

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vandetanib (Caprelsa®)

Genzyme GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 11.01.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	12
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-16: Dosierungs-Nomogramm für Kinder und Jugendliche mit MTC.....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alaninaminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Asparataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CEA	Carcinoembryonic Antigen (carcinoembryonalen Antigens)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Toxizitätskriterien)
CTN	Calcitonin
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KOF	Körperoberfläche
MRT	Magnetresonanztomographie
aMTC	advanced Medullary Thyroid Carcinoma (Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung)
MTC	Medullary Thyroid Carcinoma (medulläres Schilddrüsenkarzinom)
ORR	Objective Response Rate (objective Ansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PIP	Paediatric investigation plan (pädiatrisches Prüfkonzept)
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
RET	REarranged During Transfection
SGOT	Serum-Glutamatoxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TSH	Thyreotropin (Thyroid Stimulating Hormone)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UE	Unerwünschtes Ereignis
ULRR	Upper Limit of Reference Range (obere Grenze des Referenzbereichs)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor
VerfO	Verfahrensordnung

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Genzyme GmbH
Anschrift:	Siemensstraße 5b 63263 Neu-Isenburg

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

Name:	Frau Dr. Stephanie Rosenfeld
Position:	Evidence Based Medicine/ HEOR
Adresse:	Potsdamer Straße 8 10785 Berlin
Telefon:	+49 (0)30 25752289
Fax:	+49 (0)30 25752673
E-Mail:	Stephanie.Rosenfeld@sanofi.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Genzyme Europe B.V.
Anschrift:	Gooimeer 10 NL-1411 DD Naarden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Vandetanib wurde im Rahmen einer größeren Änderung des Anwendungsgebiets aufgrund des obligatorischen pädiatrischen Prüfplans (PIP) gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 am 16.12.2016 durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) zugelassen.

Die Nutzenbewertung von Vandetanib erfolgt anhand eines sogenannten Evidenztransfers. Gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das *Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development* der EMA kann aufgrund der limitierenden Umstände, wie z. B. geringe Patientenzahl und Seltenheit der Erkrankung und auch, um Kinder vor unnötigen Studien zu schützen, die vorhandene Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendlichen übertragen werden. Für diesen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit (*similarity*) zwischen Erwachsenen und Kindern vorausgesetzt

Das Konzept der Vergleichbarkeit (*similarity*) basiert auf folgenden Kriterien und bildet den Rahmen für einen möglichen Evidenztransfer:

- 1) Der Wirkmechanismus muss bei Kindern und Erwachsenen identisch sein
- 2) Das Erkrankungsbild bei Kindern darf sich nicht von dem der Erwachsenen unterscheiden
- 3) Die Wirksamkeit und Sicherheit muss von Erwachsenen auf Kinder übertragbar sein

Kriterium 1 des Evidenztransfers

In diesem Abschnitt wird gezeigt, dass Vandetanib bei Kindern und Jugendlichen über den gleichen Wirkmechanismus wie bei Erwachsenen verfügt und die Voraussetzung für Kriterium 1 des Evidenztransfers erfüllt.

Pharmakodynamik von Vandetanib

Vandetanib ist ein oral anwendbarer, selektiver und hochpotenter Multikinase-Inhibitor. Eine inhibitorische Wirkung ist insbesondere für die vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (VEGFR), den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) sowie die *RET*-Rezeptortyrosinkinase (RET) nachgewiesen. Der genaue Wirkmechanismus von Vandetanib beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC ist noch nicht vollständig charakterisiert.

Allerdings lässt sich aus den vorliegenden Daten sowohl eine direkte also auch indirekte Wirkung von Vandetanib *in vivo* auf den Tumor annehmen. Durch die Hemmung von EGFR, VEGFR und RET entfällt ein starker Stimulus für das Zellwachstum und die Tumorprogression des MTC. Die Hemmung von EGFR und VEGFR sorgt zudem für eine Hemmung der Angiogenese und des Tumorwachstums.

Die Wirkung von Vandetanib wird über Kinase-Inhibitoren vermittelt, also über Strukturen, die sich im Reifungsprozess des menschlichen Organismus nicht maßgeblich verändern. Eine Übertragbarkeit der pharmakodynamischen Effekte von Erwachsenen auf die pädiatrische Population ist damit plausibel.

