

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vandetanib (Caprelsa®)

Genzyme GmbH

Modul 3 A

*Medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern im
Alter von 5 Jahren und älter*

*Größere Änderung des Anwendungsgebiets aufgrund des obligatorischen pädiatrischen Prüfplans (PIP)
gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006*

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

Stand: 11.01.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	63
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	65
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	66
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	67
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	82
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	83
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	87
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	97
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	99
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	100

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Tabellarische Zusammenfassung der Berechnungen für Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter mit MTC.....	33
Tabelle 3-2: Diagnosedaten der Krankenhäuser für C73 Bösartige Neubildung der Schilddrüse ab 2010 [57].....	34
Tabelle 3-3: Entwicklung der Prävalenz zum MTC bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter innerhalb der nächsten fünf Jahre bezogen auf GKV-Patienten in Deutschland.....	39
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	40
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	41
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	50
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	52
Tabelle 3-8: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	54
Tabelle 3-9: Dosierungs-Nomogram für Jugendliche und Kinder mit MTC laut SmPC.....	55
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
Tabelle 3-11: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein Behandlungsjahr.....	58
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	60
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	61
Tabelle 3-14: 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).....	62
Tabelle 3-15: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr.....	63
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	64
Tabelle 3-17: Tabellarische Übersicht über die Maßnahmen der Risikominimierung.....	88
Tabelle 3-18: Auflagen für das Inverkehrbringen von Vandetanib aufgrund der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ gemäß Artikel 14(7) der Verordnung (EC) Nr. 726/2004.....	98

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Bekannte RET-getriggerte Signalkaskaden Quelle: Abbildung modifiziert nach Spitzeweg et al. (2014)[12].....	21
Abbildung 3-2: Zusammenhang zwischen krankheitsspezifischem Überleben und Tumorausbreitung zum Zeitpunkt der Diagnose basierend auf US-amerikanischen SEER-Daten (Surveillance, Epidemiology, and End Results database) der Jahre 1973-2002 für Patienten mit histologisch gesichertem MTC. [23].....	22
Abbildung 3-3: Zusammenhänge zwischen RET-Mutationsstatus, Erkrankungsform und Erkrankungsstadium bei Diagnose.....	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alaninaminotransferase
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartataminotransferase
ATA	American Thyroid Association
AUC	Area Under the Curve (Plasmaspiegel-Zeit Kurve)
AVP	Apothekenabgabepreis (Apotheken-Verkaufspreis)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSC	Best Supportive Care
BTA	British Thyroid Association
BOR	Best Objective Response
C _{max}	Maximum (or peak) serum concentration (Maximum Spitzenplasmaspiegel)
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CLR	Renale Clearance
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTN	Calcitonin
CYP3A4	Cytochrom P450, Subtyp 3A4
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DDD	Defined Daily Dose
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
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
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EURD	EU Reference Dates
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMP	Good Manufacturing Practice
i.v.	Intravenös
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – German Modification
ICD-O-3	Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, Dritte Ausgabe
ILD	Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung)
INR	International Normalized Ratio
IU	International Unit
KOF	Körperoberfläche
M918T	Aminosäureaustausch Methionin → Threonin an Position 918
MAH	Marketing Authorisation Holder
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MRP2	Multidrug Resistance Protein 2
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Medullary Thyroid Carcinoma (Medulläres Schilddrüsenkarzinom)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
OCT2	Organischer Kationentransporter 2
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate)

OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
P-gp	P-Glykoprotein
PDCO	Paediatric Committee (Pädaitrieausschuss)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PIL	Package Information Leaflet (Gebrauchsinformation, auch Packungsbeilage oder Beipackzettel genannt)
PIP	Paediatric Investigation Plan (pädiatrisches Prüfkonzept)
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PSUR	Periodical Safety Update Report
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
QT-Intervall	Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle im elektrischen Zyklus der Herzzellen
QTc	QT-Intervall, Herzfrequenz-normiert
QTcF	Herzfrequenznormierte QT-Zeit nach Fridericia
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (Kriterien für die Bewertung des Ansprechens bei soliden Tumoren)
RET	REarranged During Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan (Risikomanagementplan)
RPLS	Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie Syndrom
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Fachinformation bzw. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
SOC	MedDRA-Systemorganklasse
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TSH	Thyreotropin (Thyroid Stimulating Hormone)
ULRR	Upper Limit of Reference Range (obere Grenze des Referenzbereichs)
USA	United States of America
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Vaskulärer endothelialer

	Wachstumsfaktor)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (Rezeptor für den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor)
VerfO	Verfahrensordnung

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. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

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.

