphi-Umfrage (1) lassen annehmen, dass bei den führenden behandelnden Ärzten in diesem Gebiet ein hohes Interesse am *In-Label* Einsatz eines TKI (i.e. Vandetanib) zur Behandlung der Patienten besteht. Da in der augenblicklich gegebenen Versorgungssituation in Deutschland keine zugelassene Behandlungsoption mit vergleichbarer Wirkung für die Patienten zur

Verfügung steht, ist davon auszugehen, dass Vandetanib nach Markteintritt (geplant: Mitte März 2012) schnell einen hohen Marktdurchsatz erzielen wird. Statistische Daten zum Anteil an Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen (vgl. Abschnitt 3.4.1 (5)) kein Vandetanib erhalten dürfen, stehen nicht zur Verfügung. Legt man ersatzweise die Expertenschätzungen aus der Delphi-Umfrage zugrunde, könnten gut 50% der Patienten in der Zielgruppe behandelt werden; umgerechnet auf die GKV-Zahlen wären dies rund 108-289 Patienten im ersten Jahr. Es ist davon auszugehen, dass die Behandlung der Patienten vorwiegend ambulant erfolgt. Unter der Annahme, dass die durch die Nebenwirkungen von Vandetanib bedingte Rate an Therapieabbrüchen ähnlich der in Studie 58 beobachteten bei ca. 12% liegen wird, würde die Behandlung bei rund 95-254 Patienten kontinuierlich über das ganze Jahr fortgesetzt. Schätzungen zur durchschnittlichen Behandlungsdauer von Patienten, die die Therapie vorzeitig abbrechen oder unterbrechen, sind nicht möglich.

Langfristig ist eine signifikante Änderung der Prävalenz nicht zu erwarten, da (wie in Abschnitt 3.2.3 ausgeführt) der Trend zur effizienteren Diagnose und der dadurch zu erwartende Anstieg der Gesamtinzidenz durch den damit verknüpften sinkenden Anteil an Patienten in fortgeschrittenem Erkrankungsstadium ausgeglichen wird und sich somit nicht auf die Patientenzahl in der Zielgruppe mit aggressivem und symptomatischem MTC im nicht resektablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium auswirken dürfte. Da sich die Behandlung der Patienten mit Vandetanib vermutlich, jedoch auch in kurzzeit noch nicht quantifizierbarem Ausmaß (vgl. Abschnitt 3.2.2 sowie Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.1.1) lebensverlängernd auswirken wird, könnte die Gesamtzahl behandelter GKV-Patienten längerfristig leicht ansteigen.

Derzeit werden mindestens sechs weitere unterschiedliche TKI in klinischen Studien im Indikationsgebiet des MTC untersucht (9-14). Da der Delphi-Umfrage zufolge über 54% der MTC-Patienten der befragten Zentren nach Angabe der Experten auch für die Therapie im Rahmen einer klinischen Studie in Betracht kommen würden, kann man davon ausgehen, dass die Zahl der regulär mit Vandetanib behandelten Patienten sich noch um eine beträchtliche Zahl von Studienteilnehmern verringert. Außerdem ist davon auszugehen, dass innerhalb einer noch nicht abzuschätzenden Zeitspanne hinsichtlich der Behandlung der Zielpopulation von Vandetanib eine Wettbewerbssituation mit anderen neu zugelassenen Präparaten entstehen wird, welche sich vermutlich signifikant, jedoch in mangels Vergleichsdaten nicht vorhersagbarem Ausmaß, auf die Versorgungsanteile mit dem zu bewertenden Arzneimittel auswirken wird.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten verringern sich gemäß der oben genannten Zahl der aufgrund der Versorgungssituation zu erwartenden tatsächlichen Menge der mit Vandetanib behandelten GKV-Patienten (95-254 anstelle der der Berechnung zugrunde liegenden 215-578) im ersten Jahr auf einen entsprechenden Betrag. Dieser könnte in den Folgejahren zunächst durch die erwartete leichte Zunahme der behandelten Patienten

ebenfalls leicht ansteigen, bevor sich durch die antizipierte Wettbewerbssituation eine im Moment noch nicht quantifizierbare Änderung einstellen dürfte.

Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) unter Berücksichtigung der erwarteten Entwicklung der Versorgungslage und von Therapieabbruchern nach dem ersten Behandlungsjahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (95-254 Patienten, siehe Text)
Vandetanib (Caprelsa <sup>®</sup> )	Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	Vandetanib Therapiekosten: 65.521,52 €	6.224.544,40 € bis 16.642.466,08 €
<i>Best Supportive Care</i> *	Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	2.971,24 €	282.267,80 € bis 754.694,96 €
* Im strengen Sinne existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie (4). Das zu bewertende Arzneimittel Vandetanib wird ergänzend zur <i>Best Supportive Care</i> gegeben.			

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Abschätzung der Epidemiologie und Versorgungslage des MTC in Deutschland zum gegenwärtigen Zeitpunkt und zur Unterstützung der anhand der Literaturrecherche zur Epidemiologie (15) erlangten Erkenntnisse wurde durch AstraZeneca eine Delphi-Umfrage in Auftrag gegeben, die durch die Firma Herescon an den 9 führenden mit der Behandlung von MTC betrauten Krebszentren in Deutschland durchgeführt wurde (1). Eine ebenfalls durch AstraZeneca beauftragte Aufstellung von Patientenprofilen zum MTC wurde durch den IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer (2) erstellt.

Unterstützende Informationen hinsichtlich der Zusammensetzung der *Best Supportive Care* bei MTC wurden aus Primär-Patientendaten der Studie 58 (3) ermittelt.

Die Informationen zum EBM sowie die Arzneimittelinformationen der Roten Liste wurden direkt unter den jeweiligen *Online*-Adressen abgerufen. Die aktuelle Arzneimittel-Festbetragsliste wurde vom Internetauftritt des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) unter <http://www.dimdi.de/dynamic/de/amg/fbag/downloadcenter/2012/1-quartal/festbetrage-201201.txt> bezogen.

Die Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (4) wurde AstraZeneca durch die Geschäftsstelle des G-BA zur Verfügung gestellt.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

- (1) Herescon GmbH. Therapieoptionen und deren Kosten bei Best Supportive Care in der Therapie eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Patientinnen und Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Hannover: Delphi-Umfrage. 2012.
- (2) IMS Health GmbH & Co. OHG. MTC Patientenprofile. Frankfurt/Main: IMS HEALTH, 2011.
- (3) AstraZeneca Pharmaceuticals LP. An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 versus Placebo in Subjects with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. D4200C00058 Clinical Study Report. 2010.
- (4) Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2011-B-025. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011.
- (5) AstraZeneca GmbH. Fach- und Gebrauchsinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Caprelsa® 100 mg/300 mg Filmtabletten. 2012.
- (6) Arzneimittel-Festbeträge für das erste Quartal 2012. In: GKV Spitzenverband, Hrsg. Berlin: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI); 2012.
- (7) Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen (EBM) [Online-Datenquelle]. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2012 [Zugriffsdatum: 05.01.2012]. Verfügbar unter: <http://www.kbv.de/ebm2012/EBMGesamt.htm>.
- (8) OPS Version 2012. Systematisches Verzeichnis. Operationen- und Prozedurenschlüssel Internationale Klassifikation der Prozeduren in der Medizin (OPS). Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI); 2011.
- (9) Sorafenib in Treating Patients With Metastatic, Locally Advanced, or Recurrent Medullary Thyroid Cancer [Online-Datenquelle]. 2010 [Zugriffsdatum: 16.12.2011]. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00390325>.
- (10) Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer (EXAM) [Online-Datenquelle]. 2011 [Zugriffsdatum: 16.12.2011]. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00704730>.



- (11) Sunitinib Malate in Treating Patients With Iodine-Refractory Recurrent or Metastatic Thyroid Cancer [Online-Datenquelle]. 2011 [Zugriffsdatum: 16.12.2011]. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00519896>.
- (12) Gefitinib in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Thyroid Cancer That Did Not Respond to Iodine Therapy [Online-Datenquelle]. 2011 [Zugriffsdatum: 07.02.2012]. Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00095836>.
- (13) Imatinib in Combination With Dacarbazine and Capecitabine in Medullary Thyroid Carcinoma [Online-Datenquelle]. 2011 [Zugriffsdatum: 07.02.2012]. Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00354523>.
- (14) Study Of AG-013736 In Patients With 131I-Refractory Thyroid Cancer [Online-Datenquelle]. 2012 [Zugriffsdatum: 07.02.2012]. Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00389441>.
- (15) Lensch M. Systematische Recherche zur Bestimmung relevanter publizierter Literatur zur Epidemiologie des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) in Deutschland: Rechercheprotokoll und Bericht. München: 2012.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### Qualitätsgesicherte Anwendung

##### Anwendungsgebiete

Vandetanib (Caprelsa®) ist indiziert für die Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Bei Patienten, deren *Rearranged during Transfection*-(RET)-Mutationsstatus nicht bekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden.

##### Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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.

Pro Verschreibung ist nur eine Abgabe erlaubt. Für eine weitere Abgabe ist eine neue Verschreibung erforderlich.

##### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 300 mg, eingenommen unabhängig von den Mahlzeiten zu ungefähr derselben Tageszeit.

Falls eine Dosis ausgelassen wird, sollte sie genommen werden, sobald der Patient dies bemerkt. Wenn der Zeitraum bis zur nächsten Dosis weniger als 12 Stunden beträgt, sollte der Patient die ausgelassene Dosis nicht einnehmen. Patienten sollten keine doppelte Dosis (zwei Dosen zur selben Zeit) einnehmen, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Patienten, die mit Vandetanib behandelt werden, muss der Patientenpass ausgehändigt werden, und sie müssen über die Risiken von Vandetanib informiert werden (siehe auch Packungsbeilage).

#### Dauer der Anwendung

Vandetanib kann angewendet werden, bis Patienten mit MTC nicht mehr von der Behandlung profitieren.

#### Dosisanpassungen

Das QTc-Intervall sollte vor Behandlungsbeginn sorgfältig ausgewertet werden. Im Falle einer Toxizität des Grades 3 oder höher nach *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) oder einer Verlängerung des QT-Intervalls im EKG soll die Gabe von Caprelsa zumindest zeitweilig ausgesetzt werden und in einer reduzierten Dosierung wieder aufgenommen werden, wenn keine Toxizität mehr vorliegt oder sich bis zum CTCAE-Grad 1 verbessert hat (siehe Abschnitt 4.4). Die tägliche 300-mg-Dosis kann auf 200 mg (zwei 100-mg-Tabletten) und danach bei Bedarf auf 100 mg reduziert werden. Der Patient muss entsprechend überwacht werden. Bedingt durch die 19-tägige Halbwertszeit können Nebenwirkungen einschließlich einer Verlängerung des QTc-Intervalls möglicherweise nicht schnell überwunden werden.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht nachgewiesen. Deshalb ist Vandetanib für Kinder und Jugendliche nicht indiziert.

##### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Es liegen nur begrenzte Daten mit Vandetanib bei Patienten älter als 75 Jahre mit MTC vor.

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Eine pharmakokinetische Studie mit Probanden mit leichter, mittelschwerer und schwerer Niereninsuffizienz zeigt, dass die Vandetanib-Exposition nach einer Einzeldosis bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $\geq 30$  bis  $< 50$  ml/min) und schwerer Niereninsuffizienz (Clearance unter 30 ml/min) bei Behandlungsbeginn bis zu 1,5, 1,6 bzw. 2-fach erhöht ist. Klinische Daten lassen vermuten, dass keine Änderung der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich ist. Mit 300 mg liegen für Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz begrenzte Daten vor: bei 5 von 6 Patienten musste die Dosierung auf 200 mg erniedrigt werden. Die Anfangsdosis könnte bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz auf 200 mg reduziert werden; Sicherheit und Wirksamkeit mit 200 mg sind allerdings nicht nachgewiesen. Vandetanib wird

nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz empfohlen, da Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nur begrenzt vorliegen und Sicherheit und Wirksamkeit bisher nicht nachgewiesen wurden.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Vandetanib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen (Serum-Bilirubin höher als das 1,5-fache des oberen Normwerts) empfohlen, da nur begrenzte Daten von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vorliegen und die Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen wurden.

Pharmakokinetische Daten von Probanden lassen vermuten, dass keine Änderung der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion erforderlich ist.

#### Art der Anwendung

Für Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken haben, können die Vandetanib-Tabletten in einem halben Glas mit kohlensäurefreiem Wasser aufgelöst werden. Es dürfen keine anderen Flüssigkeiten verwendet werden. Die Tablette wird unzerdrückt in das Wasser gegeben und so lange gerührt, bis die Tablette vollständig dispergiert ist (ca. 10 Minuten). Die entstandene Dispersion sollte sofort getrunken werden. Reste im Glas werden ggf. erneut mit einem halben Glas Wasser gemischt und getrunken. Die Flüssigkeit kann auch über Nasen-Magen-Sonden oder Magensonden gegeben werden.

#### Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Kongenitales Long-QTc-Syndrom.
- Patienten mit einem QTc-Intervall von über 480 ms.
- Die gleichzeitige Anwendung von Vandetanib und den folgenden Arzneimitteln, die bekanntermaßen ebenfalls das QTc-Intervall verlängern und/oder Torsade de pointes induzieren: Arsenhaltige Arzneimittel, Cisaprid, Erythromycin intravenös (i.v.), Toremifen, Mizolastin, Moxifloxacin, Antiarrhythmika der Klasse IA und III.
- Stillzeit.

#### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Im Hinblick auf die assoziierten Risiken ist es wichtig, die Behandlung mit Vandetanib auf Patienten mit einem wirklichen Bedarf für eine Therapie, d. h. mit einem symptomatisch-aggressiven Verlauf der Erkrankung, zu beschränken. Eine symptomatische Erkrankung oder eine progressive Erkrankung allein ist nicht ausreichend für die Notwendigkeit einer Behandlung mit Vandetanib. Die Änderungsrate in Biomarkerspiegeln wie die des Calcitonins (CTN) und/oder des carcinoembryonalen Antigens (CEA) sowie die

Änderungsrate des Tumorzvolumens während des beobachtenden Abwartens kann nicht nur dazu beitragen, Patienten mit einem Bedarf für die Therapie, sondern auch den optimalen Zeitpunkt für den Beginn der Behandlung mit Vandetanib zu erkennen.

#### *QTc-Verlängerung und Torsade de pointes*

Vandetanib ist in der Dosierung von 300 mg mit einer erheblichen und konzentrationsabhängigen Verlängerung des QTc-Intervalls (Durchschnitt 28 ms, Median 35 ms) assoziiert. Erstmalige QTc-Verlängerungen traten üblicherweise in den ersten 3 Monaten der Behandlung auf, traten aber auch nach dieser Zeit erstmalig auf. Die Halbwertszeit von Vandetanib (19 Tage) macht diese Verlängerung des QTc-Intervalls besonders problematisch. In einer Phase-III-Studie wurde eine QTc-Verlängerung im EKG bis über 500 ms bei 11 % der Patienten mit MTC, die eine Dosis von 300 mg täglich erhielten, beobachtet. Eine QTc-Verlängerung im EKG scheint dosisabhängig zu sein.

Bei Patienten, die 300 mg Vandetanib täglich erhielten, wurden gelegentlich Torsade de pointes und ventrikuläre Tachykardien beobachtet. Das Risiko für Torsades kann bei Patienten mit Elektrolytveränderungen erhöht sein.

Die Behandlung mit Vandetanib darf bei Patienten, deren QTc-Intervall im EKG größer als 480 ms ist, nicht begonnen werden. Vandetanib soll Patienten mit Torsade de pointes in der Vorgeschichte nicht gegeben werden, es sei denn, alle Risikofaktoren wurden korrigiert, die zu den Torsades beitragen. Vandetanib wurde bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien oder kürzlichem Myokardinfarkt nicht untersucht.

Ein EKG sowie Messungen der Serumspiegel von Kalium-, Kalzium- und Magnesium sowie des thyroïd-stimulierenden Hormons (TSH) sollten bei Behandlungsbeginn, 1, 3, 6 und 12 Wochen nach Behandlungsbeginn sowie danach alle 3 Monate über mindestens ein Jahr vorgenommen werden. Diese Termine sollten nach einer Dosisreduktion aufgrund einer QTc-Verlängerung und nach einer Dosisunterbrechung, die mehr als zwei Wochen andauert, eingehalten werden. EKGs und Blutuntersuchungen sollten auch vorgenommen werden, wenn es während dieser Zeit oder danach klinisch angezeigt ist. Eine häufige EKG-Überwachung des QTc-Intervalls sollte fortgesetzt werden.