Pharmakokinetik von Vandetanib

Nach oraler Gabe von Vandetanib erfolgt eine langsame Resorption und es treten maximale Plasmakonzentrationen typischerweise durchschnittlich 6 Stunden nach der Einnahme auf, mit einer Streubreite von 4-10 Stunden. Nach Mehrfachgabe akkumuliert Vandetanib auf ungefähr das 8-fache, wobei der *steady state* ungefähr ab 2 Monaten erreicht ist.

Pharmakokinetische Analysen waren Schwerpunkt der pädiatrischen Studie (IRUSZACT0098). Die pharmakokinetischen Parameter von Vandetanib bei Kindern und Jugendlichen mit MTC ähnelten denen bei Erwachsenen. Die physiologisch basierte pharmakokinetische Modellierung prognostiziert, dass diese pharmakokinetischen Parameter bei Kindern und Jugendlichen erhalten bleiben, allerdings ist eine Anpassung an die Körperoberfläche (KOF) des Kindes notwendig. Bei Kindern und Jugendlichen führt eine Dosierung von 100 mg/m²/Tag der angezeigten Dosierung (abhängig von KOF) zu einer ähnlichen Exposition wie diejenige, die bei Erwachsenen bei einer Dosierung von 300 mg täglich erreicht wird.

Fazit zum Kriterium 1

Vandetanib wirkt vorrangig als ein hochpotenter Inhibitor sowohl des Wildtyps als auch der meisten aktiven Mutanten der RET-Kinase, wodurch das Wirkprinzip vom Alter unabhängig ist. Somit ist die Vergleichbarkeit (*similarity*) des Wirkmechanismus (Pharmakodynamik und Pharmakokinetik) zwischen Erwachsenen und der pädiatrischen Population gegeben. Kriterium 1) für einen Evidenztransfer ist erfüllt.

Kriterium 2 des Evidenztransfers

Im Weiteren wird gezeigt, dass sich das Erkrankungsbild des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms (aMTC) bei Kindern und Erwachsenen nicht unterscheidet und die Voraussetzung für Kriterium 2 des Evidenztransfers erfüllt.

Das aMTC ist sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen eine lebensbedrohliche und äußerst seltene Erkrankung. Das MTC unterteilt sich in die sporadische und die erbliche hereditäre Form, die überwiegend bei Kindern und Jugendlichen auftritt, allerdings unterscheiden sie sich in ihrem Krankheitsbild kaum. Die Aggressivität des MTC ist jedoch je nach Mutation unterschiedlich ausgeprägt.

Beim hereditären MTC liegt die verursachende Mutation im RET-Protoonkogen bereits in der Keimbahnebene vor und ist damit in allen Körperzellen des Patienten nachweisbar. Es bilden sich unabhängig voneinander an verschiedenen Stellen der Schilddrüse C-Zell-Tumore. Kinder und Jugendliche sind in der Regel von einem aggressiveren Erkrankungsbild und Krankheitsverlauf betroffen, da bei der hereditären Form die ursächliche Mutation bereits von Geburt an in allen C-Zellen vorliegt und sich somit deutlich früher manifestiert als die sporadischen Formen.

Innerhalb der allesamt autosomal dominant vererbten hereditären MTC werden zumeist zwei Unterformen unterschieden, die in Assoziation mit den Multiplen Endokrinen Neoplasien (MEN) stehen. Die Multiplen Endokrinen Neoplasien umfassen eine Gruppe genetisch bedingter Syndrome, die mit pathologisch erhöhter Proliferation endokriner Organe einhergehen. Ein MTC tritt bei praktisch allen unbehandelten Patienten mit MEN2 Typ A und Typ B auf (MEN2B, etwa 5 – 10 % der MTC-Fälle bei Kindern). Das trifft insbesondere für die MEN2B, welche sich zumeist im Kindesalter (in der ersten Dekade) manifestiert und dem bei ca. 95 % der Fälle eine bestimmte Mutation (M918T) im Gen der Rezeptortyrosinkinase RET zugrunde liegt. Zwar sind Kinder aufgrund ihrer körperlichen Konstitution stärker betroffen, jedoch unterscheidet sich das Erkrankungsbild bzw. Krankheitsausprägung nicht. Somit ist das Erkrankungsbild zwischen Kindern und Erwachsenen vergleichbar.