Vandetanib ist in dem folgenden Anwendungsgebiet zugelassen:

„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.

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 (siehe wichtige Informationen in den Abschnitten 4.4 und 5.1).“ [1]

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vandetanib in dem oben genannten Anwendungsgebiet ist Best Supportive Care (BSC). Als Best Supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss zur größeren Änderung des Anwendungsgebietes aufgrund des obligatorischen pädiatrischen Prüfplans (PIP) gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 fand nicht statt.

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.

Für die Herleitung zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Kriterien nach § 6 Abs. 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) angewendet.

Kriterium 1: In Deutschland zugelassene Arzneimittel

Nach Kriterium 1 muss eine medikamentöse Vergleichstherapie grundsätzlich eine Zulassung im Anwendungsgebiet haben. Der Wirkstoff Vandetanib war die erste und bis 2012 die einzige zugelassene, spezifische medikamentöse Therapieoption zur Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (*Medullary Thyroid Carcinoma*, MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung [1]. Bis zur Zulassung von Vandetanib gab es keine sonstige zugelassene oder allgemein empfohlene 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 (z. B. Doxorubicin/Cisplatin, 5-Fluorouracil/Dacarbazin/Streptozotocin/Cyclophosphamid) ist beim metastasierten MTC nur sehr beschränkt (15 – 20 % Ansprechrate) und kurzzeitig wirksam und wird – im Gegensatz zu Vandetanib – explizit *nicht* als Therapie der ersten Wahl empfohlen [2]. Radioligandentherapien mit z. B. ¹³¹I-MIBG (Methyliodbenzylguanidin mit ¹³¹Iod markiert) sind entweder bekanntermaßen ineffektiv oder sollte wie im Falle von ⁹⁰Y-DOTATOC (auch Edotreotid genannt) mangels ausreichender Daten für Studien vorbehalten bleiben [2].

Zur vollständigen und aktuellen Darstellung von anderen in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln 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>). Die Suche ergab, dass für die Behandlung des MTC bei Jugendlichen und Kindern keine weiteren Wirkstoffe in Deutschland zugelassen sind.

Es wurde Cabozantinib (Cometriq®), welches in 2014 ebenfalls zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung zugelassen wurde, identifiziert. Für die Anwendung bei Jugendlichen und Kindern ist Cabozantinib jedoch nicht zugelassen [3].

Für den Einsatz der bei verschiedenen Tumoren zur Kontrolle symptomatischer Knochenmetastasen eingesetzten Bisphosphonaten oder des RANKL (*Receptor Activator of NF-κB Ligand*)-Inhibitors Denosumab für das MTC liegen lediglich einige wenige Daten vor und eine explizite Zulassung für die Anwendung beim MTC fehlt. Dennoch wird ihr Einsatz seit kurzem in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) als Option bei schmerzhaften

Knochenmetasen empfohlen [2]. Diese stellen neben Schmerzmitteln und Antidiarrhoika wie Loperamid (gegen den vor allem im fortgeschrittenen Stadium des MTC häufig auftretenden Durchfall) keine kausale Therapie der Erkrankung dar und kommen somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Es existiert kein zugelassenes Arzneimittel, das Kriterium 1 erfüllt.

Kriterium 2: Nicht-medikamentöse Behandlungen

Gemäß Kriterium 2 können auch nicht-medikamentöse Behandlungen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen. Beim medullären Schilddrüsenkarzinom erfolgt grundsätzlich als erste therapeutische Maßnahme eine totale Thyreoidektomie mit zentraler sowie ggf. lateraler Lymphknotendissektion. Eine Heilung ist beim Nachweis von mehr als 10 metastatisch befallenen zervikalen Lymphknoten oder bei Calcitoninwerten über 1000 pg/ml nicht mehr zu erwarten [4-7].

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.