Serumkalium-, Serummagnesium- und Serumkalziumspiegel sollten innerhalb der Normwerte gehalten werden, um das Risiko einer QTc-Verlängerung im EKG zu reduzieren.

Zusätzliche Kontrollen des QTc-Intervalls, der Elektrolyte und der Nierenfunktion sind besonders bei Diarrhö, Zunahme von Diarrhö/Dehydratation, unausgeglichenem Elektrolythaushalt und/oder Niereninsuffizienz erforderlich. Wenn das QTc-Intervall erheblich ansteigt, aber unter 500 ms bleibt, sollte ein Kardiologe zu Rate gezogen werden.

Die Anwendung von Vandetanib zusammen mit Wirkstoffen, die bekanntermaßen das QTc-Intervall im EKG verlängern ist kontraindiziert oder wird nicht empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von Vandetanib mit Ondansetron wird nicht empfohlen.

**Patienten, bei denen eine Verlängerung des QTc-Intervalls auf  $\geq 500$  ms auftritt, sollen die Einnahme von Vandetanib beenden. Wenn nachgewiesen wurde, dass das QTc-Intervall auf Werte vor Behandlungsbeginn zurückgegangen ist und eine mögliche Störung im Elektrolythaushalt korrigiert wurde, kann die Einnahme mit einer reduzierten Dosis wiederaufgenommen werden.**

*Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, PRES (Reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom-RPLS)*

PRES ist ein Syndrom subkortikaler vasogener Ödeme, das mittels MRT des Gehirns diagnostiziert wird und wurde während der Behandlung mit Vandetanib in Kombination mit einer Chemotherapie selten beobachtet. PRES wurde auch bei Patienten beobachtet, die Vandetanib als Monotherapie erhielten. Dieses Syndrom sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Verwirrtheit oder eine Veränderung der mentalen Funktion auftreten. Ein MRT des Gehirns sollte bei jedem Patienten mit Krampfanfällen, Konfusion oder veränderter mentaler Funktion durchgeführt werden.

#### ***Rearranged during transfection-(RET)-Status***

**Patienten ohne RET-Mutation können einen geringeren Nutzen von der Vandetanib-Behandlung haben, und das Nutzen/Risiko-Verhältnis 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.**

#### *Hautreaktionen*

Ausschlag und andere Hautreaktionen (darunter Reaktionen aufgrund von Lichtempfindlichkeit und palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom) wurden bei Patienten beobachtet, die Vandetanib erhielten. Leichte bis mäßige Hautreaktionen können symptomatisch oder mittels Dosisreduktion oder Dosisunterbrechung behandelt werden. Schwerwiegendere Hautreaktionen (wie Stevens-Johnson-Syndrom) können systemische Glukokortikoide und einen dauerhaften Abbruch der Vandetanib-Therapie erforderlich machen.

Aufgrund des potenziellen Risikos für phototoxische Reaktionen, die mit der Vandetanib-Behandlung in Zusammenhang stehen, sollte der Exposition gegenüber Sonnenlicht durch das Tragen zusätzlicher Kleidung und/oder Sonnenschutzmittel Rechnung getragen werden.

#### *Diarrhö*

Diarrhö ist sowohl ein Symptom, das mit der Krankheit im Zusammenhang steht, wie auch eine bekannte Nebenwirkung von Vandetanib. Zur Behandlung der Diarrhö werden die üblicherweise bei Diarrhö angewendeten Arzneimittel empfohlen. QTc-Intervall und Serumelektrolyte sollten häufiger überwacht werden. Bei schwerer Diarrhö (CTCAE-Grad 3-4) soll die Vandetanib-Therapie bis zur Besserung der Diarrhö unterbrochen werden. Nach Besserung sollte die Behandlung mit einer reduzierten Dosis wiederaufgenommen werden.

#### *Hämorrhagie*

Wenn Vandetanib bei Patienten mit Gehirnmetastasen angewendet wird, ist Vorsicht geboten, da über intrakranielle Blutungen berichtet wurde.

#### *Herzinsuffizienz*

Bei Patienten, die mit Vandetanib behandelt wurden, wurde Herzinsuffizienz beobachtet. Eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung kann bei Patienten mit Herzinsuffizienz erforderlich sein. Diese ist möglicherweise nach Beendigung der Vandetanib-Therapie nicht reversibel. Einige Fälle verliefen tödlich.

#### *Hypertonie*

Bei Patienten unter Behandlung mit Vandetanib wurde Hypertonie, einschließlich hypertensiver Krisen, beobachtet. Patienten sollten hinsichtlich Hypertonie überwacht und bei Bedarf behandelt werden. Wenn der Bluthochdruck durch medizinische Behandlung nicht kontrolliert werden kann, sollte die Vandetanib-Therapie nicht wiederaufgenommen werden, bis der Bluthochdruck medizinisch unter Kontrolle ist. Eine Dosisreduzierung kann erforderlich sein.

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Vandetanib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz empfohlen, da die Daten begrenzt sind und Sicherheit und Wirksamkeit bisher nicht nachgewiesen wurden.

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Vandetanib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Serum-Bilirubin höher als das 1,5-fache des oberen Normwerts) empfohlen, da Daten von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nur begrenzt vorliegen und die Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen wurden. Pharmakokinetische Daten von Probanden lassen vermuten, dass keine Änderung der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion erforderlich ist.

### *Erhöhungen der Alaninaminotransferase*

Erhöhungen der Alaninaminotransferase treten häufig bei Patienten auf, die mit Vandetanib behandelt werden. Ein Großteil der Erhöhungen geht unter fortgesetzter Therapie mit Vandetanib zurück, andere gehen üblicherweise nach einer Unterbrechung der Therapie von 1-2 Wochen zurück. Eine periodische Überwachung der Alaninaminotransferase wird empfohlen.

### *Interstitielle Lungenerkrankung*

Bei Patienten, die Vandetanib erhielten, wurde eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) beobachtet, die in einigen Fällen tödlich verlief. Bei Patienten, bei denen Symptome einer Atemwegserkrankung wie Atemnot, Husten und Fieber auftreten, sollte die Behandlung mit Vandetanib unterbrochen und unverzüglich eine Untersuchung eingeleitet werden. Wenn sich der Verdacht auf eine ILD bestätigt, sollte die Behandlung mit Vandetanib dauerhaft abgebrochen und der Patient entsprechend behandelt werden.

### *CYP3A4-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Vandetanib und starken CYP3A4-Induktoren (wie Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenobarbital), sollte vermieden werden.

### *CTN unter 500 pg/ml*

Der Nutzen von Vandetanib bei Patienten mit CTN unter 500 pg/ml wurde nicht nachgewiesen. Deshalb sollte die Anwendung bei Patienten mit CTN <500 pg/ml aufgrund der mit der Vandetanib-Behandlung verbundenen Risiken sorgfältig geprüft werden.

### *Patientenpass*

**Alle Ärzte, die Caprelsa<sup>®</sup> verschreiben, müssen mit der Arzt-Information und den Behandlungsrichtlinien vertraut sein. Der verschreibende Arzt muss die Risiken der Caprelsa<sup>®</sup>-Therapie mit dem Patienten besprechen. Mit jeder Verschreibung wird dem Patienten der Patientenpass ausgehändigt.**

### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### *Pharmakokinetische Wechselwirkungen*

##### *Effekte von Vandetanib auf andere Arzneimittel*

*In-vitro*-Daten lassen vermuten, dass Vandetanib ein moderater CYP3A4-Induktor ist. Da bisher keine klinischen Wechselwirkungsstudien durchgeführt wurden, sollte eine Kombination von Vandetanib mit CYP3A4-Substraten, besonders Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate, Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus oder antineoplastische Wirkstoffe wie Docetaxel und Bortezomib, mit Vorsicht erfolgen.



Vandetanib ist ein schwacher Inhibitor der Effluxpumpe P-Glykoprotein (P-gp). Die gleichzeitige Anwendung von Vandetanib und Arzneimitteln, die über P-gp ausgeschieden werden, wie Dabigatran oder Digoxin, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen. Bei Patienten, die Dabigatran oder Digoxin und Vandetanib erhalten, können eine verstärkte klinische und biologische Überwachung und bei Bedarf entsprechende Dosisanpassungen notwendig sein.