Bei vielen Erkrankten erstreckt sich der Tumor bereits bei der Erstdiagnose über den Bereich der Schilddrüse hinaus und hat Fernmetastasen abgesiedelt. Bei etwa der Hälfte aller MTC-Patienten rezidiert die Erkrankung nach der Operation. In der Regel erliegen die Patienten mit metastasierter Erkrankung letztendlich ihrem fortgeschrittenen Tumorleiden. Das Risiko lokoregionärer und Fernmetastasen steigt mit der Tumorgöße und Tumoraggressivität. Daher

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

haben insbesondere relativ viele MEN2B-Kinder bereits bei Diagnose des MTC eine metastasierte Erkrankung.

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. Ein sich lokal am Hals ausbreitender Tumor verursacht Symptome wie Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Heiserkeit und Atemnot oder auch Hautläsionen. 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. Die Zellen des MTC sezernieren u. a. Calcitonin (CTN) und Carcinoembryonales Antigen (CEA), die für massiven Durchfälle und *Flush*-Symptomatik verantwortlich sind. Die Durchfälle können insbesondere bei Kindern schwerwiegende Ausmaße annehmen, schwer therapierbar sein und regelmäßige ärztliche Intervention erfordern.

Fazit zum Kriterium 2

Wie in diesem Abschnitt bereits beschrieben ist das aMTC sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern eine lebensbedrohliche und seltene Erkrankung. Zwar sind Kinder aufgrund ihrer körperlichen Konstitution stärker betroffen, jedoch unterscheidet sich das Erkrankungsbild bzw. Krankheitsausprägung nicht. Somit ist das Erkrankungsbild zwischen Kindern und Erwachsenen vergleichbar.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Caprelsa ist indiziert für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.</p> <p>Caprelsa ist angezeigt für [...] Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter.</p> <p>Bei Patienten, deren <i>Rearranged during Transfection</i>-(RET)-Mutationsstatus nicht bekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden (siehe wichtige Informationen in den Abschnitten 4.4 und 5.1).</p>	<p>17.02.2012</p> <p>(Am 16.12.2016 entschied die EMA über eine größere Änderung des bisherigen Anwendungsgebietes aufgrund des obligatorischen <i>Paediatric Investigation Plan</i> (PIP) gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006.)</p>	<p>A</p>
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>[...]: Auslassung der Fachinformation von Vandetanib und bedeutet „Erwachsene sowie“.</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine ^a	-
a: Es handelt sich um eine größere Änderung des bisherigen Anwendungsgebietes aufgrund des obligatorischen <i>Paediatric Investigation Plan</i> (PIP) gemäß Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter	Best Supportive Care

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur größeren Änderung des Anwendungsgebietes aufgrund des obligatorischen pädiatrischen Prüfplans (PIP) gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 fand nicht statt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird anhand der Kriterien nach § 6 Abs. 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) hergeleitet.

Eine medikamentöse Vergleichstherapie muss grundsätzlich eine Zulassung im Anwendungsgebiet haben. Der Wirkstoff Vandetanib war die erste und bis 2012 die einzige zugelassene, spezifische medikamentöse Therapieoption zur Behandlung des aMTC bei erwachsenen Patienten. Bis zur Zulassung von Vandetanib gab es keine andere zugelassene medikamentöse Therapie in dieser Indikation. Für die betroffenen Patienten standen bis dahin Therapien, die über eine symptomatische Behandlung hinausgingen, nicht zur Verfügung.

Die systemische Therapie mittels klassischer Chemotherapie ist beim metastasierten MTC aufgrund der geringen Ansprechrate nur sehr beschränkt und kurzzeitig wirksam. Daher wird sie explizit *nicht* empfohlen. Cabozantinib, welches in 2014 ebenfalls zur Behandlung des aMTC bei erwachsenen Patienten zugelassen wurde, ist nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen zugelassen.