Bei Hirnmetastasen werden externe Strahlentherapie, bei symptomatischen Knochenmetastasen zudem Knochenzementinjektion, oder Thermoablationsverfahren als Option zum Management der lokalen Situation empfohlen. Für Lungen-, Haut- und Lebermetasen werden je nach Lage auch lokale Thermoablation- bzw. Chemoembolisation als Therapieoptionen genannt [7].

Die Ansprechraten der externen Strahlentherapie sind niedrig und meist nur von kurzer Dauer. Diese kann allenfalls als patientenindividuelle palliative Maßnahme gesehen werden [8-10]. Gemäß einer Übersichtsarbeit von Waguespack et al. (2011) wird sogar explizit von einer Strahlentherapie bei Kindern mit MTC abgeraten, da diese selbst bei Erwachsenen umstritten ist [11].

Somit existiert im vorliegenden Anwendungsgebiet keine nicht-medikamentöse Behandlungsoption, die die Kriterien einer zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt.

Kriterium 3: Vergleichstherapien von bereits bewerteten Arzneimitteln

Nach Kriterium 3 sollen Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen als Vergleichstherapie bevorzugt werden, die der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bereits in der Vergangenheit bewertet hat.

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.

Neben Vandetanib wurde im Anwendungsgebiet des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten Cabozantinib durch den G-BA bewertet [12]. Cabozantinib ist nur für Behandlung erwachsener Patienten zugelassen und nicht für Therapie von Jugendlichen und Kindern. Es liegen keine weiteren Beschlüsse des G-BA für die Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Kriterium 4: Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse

Nach Kriterium 4 sollte die Vergleichstherapie dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen. Hierzu wurde eine Leitlinienrecherche ohne Alterseinschränkung durchgeführt. Es wurden 10 Leitlinien identifiziert; darunter befand sich keine gültige nationale Leitlinie.

Die europäische Leitlinie der *European Society for Medical Oncology* (ESMO) von 2012 zu Schilddrüsenkrebs [13] nennt verschiedene Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), die in klinischen Studien gegen das fortgeschrittene MTC getestet wurden: Motesanib, Sunitinib, Vandetanib, Sorafenib, Cabozantinib und Axitinib. Bis auf Vandetanib und Cabozantinib ist in Deutschland keines der genannten Arzneimittel zur Behandlung des fortgeschrittenen MTC zugelassen [14-18]. Cabozantinib ist für die Anwendung bei Jugendlichen und Kindern nicht indiziert [3].

In der dritten Auflage der Leitlinie zu Schilddrüsenkrebs der *British Thyroid Association* (BTA) aus 2014 [5] wird grundsätzlich ein operativer Eingriff, d. h. das vollständige Entfernen der Schilddrüse (Thyreoidektomie) und teilweise die Ausräumung aller Halslymphknoten (*Neck-Dissection*), empfohlen. Chemotherapien sollen eher selten durchgeführt werden. Doxorubicin kann zur symptomatischen Behandlung eingesetzt werden; allerdings wird nur in wenigen Fällen ein Ansprechen erreicht und der Effekt ist nur von kurzer Dauer. Sogenannte *Targeted Therapies* sind gemäß dieser Leitlinie das Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung des symptomatischen, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC. Hierbei wird die Behandlung mit Vandetanib und Cabozantinib in Abhängigkeit des Toxizitätsprofils empfohlen.

Es wurden zwei US-amerikanische Leitlinien identifiziert; eine Leitlinie über MTC aus dem Jahr 2009 [18] und eine überarbeitete Leitlinienversion der *American Thyroid Association* (ATA) von 2015 [2]. Zusätzlich konnte noch eine internationale Leitlinie zur Diagnose und Behandlung von Schilddrüsenknoten aus 2009 [17] identifiziert werden, an der sowohl eine US-amerikanische als auch europäische Fachgesellschaften beteiligt waren. In der Leitlinie zum MTC aus 2009 werden die Zytostatika Dacarbazin, Fluorouracil und Doxorubicin genannt. Deren Einsatz aufgrund der niedrigen Ansprechraten (15 – 20 %) mit einer zeitlich sehr begrenzter Wirkdauer nicht als Erstlinientherapie empfohlen [2, 18]. Eine Radioiodtherapie kommt für die Behandlung des MTC nicht in Frage, da die den Krebs verursachenden parafollikulären C-Zellen nicht am Iodstoffwechsel teilnehmen und auch kein