Vandetanib ist ein Inhibitor des organischen Kationentransporters 2 (OCT2). Deshalb kann Vandetanib das Potenzial haben, die Elimination von Arzneimitteln zu vermindern, die bekanntermaßen über OCT2 ausgeschieden werden, und die Exposition des Patienten gegenüber diesen Arzneimitteln zu erhöhen. Metformin ist ein Substrat von OCT2 und bei Patienten, die Vandetanib und Metformin (oder andere Substrate von OCT2) erhalten, können eine sorgfältigere Beobachtung und eine mögliche Dosisanpassung von Metformin nötig sein.

Die Wirkung von Protonenpumpenhemmern auf die gastrointestinale Resorption von Vandetanib wurde nicht untersucht. Vandetanib zeigt eine pH-abhängige Löslichkeit, daher kann die gleichzeitige Gabe von Vandetanib und Protonenpumpenhemmern die Exposition eines Patienten gegenüber Vandetanib verringern. Die gleichzeitige Anwendung mit diesen therapeutischen Klassen wird daher nicht empfohlen.

#### *Effekte anderer Arzneimittel auf Vandetanib*

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden erhöhte die gleichzeitige Gabe von Vandetanib (Einzeldosis von 300 mg) und Itraconazol (Mehrfachdosen von 200 mg, 1-mal täglich), einem potenten CYP3A4-Inhibitor, die Vandetanib-Exposition im Plasma um etwa 9%. Da die Itraconazol-Dosis unter der empfohlenen Minimaldosis lag, die nötig ist, um CYP3A4 zu inhibieren (d. h. 400 mg 1-mal täglich), sollte die Kombination von Itraconazol und anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Ritonavir und Clarithromycin) mit Vandetanib mit Vorsicht erfolgen.

In einer klinischen Studie mit gesunden männlichen Probanden war die Vandetanib-Exposition bei einer gleichzeitigen Gabe mit dem potenten CYP3A4-Induktor Rifampicin um 40% vermindert. Deshalb sollte die Gabe von Vandetanib mit Rifampicin und anderen potenten CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital und Johanniskraut) vermieden werden.

#### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die biliäre Exkretion von unverändertem Vandetanib ist einer der Ausscheidungswege von Vandetanib. Vandetanib ist kein Substrat des *Multidrug Resistance Protein 2* (MRP2), des P-Glykoproteins (P-gp) oder des *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP).

#### *Arzneimittel, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern*

Es wurde gezeigt, dass Vandetanib das QTc-Intervall im EKG verlängert; gelegentlich wurde von Torsade de pointes berichtet. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Vandetanib und

Arzneimitteln, die ebenfalls bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern und/oder Torsade de pointes induzieren entweder kontraindiziert oder wird nicht empfohlen, abhängig von existierenden alternativen Therapien.

- Kontraindizierte Kombinationen: Cisaprid, Erythromycin intravenös (i.v.), Toremifen, Mizolastin, Moxifloxacin, arsenhaltige Arzneistoffe, Antiarrhythmika der Klasse IA und III
- Kombinationen, die nicht empfohlen werden: Methadon, Haloperidol, Amisulprid, Chlorpromazin, Sulpirid, Zuclopenthixol, Halofantrin, Pentamidin und Lumefantrin.

Wenn es keine angemessene Alternativbehandlung gibt, können nicht empfohlene Kombinationen mit Vandetanib bei zusätzlicher Überwachung des QTc-Intervalls, Bestimmung der Elektrolyte und weiterer Kontrolle bei Beginn oder Verschlimmerung einer Diarrhö eingesetzt werden.

Die Ergebnisse einer pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudie wiesen darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung mit Ondansetron bei gesunden Probanden wenig Einfluss auf die Pharmakokinetik von Vandetanib zu haben schien, aber einen kleinen additiven Effekt auf die Verlängerung des QTc-Intervalls von ca. 10 ms hatte. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron und Vandetanib nicht empfohlen. Wenn Ondansetron und Vandetanib gleichzeitig gegeben werden, sind eine engmaschigere Kontrolle der Serumelektrolyte und des EKGs und eine konsequente Behandlung jeglicher Auffälligkeiten erforderlich.

### Vitamin-K-Antagonisten

Die Anwendung von Antikoagulanzen ist bei Krebspatienten wegen ihres erhöhten Thromboserisikos häufig. Wenn entschieden wird, dass der Patient mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden soll, wird aufgrund der hohen intraindividuellen Variabilität des Ansprechens auf die Antikoagulation und die Möglichkeit einer Wechselwirkung zwischen Vitamin-K-Antagonisten und der Chemotherapie eine häufigere Überprüfung des INR (*International Normalised Ratio*) empfohlen.

### Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### *Frauen im gebärfähigen Alter*

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und mindestens vier Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

#### *Schwangerschaft*

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Vandetanib bei Schwangeren vor. Wie aufgrund der pharmakologischen Wirkung zu erwarten, zeigte Vandetanib bei Ratten signifikante Wirkungen auf alle Stadien der weiblichen Reproduktion.

Wenn Vandetanib während der Schwangerschaft angewendet oder wenn die Patientin schwanger wird, während sie Vandetanib erhält, sollte sie über das Risiko für fetale Anomalien oder eine Fehlgeburt aufgeklärt werden. Die Behandlung der Schwangeren sollte nur dann fortgeführt werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das Risiko für den Fötus überwiegt.

### *Stillzeit*

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Vandetanib bei stillenden Frauen vor. Vandetanib und/oder seine Metaboliten gehen bei Ratten in die Muttermilch über und finden sich im Plasma der Jungen nach Gabe an säugende Ratten wieder.

Das Stillen ist während der Behandlung mit Vandetanib kontraindiziert.

### *Fertilität*

Vandetanib hatte keine Wirkung auf die Fertilität männlicher Ratten, beeinträchtigte aber die Fertilität weiblicher Ratten.

### Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Studien zu den Auswirkungen von Vandetanib auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht durchgeführt. Es ist jedoch über Erschöpfung und verschwommenes Sehen berichtet worden. Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, müssen beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

### Nebenwirkungen

#### *Gesamtübersicht der Nebenwirkungen*

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Diarrhö, Hautausschlag, Übelkeit, Hypertonie und Kopfschmerzen.

#### *Nebenwirkungen während klinischer Studien*

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien festgestellt, die mit Patienten durchgeführt wurden, die Vandetanib als Therapie gegen MTC erhielten. Ihre Häufigkeit wird in Tabelle 3-13, Nebenwirkungen gemäß des *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS-III), aufgelistet gemäß MedDRA-Systemorganklassen (SOC) und auf dem *preferred term level* und dann nach Häufigkeitsklassifizierung, dargestellt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der vorliegenden Daten nicht abschätzbar). Dieser Abschnitt enthält nur Daten, die aus abgeschlossenen Studien stammen, für die die Patienten-Exposition bekannt ist.

Tabelle 3-14: Nebenwirkungen und Systemorganklasse

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Nasopharyngitis, Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen	Pneumonie, Sepsis, Influenza, Zystitis, Sinusitis, Laryngitis, Folliculitis, Furunkel, Pilzinfektion, Pyelonephritis	Appendizitis, Staphylokokken-Infektion, Divertikulitis, Zellulitis, Abszess der Abdominalwand
<i>Endokrine Erkrankungen</i>		Hypothyreose	
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Appetitabnahme, Hypokalzämie	Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Dehydratation, Hyponatriämie	Malnutrition
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Insomnia, Depression	Angst	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysästhesie, Schwindel	Tremor, Lethargie, Bewusstseinsverlust, Gleichgewichtsstörungen, Dysgeusie	Konvulsion, Klonus, Gehirnodeme
<i>Augenerkrankungen</i>	Verschwommenes Sehen, Strukturveränderung der Hornhaut (einschließlich Ablagerungen auf der Hornhaut und Hornhauttrübungen)	Sehstörung, Halos, Photopsie, Glaukome, Konjunktivitis, Augentrockenheit, Keratopathie	Katarakt, Akkomodationsstörungen
<i>Herzerkrankungen</i>	Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG (*) (**)		Herzinsuffizienz, akutes Herzversagen, Frequenz- und Rhythmusstörungen,