Beim medullären Schilddrüsenkarzinom erfolgt grundsätzlich als erste therapeutische Maßnahme eine totale Thyreoidektomie mit zentraler sowie ggf. lateraler Lymphknoten-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dissektion. Eine Heilung ist beim Nachweis von mehr als 10 metastatisch befallenen zervikalen Lymphknoten oder bei Calcitoninwerten über 1000 pg/ml nicht mehr zu erwarten. Eine erneute Operation mit kurativem Ansatz stellt hingegen für die Patienten im Anwendungsgebiet, d. h. mit *nicht resektabler*¹, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, keine Option dar. Somit kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.

Fazit zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Da kein Arzneimittel und keine nicht-medikamentöse Therapie die Kriterien des § 6 Abs. 3 5. Kapitel VerfO zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem hier betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet erfüllen, kommt nur Best Supportive Care als solche infrage. Als Best Supportive Care wird bei der vorliegenden Fragestellung eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität verstanden.

¹ Dies schließt Eingriffe zur Vermeidung von Komplikationen nicht aus. Der Tumor kann jedoch in diesem Stadium auch durch ausgedehnte, aggressive chirurgische Intervention nicht mehr saniert werden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Kriterium 3 des Evidenztransfers

Die Bewertung des Zusatznutzens für Vandetanib im pädiatrischen Anwendungsgebiet erfolgt anhand des in Abschnitt 1.3 beschriebenen Evidenztransfers. In diesem Abschnitt wird gezeigt, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche übertragbar ist und die Voraussetzung für Kriterium 3 des Evidenztransfers erfüllt sind.

Zur Bewertung werden keine randomisierten Studien herangezogen, da diese gemäß den Vorgaben der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 nicht vorliegen können. Die pädiatrische Studie IRUSZACT0098 (Studie 98) stellt damit die einzige und bestverfügbare Evidenz dar. Berichtet werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 17. Juli 2011. Dargestellt werden neben den patientenrelevanten Endpunkten alle weiteren Endpunkte, auf die sich der Evidenztransfer gründet.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

In der pädiatrischen Studie 98 ist der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben (OS) als Mortalitätsendpunkt erhoben. Während der Studiendauer verstarb keines der Kinder bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts unter der Behandlung von Vandetanib.

Morbidität

Objektive Ansprechrate (ORR)

Die Studienhypothese der pädiatrischen Studie 98 ist, dass Vandetanib, wie es bei der Behandlung von Erwachsenen bereits gezeigt wurde, bei der Behandlung von Jugendlichen und Kindern mit aMTC von vergleichbarem klinischen Ausmaß und Nutzen ist. Bei Erwachsenen wurde in der Phase-II-Studie D4200C00008 eine ORR von 28 % und bei der Zulassungsstudie D4200C00058 eine ORR von 45 % gezeigt. Die pädiatrische Studie 98 wurde mit dem Ziel konzipiert, eine ORR von ≤ 10 % auszuschließen und zu zeigen, dass bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kindern und Jugendlichen ORR mit der in der erwachsenen Population beobachteten Ansprechrate von ungefähr 30 % vereinbar ist. Die Studienhypothese der pädiatrischen Studie 98 ist durch das Ansprechen von 7 der 16 Patienten, also insgesamt 43,8 %, belegt. Somit ist die ORR von Kindern und Jugendlichen mit aMTC vergleichbar zu der ORR der erwachsenen Patientenpopulation.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Insgesamt weisen nur 4 Kinder (25 %) während der Studie 98 eine Krankheitsprogression auf. Die mediane PFS-Zeit beträgt ca. 46 Monate. Obwohl das mediane PFS für Vandetanib in der Erwachsenen-Studie D4200C00058 nicht berechnet werden kann, wird ein geschätztes medianes PFS (unter Verwendung eines Weibull-Modells) von 30,5 Monate für erwachsene Patienten prognostiziert. Dies zeigt, dass das mediane PFS für Vandetanib in der pädiatrischen Studie 98 im Vergleich zur Erwachsenen-Studie ein gleichwertiges klinisches Ausmaß hat.

