

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vandetanib (Caprelsa[®])

Genzyme GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 11.01.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	16
2.4.1 Wortlaut der relevanten Abschnitte der Fachinformation.....	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: IC ₅₀ -Werte für Vandetanib für verschiedene Rezeptortyrosinkinasen	9
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Vandetanib. Summenformel: $C_{22}H_{24}BrFN_4O_2$; Molekulargewicht: 475,35 g/mol	8
Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Effekte von Vandetanib auf das MTC (in Anlehnung an Wedge et al. 2002 [8] und Morabito et al. 2009 [9])	10
Abbildung 2-3: Metabolismus von Vandetanib [5].....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT	Serin/Threoninkinase
ALT	Alaninaminotransferase
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AP	Alkalische Phosphatase
ARMS	Amplification Refractory Mutations System
AST	Asparataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
c-Kit	Tyrosinkinase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTD	Common Technical Document
CYP3A4	Cytochrom P450, Isoform 3A4
DNA	Desoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
EG	Europäische Gemeinschaft
EGF	Epidermal Growth Factor (Epidermaler Wachstumsfaktor)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Rezeptor für den epidermalen Wachstumsfaktor)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FMO	Flavinhaltige Monooxygenase
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
KOF	Körperoberfläche
M918T	Aminosäureaustausch Methionin→Threonin an Position 918
MEK	Tyrosin/Threonin-Kinase
MKI	Multikinase-Inhibitor
MTC	Medullary Thyroid Cancer (medulläres Schilddrüsenkarzinom)
PBPK	Physiologisch basierte pharmakokinetische Modellierung
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

PIP	Paediatric Investigation Plan (pädiatrisches Prüfkonzept)
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PVC	Polyvinylchlorid
PVDC	Polyvinylidenchlorid
PZN	Pharmazentralnummer
RET	REarranged during Transfection
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
ULRR	Upper limit of reference range
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (Rezeptor für den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
9279707	EU/1/11/749/001	100 mg	Mit Aluminiumfolie versiegelte PVC/PVDC/Alu-Blisterpackungen mit je 30 Filmtabletten
9279713	EU/1/11/749/002	300 mg	Mit Aluminiumfolie versiegelte PVC/PVDC/Alu-Blisterpackungen mit je 30 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Nutzenbewertung von Vandetanib erfolgt anhand eines sogenannten Evidenztransfers, der es 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 Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) [1] erlaubt, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen. Für diesen Evidenztransfer¹ wird eine angemessene Vergleichbarkeit (*similarity*) zwischen Erwachsenen und Kindern vorausgesetzt. Ziel dieses Abschnittes ist herauszuarbeiten, dass Vandetanib bei Kindern über den gleichen Wirkmechanismus verfügt wie bei Erwachsenen.

Vandetanib (ZD6474; Handelsname Caprelsa[®]) ist ein Chinazolinamin- und Piperidinderivat. Der systematische (IUPAC) Name lautet N-(4-Bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)-methoxy]-chinazolin-4-amin.

¹ Weitere Anforderungen an den Evidenztransfer siehe Abschnitt 4.4.2.

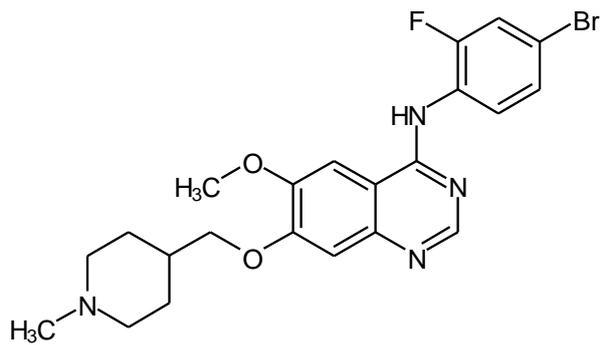


Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Vandetanib.

Summenformel: $C_{22}H_{24}BrFN_4O_2$; Molekulargewicht: 475,35 g/mol

Pharmakodynamik von Vandetanib

Vandetanib ist ein oral anwendbarer, selektiver und hochpotenter Inhibitor mehrerer Rezeptortyrosinkinasen (TKI) mit antitumoralen, antiproliferativen und antiangiogenetischen Eigenschaften.