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>
			Reizleitungsstörungen, ventrikuläre Arrhythmien und Herzstillstand
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Hypertonie	Hypertensive Krisen, ischämische zerebrovaskuläre Störungen	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Epistaxis, Hämoptyse, Pneumonitis	Respiratorisches Versagen, Aspirationspneumonie
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Abdominalschmerz, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie	Colitis, Mundtrockenheit, Stomatitis, Dysphagie, Obstipation, Gastritis, gastrointestinale Hämorrhagie	Pankreatitis, Peritonitis, Ileus, intestinale Perforation, fäkale Inkontinenz
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		Cholelithiasis	
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Reaktion aufgrund von Lichtempfindlichkeit, Ausschlag und andere Hautreaktionen (darunter Akne, trockene Haut, Dermatitis, Pruritus), Nagelerkrankungen	Palmar-plantares Erythrodisästhesie-Syndrom, Alopezie	Bullöse Dermatitis
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Proteinurie, Nephrolithiasis	Dysurie, Hämaturie, Nierenversagen, Pollakisurie, Harndrang	Chromaturie, Anurie

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Asthenie, Erschöpfung, Schmerzen, Ödeme	Pyrexie	beeinträchtigte Wundheilung
<i>Untersuchungen</i>	QTc-Intervall im EKG verlängert	Anstieg von Serum ALT und AST, Gewichtsverlust, Blutkreatinin erhöht	Anstieg des Hämoglobins, Anstieg der Serum-Amylase

\* 13,4% der Vandetanib-Patienten hatten eine QTc-Zeit (nach Bazett) von  $\geq 500$  ms verglichen mit 1,0% Placebo-Patienten. Die QTcF-Verlängerung war  $>20$  ms bei über 91 % der Patienten,  $>60$  ms bei 35%,  $>100$  ms bei 1,7%. Bei acht Prozent der Patienten wurde die Dosierung aufgrund einer QTc-Verlängerung reduziert.

\*\* Einschließlich zwei Todesfälle bei Patienten mit einer QTc-Zeit  $>550$  ms (ein Fall aufgrund von Sepsis und ein Fall aufgrund von Herzversagen).

Ereignisse wie Torsade de pointes, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, interstitielle Lungenerkrankung (manchmal mit tödlichem Ausgang) und PRES (RPLS) traten bei Patienten unter Behandlung mit Vandetanib als Monotherapie auf. Es ist zu erwarten, dass diese Nebenwirkungen bei Patienten, die Vandetanib gegen MTC erhalten, gelegentlich vorkommen.

Okulare Ereignisse wie verschwommenes Sehen kommen bei Patienten, die Vandetanib gegen MTC erhalten, häufig vor. Vorsorgliche Spaltlampenuntersuchungen zeigten Hornhauttrübungen (Vortex-Keratopathien) bei behandelten Patienten; es sind jedoch keine regelmäßigen Spaltlampenuntersuchungen bei Patienten, die Vandetanib erhalten, notwendig.

Nach unterschiedlicher Expositionsdauer waren die mittleren Hämoglobinspiegel bei Patienten, die mit Vandetanib behandelt wurden, um 0,5-1,5 g/dl verglichen mit dem Ausgangswert erhöht.

### Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung mit Vandetanib und mögliche Symptome einer Überdosierung sind nicht bekannt. In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden und Patienten wurde eine Zunahme der Häufigkeit und des Schweregrads einiger Nebenwirkungen, wie Hautausschlag, Diarrhö und Hypertonie bei Mehrfachdosierung von 300 mg und darüber beobachtet. Weiterhin sollte die Möglichkeit der QTc-Verlängerung und Torsade des Pointes in Betracht gezogen werden.

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Überdosierung sollten symptomatisch behandelt werden; insbesondere sollte eine schwere Diarrhö entsprechend behandelt werden. Im Fall einer Überdosierung müssen weitere Dosen ausgesetzt werden, und es müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden, um sicherzustellen, dass kein unerwünschtes

Ereignis aufgetreten ist. Das heißt, innerhalb von 24 Stunden muss ein EKG durchgeführt werden, um auf eine QTc-Verlängerung zu untersuchen. Nebenwirkungen, die mit einer Überdosierung im Zusammenhang stehen, können aufgrund der langen Halbwertszeit von Vandetanib länger andauern.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Mitgliedsstaaten haben sicherzustellen, dass alle unten beschriebenen Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels umgesetzt werden (1):

Bevor das Arzneimittel in einem Mitgliedsland in den Verkehr gebracht wird, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Zustimmung der zuständigen Behörden in den Mitgliedsstaaten zu den Inhalten und dem Format der Schulungsmaterialien einholen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass zum Zeitpunkt der Markteinführung und danach allen Ärzten, die erwartungsgemäß Vandetanib anwenden und/oder verschreiben, Schulungsmaterial zur Verfügung gestellt wird.

Das Schulungsmaterial soll folgendes enthalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (aus der Fachinformation) und Packungsbeilage
- Schulungsmaterial für Ärzte (2)
- Patientenpass (Wortlaut wie mit dem CHMP vereinbart)(3)

Das Schulungsmaterial für Ärzte soll folgende Kernbotschaften enthalten:

- Vandetanib verlängert das QTc-Intervall und kann Torsade de pointes und plötzlichen Herztod auslösen

- Vandetanib darf nicht bei Patienten angewendet werden:
  - deren QTc-Intervall im EKG größer als 480 ms ist
  - die ein kongenitales Long-QTc-Syndrom haben
  - die Torsade de pointes in der Vergangenheit hatten, sofern nicht alle Risikofaktoren, die zu den Torsade de pointes beigetragen haben, korrigiert wurden
- Die Notwendigkeit von EKG, Messungen des Kalium-, Kalzium- und Magnesiumspiegels sowie des thyroid-stimulierenden Hormons (TSH) sowie die Häufigkeit und Anlässe zu denen diese vorgenommen werden sollen.
- Patienten, deren korrigiertes QTc-Intervall im EKG sich einmalig auf mindestens 500 ms erhöht, sollten Vandetanib absetzen. Die Gabe kann mit reduzierter Dosierung wieder aufgenommen werden, nachdem das QTc-Intervall im EKG nachweislich wieder den gleichen Status wie vor der Behandlung erreicht hat und der Elektrolythaushalt ausgeglichen worden ist.
- Wenn das QTc-Intervall erheblich ansteigt, aber unter 500 ms bleibt, sollte ein Kardiologe zu Rate gezogen werden.
- Angaben zu Arzneimitteln, bei denen die gleichzeitige Gabe von Vandetanib kontraindiziert ist oder nicht empfohlen wird.
- Dass Vandetanib ein posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) auslösen könnte, welches auch als reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS) bekannt ist
- PRES sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Verwirrtheit oder eine Veränderung der mentalen Funktion auftreten. Ein MRT des Gehirns sollte bei jedem Patienten mit Krampfanfällen, Konfusion oder veränderter mentaler Funktion durchgeführt werden.
- Den Beratungsbedarf für Patienten über die Risiken der QTc-Intervall-Verlängerung und PRES sowie die zu beachtenden Symptome und Anzeichen und die entsprechenden Maßnahmen
- Die Bedeutung und Benutzung des Patientenpasses

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.



### 3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für die üblichen Maßnahmen zur Risikominderung sind die Vorteile und Risiken, die mit der Anwendung von Vandetanib einhergehen, in der Fachinformation (4) beschrieben.

Folgende Maßnahmen werden zur Risikominderung ergriffen:

- In der Fachinformation werden die Vorteile und Risiken der Anwendung von Vandetanib dargestellt. Sie bietet für Vandetanib klinisch relevante Informationen über Indikation, Wirkung, Dosierung und im Zusammenhang stehende Unerwünschte Ereignisse. Sie gibt zudem Anweisungen für den fachgerechten Einsatz von Vandetanib durch die Beschreibung der Patientenüberwachung während der Behandlung, Kontraindikationen, Warnhinweise und Sicherheitsmaßnahmen sowie Dosisbeschränkungen für bestimmte Populationen und Wechselwirkungen, um das Risiko für das Auftreten von Unerwünschten Ereignissen zu verringern.
- In Übereinkunft mit den lokalen Behörden wird für Patienten eine Packungsbeilage mit Informationen für den Anwender beigelegt.
- Alle Ärzte, die Vandetanib verordnen, müssen mit der Ärztinformation und den Behandlungsrichtlinien vertraut sein. Ein verordnender Arzt ist verpflichtet, die Risiken einer Therapie mit Vandetanib mit dem Patienten zu diskutieren. Der Patient erhält bei jeder Verordnung den Patientenpass.
- AstraZeneca empfiehlt Ärzten und Patienten, zusätzliches Lehrmaterial zu PRES und QTc-Verlängerung/Torsades de pointes zu Rate zu ziehen.
- AstraZeneca informiert Patienten, Ärzte und Pflegekräfte sowie Außendienstmitarbeiter über bestehende und neue Anweisungen, um sicherzustellen, dass das Produkt gemäß den Angaben der Fachinformation verschrieben wird. Zusätzlich zu den Instruktionen, die die Fachinformation den Ärzten und Pflegekräften für die richtige Anwendung von Vandetanib bietet, beabsichtigt AstraZeneca fortlaufend umfassend und zeitnah über Neuigkeiten, auch bezüglich bestehender und neuer Angaben in der Fachinformation, zu informieren.
- Die Außendienstmitarbeiter von AstraZeneca sind hinsichtlich Kenntnis und inhaltlichem Verständnis der Angaben aus der Fachinformation auf einem hohen Ausbildungsstand. AstraZeneca verpflichtet sich, die fortlaufende Weiterbildung

seiner Außendienstmitarbeiter zu gewährleisten, um sicherzustellen, dass diese den bestimmungsgemäßen Einsatz von Vandetanib verstehen und entsprechend weitervermitteln können.