Veränderung der Tumorbiomarker (CEA, CTN)

Von den 15 Kindern und Jugendlichen, für die Daten vorliegen, haben 14 (93,3 %) eine Verringerung der Tumorgröße und somit Verbesserung der Erkrankung im Vergleich zu Baseline. Darüber hinaus sind die meisten Kinder (12 Patienten [75,0 %]) Responder basierend auf den CTN-Daten und die Hälfte der Patienten (8 Patienten [50,0 %]) waren Responder basierend auf den CEA-Daten. In der Gesamtschau zeigt sich, dass das Ansprechen der CTN- und CEA-Level der pädiatrischen Population vergleichbar ist zu dem Ansprechen der erwachsenen Patientenpopulation aus der Studie 58 (D4200C00058) (CTN: 66,7 %, CEA: 44,3 %).

Veränderung der tumorbedingten Diarrhö

Zwei Kinder (12,5 %) haben zu Beginn der Studie 98 bei der Registrierung eine CTN-vermittelte Diarrhö (≥ 5 wässrige Stuhlgänge pro Tag). Somit sind nur 2 Patienten (12,5 %) für das Ansprechen bzgl. ihrer Diarrhö-Daten auswertbar. Keiner der beiden Patienten hat ein vollständiges Ansprechen erreicht. Eine weitere Bewertung für diesen Endpunkt kann nicht vorgenommen werden.

Unerwünschte Ereignisse (Sicherheit)

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts erreichen die Jugendlichen und Kinder durch die Behandlung mit Vandetanib eine mediane Behandlungsdauer von 24,6 Monaten. Insgesamt kann gezeigt werden, dass eine Anfangsdosis von 100 mg/m²/Tag mit Option auf eine Dosisescalation von 150 mg/m²/Tag nach Zyklus 2 von den Kindern und Jugendlichen gut vertragen wird. Alle pädiatrischen Patienten weisen während der Studie 98 mindestens ein UE auf und für einen Patienten sind insgesamt 3 SUE dokumentiert, jedoch steht keines dieser SUE aus Sicht des behandelnden Prüfarztes im Zusammenhang mit der Vandetanib-Behandlung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die häufigsten berichteten UE während der Studie sind Diarrhö, verlängertes QTc-Intervall, Erhöhung von ALT/SGPT und Hautausschlag.

Dreizehn pädiatrische Patienten weisen UE mit CTCAE-Grad 3 oder höher auf. Die häufigsten berichteten UE mit Toxizitätsgrad umfassen Diarrhö, ALT/SGPT-Erhöhungen und AST/SGOT-Erhöhungen.

Die berichteten UE während der pädiatrischen Studie 98 sind mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Vandetanib aus der erwachsenen Population konsistent. Es sind keine klinisch signifikanten Ergebnisse in der Hämatologie, klinischen Chemie, Urinanalyse, bei Vitalfunktionen, EKGs oder körperlichen Befunden festzustellen. Basierend auf den Ergebnissen der MRTs von Kniewachstumslatten zeigen alle Kinder und Jugendlichen ein lineares Wachstum unter der Behandlung mit Vandetanib während der gesamten Studiendauer.

Für keinen der Patienten ist ein Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder Eintreten des Todes während der Studiendauer dokumentiert.

Fazit zum Kriterium 3

Die Ergebnisse der Studie 98 zeigen für die pädiatrische Population gleichgerichtete klinische Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib, die zu denen der Erwachsenenpopulation aus der Studie 58 gleichwertig sind. Die vergleichbare Wirksamkeit wird anhand der Endpunkte objektive Ansprechrate (ORR), progressionsfreies Überleben (PFS) und Veränderung der Tumorbiomarker (CTN, CEA) deutlich.

Die aus dieser Studie gewonnenen Ergebnisse zur Sicherheit sind konsistent zum Sicherheitsprofil von Vandetanib bei erwachsenen Patienten mit aMTC, das der Fachinformation zugrunde liegt. Es sind keine weiteren auffälligen Nebenwirkungen bei den pädiatrischen Patienten im Vergleich zu den erwachsenen Patienten vermehrt aufgetreten.

In der Gesamtschau sind das klinische Ausmaß und der Nutzen durch die Behandlung mit Vandetanib von Erwachsenen auf die Kinder und Jugendlichen mit aMTC übertragbar, wodurch Kriterium 3 für einen Evidenztransfer erfüllt ist.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Evidenztransfer

Nach den Ausführungen in den Abschnitten 1.2 und 1.5 sind alle Kriterien 1 bis 3 zum Transfer der Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder erfüllt.