Vandetanib hemmt als Adenosintriphosphat(ATP)-Analogon kompetitiv verschiedene Rezeptortyrosinkinasen [2], weshalb es bisweilen auch als Multikinase-Inhibitor (MKI) bezeichnet wird. Eine inhibitorische Wirkung ist insbesondere für die vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptoren-1 bis -3 (VEGFR-1, -2, -3), den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) sowie die *RET*-Rezeptortyrosinkinase² (RET) nachgewiesen (Siehe auch Tabelle 2-3).

² RET von „*REarranged during Transfection*“. Diese Bezeichnung stammt aus der Entdeckungsgeschichte des Proteins [3]. Entgegen eines durch diese Bezeichnung häufigen Missverständnisses, handelt es sich bei der *RET*-Rezeptortyrosinkinase *nicht* um ein durch eine Mutation verändertes, sondern um ein normales, physiologisches Protein. Erst Mutationen im *RET*-Gen (ca. 55.000 Basenpaare verteilt auf 21 Exons auf Chromosom 10q11.2) führen zu einem veränderten Rezeptorprotein und damit ggf. zu Pathologien.

Tabelle 2-3: IC₅₀-Werte für Vandetanib für verschiedene Rezeptortyrosinkinasen

Rezeptortyrosinkinase	IC ₅₀ [nM Vandetanib]	Verhältnis IC ₅₀ / IC ₅₀ (RET)
RET	100	1
VEGFR-1	1.600	16
VEGFR-2	40	0,4
VEGFR-3	110	1,1
EGFR	500	5
MEK	>10.000 ^{a)}	n.b.
c-Kit	>20.000 ^{a)}	n.b.
AKT	>100.000 ^{a)}	n.b. ^{b)}

^{a)} IC₅₀-Werte versehen mit der Angabe „größer als“ beschreiben die experimentelle Situation. Das heißt, dass mit der höchstmöglich eingesetzten Vandetanib-Konzentration keine halbmaximale Hemmung erzielt werden konnte. Dies zeigt, dass Vandetanib die ausgewählten Rezeptortyrosinkinasen spezifisch hemmt.

^{b)} Quelle: Cabanillas et al. (2014) [4]

n.b. = nicht bestimmt

Der genaue Wirkmechanismus von Vandetanib beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC ist noch nicht vollständig charakterisiert [5]. Abbildung 2-2 gibt einen schematischen Überblick über die derzeit angenommenen wesentlichen Effekte. 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 verhindert *in vitro* die EGFR-abhängige Zellproliferation und das Überleben der Zellen.

Vorrangig ist Vandetanib jedoch ein hochpotenter Inhibitor sowohl des Wildtyps als auch der meisten aktiven Mutanten der RET-Kinase [6, 7] und unterbindet *in vitro* signifikant die Proliferation von MTC-Zelllinien. *In vivo* reduziert die Gabe von Vandetanib die durch Tumorzellen induzierte Angiogenese, die Tumorgefäßpermeabilität sowie die Mikrogefäßdichte des Tumors und verhindert das Tumorwachstum einer Reihe menschlicher Xenograft-Tumormodelle in athymischen Mäusen. Vandetanib hemmt *in vivo* auch das Wachstum von MTC-Xenograft-Tumoren.