Tabelle 3-15: Zusammenfassung der geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	<b>Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine und ergänzende)</b>	<b>Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken (Routine und ergänzende)</b>
Verminderter Appetit Zerebrovaskuläre Ereignisse Cholelithiasis	Für alle Risiken aus dieser Gruppe: Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	In der SmPC wird darauf hingewiesen, dass eine Verminderung des Appetits sehr häufig und zerebrovaskuläre Ereignisse sowie Cholelithiasis häufig auftreten.
Diarrhö	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	In der SmPC wird angegeben, dass Diarrhö sowohl ein Symptom der Grunderkrankung als auch eine Nebenwirkung von Vandetanib ist. Es werden Hinweise auf zusätzliches EKG-Monitoring des QTc-Intervalls, der Elektrolyte und der darüber hinaus erforderlichen Überwachung gegeben, sobald Diarrhö neu auftritt oder sich verschlechtert. Empfehlungen für die Behandlung von Diarrhö und Maßnahmen im Falle von schwerer Diarrhö (CTCAE Grad 3-4) werden ebenfalls gegeben. Diarrhö tritt sehr oft auf.
Dysphagie	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	In der SmPC wird angegeben, dass Dysphagie häufig auftritt.
Herzinsuffizienz	Zusätzlich zu routinemäßigen Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung werden die	Die SmPC sagt aus, dass bei Patienten unter Behandlung mit Vandetanib Herzinsuffizienz beobachtet worden sind. Eine vorübergehende oder

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	<b>Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine und ergänzende)</b>	<b>Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken (Routine und ergänzende)</b>
	Ärzte kontaktiert und ein verstärktes <i>Follow-up</i> mit zielgerichteten <i>Follow-up</i> Fragebögen für Ärzte eingerichtet	permanente Unterbrechung der Behandlung kann bei Patienten mit Herzinsuffizienz notwendig sein. Es ist möglich, dass die Herzinsuffizienz bei Absetzen der Behandlung nicht reversibel ist; einige Fälle waren tödlich.  Herzinsuffizienz tritt selten auf.
Hypertonus	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	In der SmPC wird angegeben, dass Hypertonus und hypertone Krisen bei Patienten unter Behandlung mit Vandetanib beobachtet worden sind. Es werden Informationen gegeben zur Überwachung und Kontrolle des Hypertonus sowie zu Maßnahmen, die bei hohem Blutdruck ergriffen werden sollten, der nicht mit medizinischen Interventionen kontrolliert werden kann.  Hypertonus tritt sehr oft auf.
Hypokalzämie	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	In der SmPC wird angegeben, dass der Kalziumspiegel im Serum im Normbereich gehalten werden sollte, um das Risiko einer QTc-Verlängerung im EKG zu verringern.  Hypokalzämie tritt sehr oft auf.
Infektionen	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	In der SmPC werden folgende Infektionen aufgeführt:  Sehr häufig: Nasopharyngitis, Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege und Harnwegsinfektionen

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	<b>Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine und ergänzende)</b>	<b>Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken (Routine und ergänzende)</b>
		<p>Häufig: Pneumonie, Sepsis, Influenza, Cystitis, Sinusitis, Laryngitis, Follikulitis, Furunkel, Pilzinfektionen, Pyelonephritis.</p> <p>Selten: Appendizitis, Staphylokokken-Infektion, Divertikulitis, Cellulitis, Abszess der Bauchwand</p>
Interstitielle Lungenerkrankung	Zusätzlich zu routinemäßigen Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung werden die Ärzte kontaktiert und ein verstärktes <i>Follow-up</i> mit zielgerichteten <i>Follow-up</i> Fragebögen eingerichtet	In der SmPC wird angegeben, dass Interstitielle Lungenerkrankung bei Patienten beobachtet wurde, die mit Vandetanib Monotherapie behandelt wurden. Es wird angenommen, dass diese unerwünschte Reaktion bei Patienten, die mit Vandetanib gegen MTC behandelt werden, selten auftritt. Es wird darauf hingewiesen, dass Pneumonitis häufig auftritt.
Intestinale Perforation und/oder Obstruktion	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	In der SmPC wird angegeben, dass eine intestinale Perforation und Ileus selten ist.
Pankreatitis	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	In der SmPC wird angegeben, dass Pankreatitis selten auftritt.
Phototoxizität	Zusätzlich zu routinemäßigen Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung werden die	In der SmPC werden Informationen gegeben, welche Vorsichtsmaßnahmen bei Sonnenexposition zu ergreifen sind.

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	<b>Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine und ergänzende)</b>	<b>Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken (Routine und ergänzende)</b>
	Ärzte kontaktiert und ein verstärktes <i>Follow-up</i> mit zielgerichteten <i>Follow-up</i> Fragebögen eingerichtet	Phototoxizität tritt sehr häufig auf.
Pneumonie	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	In der SmPC wird angegeben, dass Pneumonie häufig auftritt.
Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	<p>Zusätzlich zu routinemäßigen Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung werden die Ärzte kontaktiert und ein verstärktes <i>Follow-up</i> mit zielgerichteten <i>Follow-up</i> Fragebögen eingerichtet.</p> <p>Einsatz von Schulungsmaterial für Ärzte und Patienten sowie Durchführung von jährlichen Befragungen bei Verschreibern von Vandetanib, um die Wirksamkeit des Schulungsmaterials zu beurteilen.</p>	<p>Die SmPC enthält folgende Informationen: PRES ist ein Syndrom, das durch ein subcorticales vasogenes Ödem hervorgerufen wird und durch ein MRT des Gehirns diagnostiziert werden kann. Es wurde gelegentlich bei einer Behandlung mit Vandetanib in Kombination mit Chemotherapie beobachtet. PRES trat auch bei Patienten auf, die ausschließlich mit Vandetanib Monotherapie behandelt wurden. Dieses Syndrom sollte bei jedem Patienten berücksichtigt werden, der sich mit Krampfanfällen, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Verwirrtheit oder einer veränderten mentalen Funktion vorstellt. Ein MRT des Gehirns sollte bei allen Patienten durchgeführt werden, die Krampfanfälle, Verwirrtheit oder eine veränderte mentale Funktion zeigen.</p> <p>PRES ist bei Patienten aufgetreten, die mit Vandetanib Monotherapie behandelt worden</p>

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	<b>Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine und ergänzende)</b>	<b>Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken (Routine und ergänzende)</b>
		<p>sind. Es ist zu erwarten, dass diese Nebenwirkung bei Patienten, die Vandetanib gegen MTC erhalten, selten auftritt.</p> <p>Zur Verringerung des Risikos werden Maßnahmen (Schulungsmaterial) zur Steigerung der Aufmerksamkeit der Verordner bezüglich PRES und der Notwendigkeit eines MRTs bei Symptomen, die auf PRES hindeuten, ergriffen.</p> <p>Damit Patienten die Symptome von PRES erkennen können, werden Hinweiskarten ausgegeben. Alle potentiellen Verordner erhalten vor und nach der Markteinführung ausreichend Hinweiskarten, um diese bei jeder Verordnung an ihre Patienten auszugeben.</p>
QT-Verlängerung / Torsade-Tachykardie	<p>Zusätzlich zu routinemäßigen Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung werden die Ärzte kontaktiert und ein verstärktes <i>Follow-up</i> mit zielgerichteten <i>Follow-up</i> Fragebögen eingerichtet.</p> <p>Außerdem Einsatz von Schulungsmaterial für Ärzte und Patienten sowie die Durchführung von jährlichen Befragungen bei Verschreibern von Vandetanib, um die Wirksamkeit des Schulungsmaterials zu</p>	<p>In der SmPC wird angegeben: Vandetanib in einer Dosierung von 300 mg verursacht eine beträchtliche und Dosis-abhängige Verlängerung des QTc-Intervalls (Mittelwert 28 msec, Median 35 msec).</p> <p>Torsade-Tachykardie und ventrikuläre Tachykardie wurden selten berichtet für Patienten, die täglich 300 mg Vandetanib erhielten. Das Risiko einer Torsade-Tachykardie kann bei Patienten mit einem Ungleichgewicht der Elektrolyte erhöht sein.</p>