Somit kann die Fragestellung des vorliegenden Nutzendossiers, ob die Behandlung mit Vandetanib bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter mit einem aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung einen Zusatznutzen hat, beantwortet werden.

Da der Wirkmechanismus bei Kindern und Erwachsenen identisch ist, das Erkrankungsbild vergleichbar ist und die Ergebnisse ein vergleichbares klinisches Ausmaß haben, sind folglich auch die Ergebnisse aus der Nutzenbewertung von Vandetanib in der Erwachsenenindikation auf die Kinder übertragbar. Aus methodischer Sicht ist keine Begründung für eine Schmälerung des Zusatznutzens in der pädiatrischen Population erkennbar. Das rechtfertigt mindestens einen geringen Zusatznutzen für Vandetanib. Dieses Vorgehen entspricht auch der Intention des Gesetzgebers im aktuellen Gesetzentwurf zu § 5 Abs. 5a der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung. Hier ist beschrieben, dass für Patientengruppen, die von der Zulassung umfasst sind, jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund eines Evidenztransfers ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen genau in den Fällen anerkannt werden kann, in denen die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Übertragung der Evidenz nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zulässig und begründet ist.

Darüber hinaus liegt neben den vergleichbaren Effekten ein deutlich höherer therapeutischer Bedarf bei Kindern und Jugendlichen vor aufgrund der massiven Unterversorgung mit zugelassenen und geprüften Kinderarzneimitteln.

Vandetanib ist das erste zugelassene, onkologische Kinderarzneimittel zur Behandlung des aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (aMTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Dadurch wird der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe eine wirksame und sichere Behandlungsmöglichkeit, die derjenigen der Erwachsenen entspricht, zur Verfügung gestellt. Dabei handelt es sich um ein hochwertiges und qualitativ gleichbleibendes Arzneimittel, das nach den Regeln der GMP (*Good Manufacturing Practice*) hergestellt und überprüft wird. Durch die Zulassung ist eine kontinuierliche Überwachung der unerwünschten Nebenwirkungen und der Arzneimittelsicherheit im Rahmen der Pharmakovigilanz gesichert. Spezielle Fach- und Gebrauchsinformation sowie Informationsmaterial für Eltern und Betreuer stellen eine sachgerechte Anwendung des Arzneimittels sicher. Diese ganzen Maßnahmen, die erst durch die Durchführung von ethisch vertretbaren und qualitativ hochwertigen Studien sowie durch die eigentliche Zulassung ermöglicht werden, reduzieren das Risikopotential von Nebenwirkungen und Unwirksamkeit durch die Behandlung von Kindern mit *off label* oder *unlicensed* Medikation.

Aus diesem Grund ergibt sich über den geringen Zusatznutzen hinaus ein beträchtlicher Zusatznutzen.

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

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

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

Die Zielpopulation (Patientenpopulation) bezüglich der Fragestellung sind Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter, die ein aggressives und symptomatisches medulläres Schilddrüsenkarzinom (aMTC, *advanced MTC*) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung haben.

Eine genaue Beschreibung des Krankheitsbildes findet sich in Abschnitt 1.2.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Nach Angaben des Bundesministeriums für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und der europäischen Kommission werden derzeit mehr als 50 % der Kinder mit Arzneimitteln behandelt, die an Kindern nicht geprüft wurden und für diese Patientenpopulation auch nicht zugelassen sind. Mit Vandetanib ist es erstmalig gelungen, ein onkologisches Kinderarzneimittel zur Behandlung des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms (aMTC) zu entwickeln, in einem ethischen vertretbaren Rahmen zu testen und ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zu erzielen.