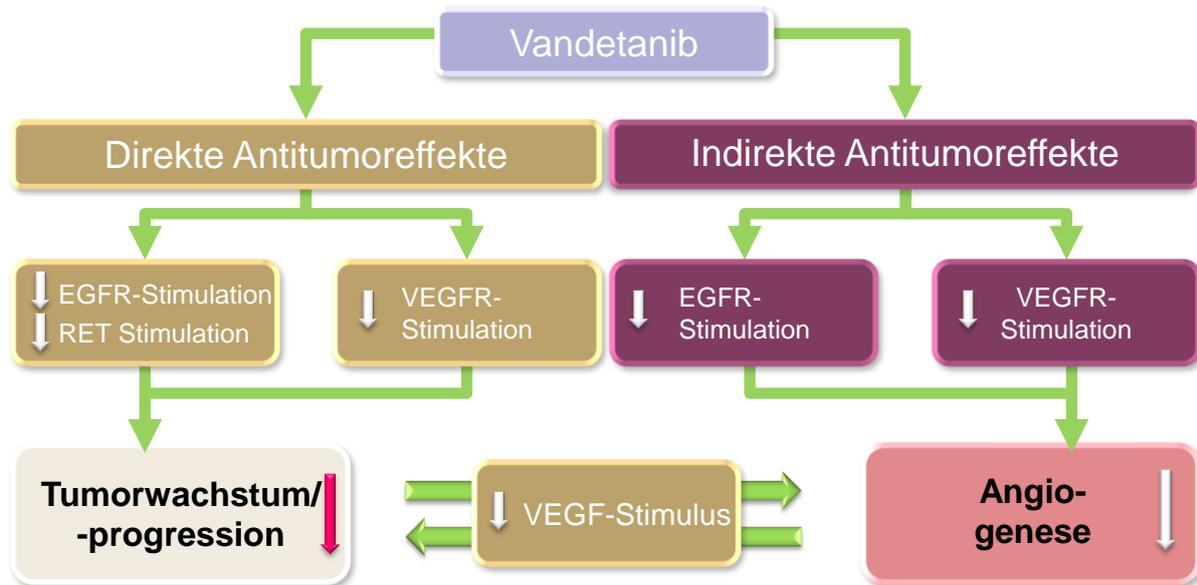


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Effekte von Vandetanib auf das MTC (in Anlehnung an Wedge et al. 2002 [8] und Morabito et al. 2009 [9])

Aus den vorliegenden Daten lässt sich 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, so dass die Versorgung des Tumors suboptimal ist. Durch die Hemmung des Tumorwachstums wird auch die vom Tumor selbst induzierte VEGF-Produktion gehemmt, was ebenfalls die Gefäßneubildung und reziprok das Tumorwachstum hemmt.

Die pharmakodynamischen Eigenschaften von Vandetanib wurden *in vitro* (s. Tabelle 2-3) und *in vivo* an Mausmodellen untersucht. Die Wirkung 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

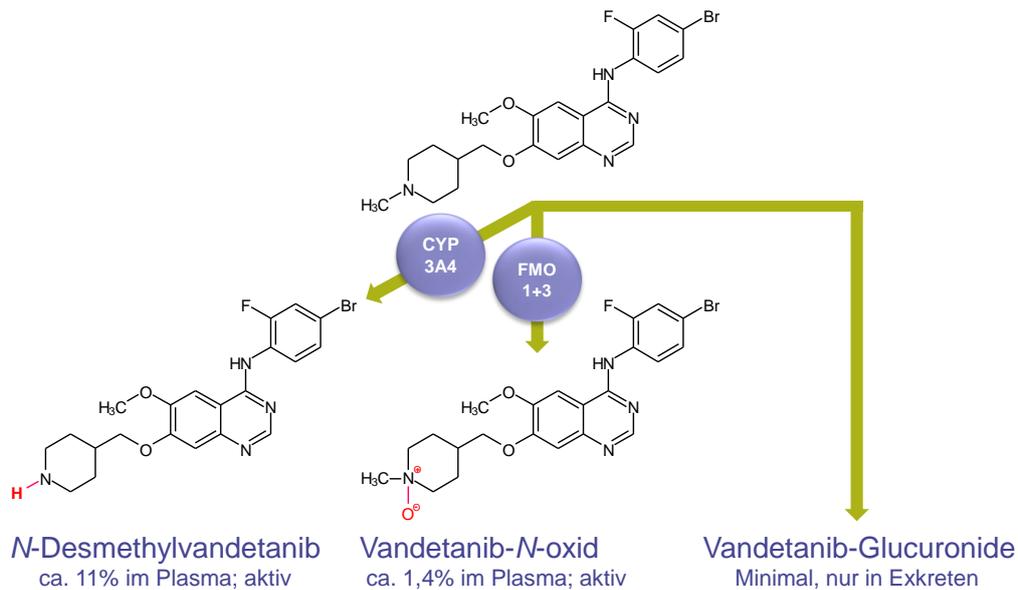


Abbildung 2-3: Metabolismus von Vandetanib [5].

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 [5].

Vandetanib bindet an menschliches Serumalbumin und an α 1-saures Glykoprotein. In *ex vivo* - Plasmaproben von Patienten mit Kolorektalkarzinom während der Exposition im *steady state* nach einer Gabe von 300 mg einmal täglich, beträgt die mittlere prozentuale Proteinbindung 93,7 % (Bereich 92,2 bis 95,7 %). Bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) findet sich bei einer 300-mg-Dosis ein Verteilungsvolumen von ca. 7450 Litern.