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	<b>Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine und ergänzende)</b>	<b>Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken (Routine und ergänzende)</b>
	beurteilen.	<p>Es werden weitere Details zum Auftreten und den Eigenschaften der beobachteten QTc-Verlängerung unter Vandetanib genannt und Vorsichtsmaßnahmen für den Gebrauch von Vandetanib aufgeführt.</p> <p>Es ist nachgewiesen worden, dass Vandetanib das QTc-Intervall im EKG verlängert. Torsade-Tachykardie wurde selten berichtet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Vandetanib mit Präparaten, die bekanntermaßen ebenfalls das QTc-Intervall verlängern und/oder Torsade-Tachykardien hervorrufen, kontraindiziert oder – in Abhängigkeit von möglichen alternativen Therapien - nicht zu empfehlen.</p> <p>Die Verlängerung des QTc-Intervalls tritt sehr häufig auf.</p> <p>Zur Verringerung des Risikos werden Maßnahmen (Schulungsmaterial) zur Steigerung der Aufmerksamkeit der Verordner bezüglich der Verlängerung des QTc-Intervalls und von Torsade-Tachykardien ergriffen. Damit Patienten die Symptome einer Verlängerung des QTc-Intervalls und von Torsade-Tachykardien erkennen können, werden Hinweiskarten ausgegeben. Alle potentiellen Verordner erhalten vor und nach der Markteinführung</p>

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	<b>Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine und ergänzende)</b>	<b>Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken (Routine und ergänzende)</b>
		ausreichend Hinweiskarten, um diese bei jeder Verordnung an ihre Patienten auszugeben.
Nierentoxizität	Zusätzlich zu routinemäßigen Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung werden die Ärzte kontaktiert und ein verstärktes <i>Follow-up</i> mit zielgerichteten <i>Follow-up</i> Fragebögen eingerichtet.	In der SmPC wird angegeben, dass Proteinurie und Nephrolithiasis sehr häufig auftreten; Dysurie, Hämaturie, Niereninsuffizienz, Pollakisurie und Harndrang sind häufig; Chromaturie und Anurie sind selten.
Toxische epidermale Nekrolyse, toxischer Hautausschlag, exfoliative Dermatitis und andere Hautreaktionen	Zusätzlich zu routinemäßigen Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung werden die Ärzte kontaktiert und ein verstärktes <i>Follow-up</i> mit zielgerichteten <i>Follow-up</i> Fragebögen eingerichtet.	Die SmPC gibt Informationen über die Behandlung von leichten, mittleren und schweren Hautreaktionen und Maßnahmen, die bei Sonnenexposition angewandt werden sollten.  Die Häufigkeit wird angegeben wie folgt:  Sehr häufig: Photosensitivität, Ausschlag und andere Hautreaktionen (einschließlich Akne, trockene Haut, Dermatitis, Pruritus), Störungen der Nägel  Häufig: Palmar-plantares Erythrodsaesthesie-Syndrom und Alopezie  Selten: Blasendermatitis
Gewichtsverlust	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	In der SmPC wird angegeben, dass Gewichtsverlust häufig auftritt.



<b>Wichtige potentielle Risiken</b>	<b>Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine und ergänzende)</b>	<b>Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken (Routine und ergänzende)</b>
Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung</p> <p>Weitere Studien zur Untersuchung möglicher Wechselwirkungen mit Vandetanib sind geplant für:</p> <p><b>Vandetanib mit Digoxin</b></p> <p><b>Vandetanib mit Metformin</b></p> <p><b>Vandetanib mit Omeprazol (Protonenpumpeninhibitor) oder Ranitidin (Histidin-Antagonist)</b></p> <p><b>Vandetanib mit Midazolam</b></p>	<p>Die SmPC gibt an: Die Anwendung von Vandetanib zusammen mit Substanzen, die für eine Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG bekannt sind, ist kontraindiziert oder nicht zu empfehlen.</p> <p>Der gleichzeitige Einsatz von Vandetanib und Ondansetron ist nicht zu empfehlen.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Vandetanib mit starken CYP3A4-<i>Inducern</i> (wie Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenobarbital) sollte vermieden werden.</p> <p>Zu den pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktionen wird betont:</p> <p>Wenn es keine geeignete alternative Behandlung gibt, können nicht empfohlene Kombinationen von Präparaten mit Vandetanib eingesetzt werden, wenn eine zusätzliche Überwachung des QTc-Intervalls per EKG erfolgt, die Elektrolyte kontrolliert werden und weitere Maßnahmen ergriffen werden, sobald Diarrhö einsetzt oder sich verschlechtert.</p>
Leberinsuffizienz	Zusätzlich zu routinemäßigen Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung werden die Ärzte kontaktiert und ein	Keine speziellen Maßnahmen zur Verringerung des Risikos bekannt.

<b>Wichtige potentielle Risiken</b>	<b>Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine und ergänzende)</b>	<b>Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken (Routine und ergänzende)</b>
	verstärktes Follow-up mit zielgerichteten <i>Follow-up</i> Fragebögen durchgeführt	
Reproduktionstoxizität	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung; <i>Follow-up</i> für alle Schwangerschaften, die unter Behandlung mit Vandetanib berichtet werden	Informationen zu Frauen im gebärfähigen Alter, Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität sind in der SmPC enthalten.

<b>Wichtige noch ausstehende Informationen</b>	<b>Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine und ergänzende)</b>	<b>Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken (Routine und ergänzende)</b>
Langzeitanwendung	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	Keine speziellen Maßnahmen zur Verringerung des Risikos bekannt.
Anwendung während der Schwangerschaft	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	In der SmPC wird angegeben: Wenn Vandetanib während der Schwangerschaft angewendet wird oder eine Patientin unter Vandetanib schwanger wird, sollte sie über die Möglichkeit von fetalen Abnormitäten oder ein vorzeitiges Ende der Schwangerschaft informiert werden. Die Behandlung von schwangeren Frauen sollte nur dann fortgesetzt werden, wenn die Vorteile für die Mutter das Risiko für den Fötus überwiegen. Es gibt keine Daten über den Einsatz von Vandetanib bei

<b>Wichtige noch ausstehende Informationen</b>	<b>Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine und ergänzende)</b>	<b>Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken (Routine und ergänzende)</b>
		stillenden Frauen. Vandetanib und/oder seine Metaboliten treten bei Ratten in die Milch über und konnten im Plasma der Welpen nach Verabreichung an stillende Ratten nachgewiesen werden. Stillen während der Behandlung mit Vandetanib ist kontraindiziert.
Anwendung bei älteren Patienten	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	In der SmPC ist angegeben, dass keine Anpassung der Startdosis bei älteren Patienten erforderlich ist. Es liegen nur begrenzt Daten über den Einsatz von Vandetanib bei Patienten über 75 Jahren vor.
Anwendung in nicht-kaukasischen Patientenpopulationen	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	Keine speziellen Maßnahmen zur Verringerung des Risikos bekannt.
Anwendung bei Patienten mit Herzschäden	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	Keine speziellen Maßnahmen zur Verringerung des Risikos bekannt.
Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	In der SmPC ist angegeben, dass Vandetanib für den Einsatz bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht zu empfehlen ist (Serum-Bilirubin mehr als das 1,5fache des oberen Normwertes), da nur eingeschränkte Daten über Patienten mit Leberfunktionsstörungen verfügbar sind und Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen sind. Pharmakokinetische Daten von Freiwilligen deuten darauf