Als speziell für Kinder und Jugendliche zugelassenes Arzneimittel hat Vandetanib gegenüber dem *off label*- oder dem *unlicensed-use* folgende patientenrelevante Vorteile:

- Eine wirksame und sichere Behandlungsmöglichkeit für Kinder und Jugendliche, die derjenigen der Erwachsenen entspricht
- Ein hochwertiges und qualitativ gleichbleibendes Arzneimittel, das nach den Regeln der GMP (*Good Manufacturing Practice*) hergestellt und überprüft ist

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Kontinuierliche Überwachung der unerwünschten Nebenwirkungen und der Arzneimittelsicherheit im Rahmen der Pharmakovigilanz
- Adäquate Dosierungsinformationen für die behandelnden Ärzte, die das Risiko von Falschdosierungen und Nebenwirkungen verhindert
- Spezielle Fach- und Gebrauchsinformation sowie Informationsmaterial für Eltern und Betreuer, die eine sachgerechte Anwendung des Arzneimittels sicherstellen
- Bereitstellung von Patiententagebüchern für Eltern und Betreuer, um die dauerhafte Compliance zu unterstützen
- Keine Einschränkung der kindlichen Wachstums- und Reifeprozesse

Damit deckt Vandetanib den therapeutischen Bedarf für die pädiatrische Population, denn für diese ist Vandetanib die einzige zugelassene medikamentöse Therapie, die eine ursächliche Behandlung des aMTC ermöglicht, d. h. die Progression hinauszögert und die Tumorgröße verringert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter	2 – 8
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter	Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medulläre Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Jugendlichen und Kindern mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	beträchtlich	2 – 8
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter	13.821,09 € - 54.608,50 €	27.642 € - 436.868 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
27.642 € - 436.868 €

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter	Behandlung eines aggressiven und symptomatische medulläre Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Jugendlichen und Kindern mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	13.821,09 € - 54.608,50 €	27.642 € - 436.868 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
27.642 € - 436.868 €

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter	Best Supportive Care	Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Jugendlichen und Kindern mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Vandetanib zu entnehmen. Die folgenden Angaben geben überwiegend die qualitätsgesicherte Anwendung von Kindern und Jugendlichen wieder.

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.

Falls eine Dosis ausgelassen wird, sollte sie eingenommen 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).

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mit MTC

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen sollte auf Basis der Körperoberfläche (KOF) in mg/m² erfolgen. Empfohlene Dosisregime und Dosismodifikationen sind in Tabelle 1-16 dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Dosierungs-Nomogramm für Kinder und Jugendliche mit MTC

KOF (m ²)	Anfangsdosis (mg) ^a	Erhöhte Dosis (mg) ^b bei guter Verträglichkeit der Anfangsdosis nach 8 Wochen	Reduzierte Dosis ^c
0,7 bis < 0,9	100 jeden zweiten Tag	100 täglich	-
0,9 bis < 1,2	100 täglich	7-Tage-Plan: 100-200-100-200-100- 200-100	100 jeden zweiten Tag
1,2 bis < 1,6	7-Tage-Plan: 100-200-100-200-100- 200-100	200 täglich	100 täglich
≥ 1,6	200 täglich	300 täglich	7-Tage-Plan: 100-200-100-200-100- 200-100

- a) Die Anfangsdosis ist die Dosis, mit der die Behandlung initiiert werden sollte.
- b) Höhere Vandetanib-Dosen über 150 mg/m² wurden in den klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen nicht angewendet.
- c) Patienten mit einer Nebenwirkung, die eine Dosisreduktion erforderlich macht, sollten die Einnahme von Vandetanib für mindestens eine Woche unterbrechen. Nach vollständiger Erholung von der Nebenwirkung kann die Einnahme danach mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden.

Dosisanpassungen bei Kindern und Jugendlichen mit MTC

- Bei einem Ereignis mit CTCAE-Grad 3 oder einer höheren Toxizität oder einer Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG sollte die Behandlung mit Vandetanib zumindest zeitweilig ausgesetzt und mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden, sobald kein Toxizitätszeichen mehr vorliegt oder sich dieses bis zu einem CTCAE-Grad 1 verbessert hat.
- Patienten, die die Anfangsdosis (^a in Tabelle 1-16) erhalten, sollten die Behandlung mit der reduzierten Dosis (^c in Tabelle 1-16) wieder aufnehmen.
- Patienten, die die erhöhte Dosis erhalten (^b in Tabelle 1-16), sollten die Behandlung mit der Anfangsdosis (^a in Tabelle 1-16) wieder aufnehmen. Sollte ein anderes Ereignis der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) des Grades 3 oder eine höhere Toxizität oder eine Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG eintreten, sollte die Behandlung mit Vandetanib zumindest zeitweilig ausgesetzt und mit der reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden (^c in Tabelle 1-16), wenn keine Toxizität mehr vorliegt oder sich diese bis zu einem CTCAE-Grad 1 verbessert hat.
- Wenn ein weiteres Ereignis des CTCAE-Grades 3 oder eine höhere Toxizität oder eine Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG auftritt, sollte die Behandlung mit Vandetanib dauerhaft abgesetzt 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 (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Vandetanib sollte Kindern unter 5 Jahren nicht gegeben werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vandetanib bei Kindern unter 5 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Für Kinder jünger als 9 Jahre mit hereditärem MTC liegen keine Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Patienten im Alter von 5 bis 18 Jahren sollten Dosierungen gemäß dem Nomogramm in Tabelle 1-16 (Tabelle 1 der Fachinformation) erhalten. Höhere Dosen von Vandetanib über 150 mg/m² wurden in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen nicht angewendet.