Nach oraler Einnahme von ^{14}C -Vandetanib wurden unverändertes Vandetanib und die Metaboliten Vandetanib-N-oxid und N-Desmethylvandetanib in Plasma, Urin und Fäzes nachgewiesen. N-Desmethylvandetanib wird hauptsächlich über das Cytochrom-P450-System 3A4 (CYP3A4), Vandetanib-N-oxid durch flavinhaltige Monooxygenasen (FMO1 und FMO3) gebildet (siehe Abbildung 2-3). Bei MTC-Patienten ist die Pharmakokinetik von Vandetanib bei der 300-mg-Dosis durch eine Clearance von etwa 13,2 l/h und eine Plasma-Halbwertszeit von ca. 19 Tagen gekennzeichnet. Über einen Erfassungszeitraum von 21 Tagen wurden nach einer Einzeldosis von ^{14}C -Vandetanib ungefähr 69 % (davon 44 % in den Fäzes und 25 % im Urin) wiedergefunden. Die Ausscheidung der Testdosis war langsam, und basierend auf der Plasmahalbwertszeit ist eine weitere Ausscheidung über 21 Tage hinaus zu erwarten [5].

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 (PBPK) prognostiziert, dass diese PK-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 [5].

Fazit zum Wirkmechanismus

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 [10] und erfüllt im ersten Schritt die Anforderung für einen Evidenztransfer³.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Identifikation anderer in Deutschland zugelassener Arzneimittel im relevanten Anwendungsgebiet wurde am 17.11.2016 eine Suche mit dem Suchbegriff „Schilddrüsenkarzinom“ und „Schilddrüsenkrebs“ in der Datenbank des Arzneimittelinformationssystems (AMIS) durchgeführt (<http://www.pharmnet-bund.de>).

Vandetanib war die erste und bis 2014 die einzige zugelassene, spezifische medikamentöse Therapieoption für erwachsene Patienten mit aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt existiert keine weitere medikamentöse oder anderweitig geartete spezifische medikamentöse Therapieoption, die in Deutschland für die Behandlung von Kindern zwischen 5 und 18 Jahren mit aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom zugelassen ist.

³ Zu den weiteren Anforderungen an den Evidenztransfer siehe Abschnitt 4.4.2.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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. 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^b und 5.1^c).</p>	nein	<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 Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.)</p>	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			
b, c: siehe Abschnitt 2.4.1			
[...]: Auslassung der Fachinformation von Vandetanib und bedeutet „Erwachsene sowie“.			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Als Quelle der Angaben in Tabelle 2-4 wurde die deutsche Fassung der SmPC (Anhang I – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) zu Caprelsa® herangezogen [5].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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.

Tabelle 2-5: 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.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Als Quelle der Angaben in Tabelle 2-5 wurde die deutsche Fassung der SmPC zu Caprelsa® herangezogen [5].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die spezifischen Angaben zum Arzneimittel, Beschreibung des Anwendungsgebietes und des Wirkmechanismus von Vandetanib wurde die deutsche Fassung der SmPC zu Caprelsa[®] herangezogen [5].

Zur Beschreibung des Wirkmechanismus wurden ergänzend verschiedene Fachpublikationen hinzugezogen, die zum Teil im *Clinical Overview* (Modul 2.5 des CTD) zu Vandetanib oder aber durch eine orientierende Suche in MEDLINE über Pubmed mit dem Suchbegriff „Vandetanib AND medullary thyroid cancer“ identifiziert wurden (Stand der Suche: 16.11.2016)

2.4 Referenzliste für Modul 2

2.4.1 Wortlaut der relevanten Abschnitte der Fachinformation

Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung

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 dargestellt.

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

KOF (m ²)	Anfangsdosis ^a (mg)	Erhöhte Dosis (mg) ^b bei guter Verträglichkeit der Anfangsdosis nach 8 Wochen	Reduzierte Dosis (mg) ^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 Anfangsdosierung ist die Dosis, mit der die Behandlung initiiert werden sollte.
- b) Höhere Vandetanib-Dosen über 150 mg/m² wurden in 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) erhalten, sollten die Behandlung mit der reduzierten Dosis (^c in Tabelle 1) wieder aufnehmen.
- Patienten, die die erhöhte Dosis erhalten (^b in Tabelle 1), sollten die Behandlung mit der Anfangsdosis (^a in Tabelle 1) 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 Caprelsa zumindest zeitweilig ausgesetzt und mit der reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden (^c in Tabelle 1), sobald 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).

[...]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**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). Patienten im Alter von 5 bis 18 Jahren sollten Dosierungen gemäß dem Nomogramm in Tabelle 1 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 aufgeführte reduzierte Dosis 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 (genetisch bedingte Reduktion der UDP-Glukuronyltransferase-Aktivität) sowie Alaninaminotransferase (ALT (=GPT)), Asparataminotransferase (AST (=GOT)) 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).

Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***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 denjenigen 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).

Abschnitt 5.1: Pharmakodynamische Eigenschaften**RET-Mutationsstatus in Studie 58**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

In Studie 58 wurde unter Verwendung des auf der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) basierenden *Amplification Refractory Mutations System*-(ARMS)-Assays für die M918T-Mutation und der direkten Sequenzierung der DNA auf Mutationen in den Exons 10, 11, 13, 14, 15 und 16 (Stelle der M918T-Mutation) bei allen Patienten mit sporadischen MTC, bei denen DNA verfügbar war (297/298), ein Test auf RET-Mutation durchgeführt.

Der RET-Status konnte allerdings in einem großen Anteil der Patienten nicht getestet werden (hauptsächlich aufgrund, weil keine Befunde einer direkten DNA-Sequenzierung vorlagen) und die Ansprechrate war bei Patienten mit unbekanntem RET-Status etwas geringer verglichen mit Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus: 51,8 % vs. 35,9 %. Im verblindeten Vergleich von Vandetanib vs. Placebo erhielten nur 2 Patienten, die bekanntermaßen in allen 6 Exons RET-negativ waren, Vandetanib, und keiner zeigte ein Ansprechen.

Es wurde eine nachträgliche Subgruppen-Analyse des negativen RET-Status der pivotalen Studie 58 durchgeführt, die auf dem Fehlen der M918T-Mutation basierte. Eine RET-Mutation wurde angenommen, wenn bei einem Patienten entweder eine M918T-Mutation durch den ARMS-Assay oder eine RET-Mutation in einem der sequenzierten Exons im Tumor vorhanden war. Tatsächlich wurden bei 79 Patienten eine fehlende M918T-Mutation identifiziert und es wurde keine RET-Mutation in einem der anderen 6 getesteten Exons identifiziert, wobei bei 71 dieser Patienten die Sequenzierung der 6 Exons unvollständig war. Die M918T-Mutation ist die am häufigsten beobachtete Mutation bei Patienten mit sporadischem MTC; es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass einige Patienten, die auf die M918T-Mutation RET-negativ getestet wurden, möglicherweise positiv für Mutationen in anderen Exons sind.

Ergebnisse gemäß RET-Status (positiv, unbekannt und definiert als RET-M918T-Mutations-negativ) sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Wirksamkeit in einem Patienten-Segment gemäß RET-Mutationsstatus

	Patienten mit dokumentierter RET-Mutation (n=187)	Patienten ohne M918T-Mutation und andere Mutationen nicht getestet oder negativ (n=79)*
Objektive Ansprechrate (Vandetanib-Arm)	52 %	35 %
Wirksamkeits-Endpunkt PFS HR (95 %)-Konfidenzintervall	0,45 (0,26; 0,78)	0,57 (0,29; 1,13)

*Der RET-Mutationsstatus wurde bei der Mehrzahl der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bestimmt und könnte sich seitdem geändert haben.

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) (2016): Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development (Draft). [Zugriff: 30.08.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/04/WC500204187.pdf.
2. Carlomagno F (2012): Thyroid Cancer: Role of RET and Beyond. *European thyroid journal*; 1(1):15-23.
3. Ibanez CF (2013): Structure and physiology of the RET receptor tyrosine kinase. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*; 5(2)
4. Cabanillas ME, Hu MI, Jimenez C, Grubbs EG, Cote GJ (2014): Treating medullary thyroid cancer in the age of targeted therapy. *International journal of endocrine oncology*; 1(2):203-16.
5. Genzyme Europe BV (2016): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Caprelsa.
6. Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, Ciardiello F, Tortora G, Vecchio G, et al. (2002): ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer research*; 62:7284-90.
7. Knowles PP, Murray-Rust J, Kjaer S, Scott RP, Hanrahan S, Santoro M, et al. (2006): Structure and chemical inhibition of the RET tyrosine kinase domain. *The Journal of biological chemistry*; 281:33577-87.
8. Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, Kendrew J, Chester R, Jackson JA, et al. (2002): ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. *Cancer research*; 62(16):4645-55.
9. Morabito A, Piccirillo MC, Falasconi F, De Feo G, Del Giudice A, Bryce J, et al. (2009): Vandetanib (ZD6474), a dual inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) and epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinases: current status and future directions. *The oncologist*; 14(4):378-90.
10. European Medicines Agency (EMA) (2016): CHMP extension of indication variation assessment report - Caprelsa (EMA/H/C/002315/II/0016).