<b>Wichtige noch ausstehende Informationen</b>	<b>Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine und ergänzende)</b>	<b>Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken (Routine und ergänzende)</b>
		hin, dass keine Änderung der Startdosis für Patienten mit leichter, mittlerer oder schwerer Leberfunktionsstörung erforderlich ist.
Anwendung bei Patienten mit mittleren bis schweren Nierenfunktionsstörungen	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	In der SmPC ist angegeben, dass keine Änderung der Startdosis für Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung erforderlich ist. Es liegen nur eingeschränkte Daten über den Einsatz von 300 mg bei Patienten mit mittlerer Nierenfunktionsstörung vor: die Dosis musste bei 5 von 6 Patienten auf 200 mg gesenkt werden. Die Startdosis könnte bei Patienten mit mittlerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance $\geq 30$ und $< 50$ ml/min) auf 200 mg gesenkt werden; Sicherheit und Wirksamkeit sind für 200 mg jedoch nicht nachgewiesen. Vandetanib ist für den Einsatz bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen nicht zu empfehlen (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min), da nur eingeschränkte Daten über Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen verfügbar sind und Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen sind.
Anwendung im pädiatrischen Bereich	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und	Sicherheit und Wirksamkeit für Kinder sind nicht nachgewiesen. Deshalb ist Vandetanib für den Einsatz bei pädiatrischen

<b>Wichtige noch ausstehende Informationen</b>	<b>Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine und ergänzende)</b>	<b>Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken (Routine und ergänzende)</b>
	Begutachtung Zwei pädiatrische Studien (IRUZACT0004 und IRUZACT0098) werden gerade durchgeführt.	Patienten nicht indiziert.

Die routinemäßigen Pharmakovigilanz-Maßnahmen für Vandetanib umfassen:

- Bewertung durch einen global für die Sicherheit zuständigen Arzt (*Global Safety Physician*), der die Aufgabe hat, eine umgehende Identifizierung, Begutachtung und Nachverfolgung von möglichen Schlüsselfällen für Vandetanib sicherzustellen (z.B. Berichte über unerwartete, schwerwiegende unerwünschte Reaktionen [*Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions*; SUSAR])
- Routinemäßiger Signal-Management Prozess
- Regelmäßige Meetings zur Sicherheitsüberwachung von Vandetanib
- Meetings zur Beurteilung des Sicherheitsüberwachungsprozesses
- *Periodic Safety Update Reports* (PSURs)

Zusätzlich wird zum Zeitpunkt der Markteinführung und danach allen Ärzten, die erwartungsgemäß Vandetanib anwenden und/oder verschreiben, Schulungsmaterial zur Verfügung gestellt (2) (siehe Abschnitt 3.4.2).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere*

*bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Zulassung von Vandetanib erfolgte unter „Besonderen Bedingungen“ gemäß Artikel 14 (7) der Verordnung (EC) Nr. 726/2004 (5). Infolge dessen wurden AstraZeneca (als Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen) durch die EMA folgende Maßnahmen auferlegt (6), die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation und dem RMP spezifizierten Anforderungen hinausgehen (4, 7):

Tabelle 3-16: Auflagen für das Inverkehrbringen von Vandetanib aufgrund der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ gemäß Artikel 14(7) der Verordnung (EC) Nr. 726/2004

Beschreibung	Fällig am
<p>Eine offene Studie, die auf einem mit der EMA abgestimmten und genehmigten Protokoll basiert, in der RET-negative und RET-positive Patienten verglichen werden, die ein sporadisches medulläres Schilddrüsenkarzinom haben und mit Vandetanib behandelt werden. Es ist geplant, dass die Studie ungefähr 60% der Patienten umfassen wird, die innerhalb der EU mit Vandetanib behandelt werden.</p> <p>Einschlusskriterien: Die auf der Indikation der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels basierenden Kriterien sind erfüllt. Weiterhin dürfen RET-mutations-negative Patienten, die aufgrund des RET-Status oder aufgrund einer Kontraindikation kein Vandetanib erhalten, eingeschlossen und nachverfolgt werden.</p> <p>Ausschlusskriterien: Begrenzt auf Kontraindikationen, die im Abschnitt 4.3 der SmPC aufgelistet sind.</p> <p>Daten, die mit der Studie erhoben werden sollen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgeschichte und körperliche Untersuchung</li> <li>• RET-Mutationsstatus</li> <li>• Patienten, bei denen für die Aufnahme keine Gewebebiopsie zwecks Feststellung des RET-Status nötig ist</li> </ul> <p>RET-Mutationsstatus:</p> <p>Für die Aufnahme der Patienten ist eine frische Gewebebiopsie zwecks Feststellung des RET-Status nicht erforderlich. Der Prüfer sollte jedoch dringend aufgefordert werden, eine zeitnahe Probe zu entnehmen, um so oft wie möglich den RET-Status zu bestimmen, auch bei Patienten, die zuvor in einem früheren Stadium ihrer Erkrankung getestet worden sind. Die Bestimmung des RET-Status sollte vorzugsweise direkt vor Behandlungsbeginn erfolgen. Gewebetyp, der für den Assay benutzt wird, Datum der Gewebebiopsie, Assay-Typ und die Definition, die für RET-mutations-positiv und –negativ angewendet wird, werden gesammelt. RET-mutations-negative Patienten, die aufgrund des RET-Status oder aufgrund</p>	<p>Dezember 2015</p>

<p>einer Kontraindikation kein Vandetanib erhalten, dürfen eingeschlossen und nachverfolgt werden.</p> <p>Der RET-Mutationsstatus sollte gemäß einer vordefinierten Mutationsanalyse bewertet werden, wobei Test-Typ und zu analysierende Exons im Protokoll vordefiniert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheitsbewertungen bei jedem Besuch, einschließlich Informationen über QT-Verlängerung</li> <li>• Objektives Tumor-Ansprechen / Dauer des Ansprechens / Progression</li> <li>• Bewertet in Übereinstimmung mit der normalen medizinischen Praxis der Studienärzte</li> </ul> <p>Innerhalb eines Zentrums werden die Patienten im Hinblick auf Wirksamkeit konsistent bewertet, unabhängig von ihrem RET-Status zu vordefinierten Zeitpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methode, die für die Bewertung angewendet wird (z. B. CT, MRT) Krankheitsstatus bei jedem Besuch, bei dem die Wirksamkeit geprüft wird: Objektives Ansprechen, stabile Erkrankung oder progressive Erkrankung</li> <li>• Die finale Auswertung wird durchgeführt, wenn mindestens 40 Patienten mit RET-Mutation und 40 Patienten ohne Evidenz einer RET-Mutation identifiziert und in die Studie eingeschlossen wurden und Vandetanib über 14 Monate erhielten. Die Gesamtdauer der Studie wird voraussichtlich 38 Monate betragen.</li> </ul> <p>Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Studie wird über 2 Jahre laufen und die Daten werden zu im Voraus festgelegten Zeiten erhoben und analysiert (z. B. nach 12 Monaten und 24 Monaten)</li> <li>• Objektive Ansprechrates, Progressionsstatus und DCR in der Gesamtpopulation, RET-mutations-negative und RET-mutations-positive Patienten</li> <li>• Sicherheitsanalysen in der Gesamtpopulation, für RET-mutations-negative und RET-mutations-positive Patienten</li> </ul>	
--	--

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen auf dem *European Public Assessment Report (EPAR)* (6), dem *EU Risk Management Plan (RMP)* (7), der Fachinformation zu Vandetanib (4) und Anhang IV zum EPAR (1).

Zitierte EU-Verordnungen und Direktiven wurden vom EUR-Lex Server (<http://eur-lex.europa.eu/>) bezogen.

### 3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

- (1) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report Caprelsa - Anhang IV: Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umgesetzt werden müssen. London: European Medicines Agency, 2012.
- (2) AstraZeneca GmbH. Wichtige Informationen für medizinische Fachkräfte über die ernstesten Risiken im Zusammenhang mit CAPRELSA®-Tabletten. 2011.
- (3) AstraZeneca GmbH. Patientenpass: CAPRELSA® (Vandetanib). 2011.
- (4) AstraZeneca GmbH. Fach- und Gebrauchsinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Caprelsa® 100 mg/300 mg Filmtabletten. 2012.
- (5) VERORDNUNG (EG) Nr. 726/2004 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur, 2004.
- (6) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report Caprelsa. London: European Medicines Agency, 2011.
- (7) AstraZeneca GmbH. European Union Risk Management Plan for Caprelsa (Vandetanib). 7. Auflage 2011.