Eingeschränkte Nierenfunktion bei Kindern und Jugendlichen mit MTC

Für die Anwendung von Vandetanib bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten von erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

- Bei Kindern und Jugendlichen mit leichter Niereninsuffizienz wird keine Änderung der Anfangsdosis empfohlen.
- Die in Tabelle 1-16 aufgeführte reduzierte Dosierung kann bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer Niereninsuffizienz angewendet werden. Individuelles Patientenmanagement durch den Arzt wird benötigt, besonders bei Kindern und Jugendlichen mit geringer KOF.
- Vandetanib wird bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Niereninsuffizienz nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Vandetanib wird nicht für die Anwendung bei erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen mit Leberfunktionsstörungen empfohlen (Serum-Bilirubin höher als das 1,5-Fache des oberen Referenzwerts [*Upper Limit of Reference Range*, ULRR]; dieses Kriterium trifft nicht zu auf Patienten mit Meulengracht-Krankheit und Alaninaminotransferase [ALT], Asparataminotransferase [AST] oder alkalische Phosphatase [AP] höher als das 2,5-Fache des ULRR oder höher als das 5-Fache des ULRR, wenn dies durch den Arzt mit Lebermetastasen in Verbindung gebracht wird), da nur begrenzte Daten von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vorliegen und die Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen wurden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Tumolvolumens 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.

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 demjenigen der Gruppe mit RET-Mutationen unterscheiden. Bei Patienten, deren RET-Mutationsstatus negativ sein könnte, sollte vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden, und die Anwendung von Vandetanib sollte aufgrund der Risiken, die mit der Behandlung im Zusammenhang stehen, sorgfältig geprüft werden. Ein Test auf RET-Mutation wird daher empfohlen. Bei der Ermittlung des RET-Mutationsstatus sollten Gewebeproben möglichst zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns anstatt zum Zeitpunkt der Diagnose gewonnen werden (siehe Abschnitte 4.1 und 5.1 der Fachinformation).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Vandetanib wird nicht für die Anwendung bei erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz empfohlen, da die Daten begrenzt sind und Sicherheit und Wirksamkeit bisher nicht nachgewiesen wurden (siehe Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Patientenpass

Alle Ärzte, die Vandetanib verschreiben, müssen mit der Arzt-Information und den Behandlungsrichtlinien vertraut sein. Der verschreibende Arzt muss die Risiken der Vandetanib-Therapie mit dem Patienten besprechen. Mit jeder Verschreibung wird dem Patienten der Patientenpass ausgehändigt.

Kinder und Jugendliche

Basierend auf der Größenmessung bei allen Untersuchungsterminen wiesen alle Kinder und Jugendlichen im Rahmen einer pädiatrischen Studie ein lineares Wachstum während der Anwendung von Vandetanib auf. Es stehen jedoch keine Langzeitdaten in Bezug auf die Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen zur Verfügung.

Fertilität

Vandetanib hatte keine Wirkung auf die Fertilität männlicher Ratten, beeinträchtigte aber die Fertilität weiblicher Ratten (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auswirkungen auf die Reproduktion bei Kindern und Jugendlichen, die mit Vandetanib behandelt werden, sind nicht bekannt.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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 (Fachinformation) und Packungsbeilage
- Schulungsmaterial für Ärzte
- Patientenpass (Wortlaut wie mit dem CHMP vereinbart)

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 wurde.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 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.
- Das 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.