Iod speichern² [17-19]. Die Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab kann zur Behandlung von schmerzhaften Knochenmetastasen eingesetzt werden. Deren Einsatz richtet sich nicht kausal gegen die bösartige Erkrankung und wird lediglich im Rahmen eines supportiven Verfahrens verabreicht. Eine externe Strahlenbehandlung, Thermoablationsverfahren und Chemoembolisation können ebenfalls zur lokalen Symptombehandlung und im Rahmen von BSC vorgenommen werden; auch hier ist die klinische Evidenz für diese Empfehlungen eingeschränkt [2].

Zusätzliche wurde noch ein detailliertes Handbuch von Experten der *International MEN Workshop*-Gruppe [20] ein Praxisleitfaden des kanadischen Gesundheitssystems [21] und eine brasilianische Konsens-Leitlinie [22] identifiziert. Das Expertenhandbuch behandelt ausführlich Pathogenese, Therapie- und Management des MTC. Das Expertenhandbuch sowie die brasilianische Konsens-Leitlinie empfiehlt analog der europäischen und US-amerikanischen Leitlinien die Behandlung mit Vandetanib oder Cabozantinib unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen. Der kanadische Praxisleitfaden befasst sich ausschließlich mit der Behandlung mit Vandetanib bei MTC und empfiehlt den Einsatz von 300 mg Vandetanib oral einmal täglich bei Erwachsenen.

Neben den Leitlinien wurde noch eine Übersichtsarbeit zu MTC und MEN2-Syndrom in der Kindheit von 2011 [11] und ein Artikel über Schilddrüsenkarzinome bei Kindern und jungen Erwachsenen aus 2012 [8] identifiziert. In diesen werden keine medikamentösen Therapiemöglichkeiten genannt, sondern nur auf das frühzeitige Entfernen der Schilddrüse und weitere Überwachung des Gesundheitszustandes bzw. der Krankheitsprogression des Patienten verwiesen.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt existiert neben Vandetanib keine weitere medikamentöse oder anderweitig geartete spezifische medikamentöse Therapieoption, die in Deutschland für die Behandlung des aggressiven und symptomatischen, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenem oder metastasierten MTC bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter zugelassen ist. Bezogen auf die pädiatrische Population wird auf Basis der Evidenzlage Best Supportive Care als derzeitiger Therapiestandard festgestellt.

Fazit: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Da kein Arzneimittel und keine nicht-medikamentöse Therapie die Kriterien des § 6 Abs. 3 5. Kapitel Verfo zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet des aggressiven und symptomatischen, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter erfüllen, kommt nur Best Supportive Care als solche infrage. Als Best Supportive Care wird bei der vorliegenden Fragestellung eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende

² Eine indirekte Bestrahlung durch die Aufnahme in die am Iodstoffwechsel intensiv involvierten Thyreozyten ist im Indikationsgebiet keine Option, da diese Zellen in den Lokalrezidiven sowie Fern- und Lymphknotenmetastasen des MTCs nicht vorkommen.

Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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.

Das Anwendungsgebiet von Vandetanib wurde der deutschen Fassung der SmPC entnommen [1]. Die Anwendungsgebiete der anderen zitierten Arzneimittel wurden den zugehörigen Fachinformationen entnommen [3, 14-16]. Die Suche zur Identifikation anderer in Deutschland zugelassener Arzneimittel im relevanten Anwendungsgebiet wurde am 17.11.2016 mit den Suchbegriffen „Schilddrüsenkarzinom“ und „Schilddrüsenkrebs“ in der AMIS-Datenbank (<http://www.pharmnet-bund.de>) durchgeführt. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Leitlinienrecherche (Stand: 17.11.2016) abgebildet und die relevanten europäischen und internationalen Leitlinien [2, 5, 13, 17, 18, 21, 22] zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Genzyme Europe BV (2016): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Caprelsa.
2. Wells SAJ, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. (2015): Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma : The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*; 25(6):567-610.
3. Ipsen Pharma GmbH (2014): COMETRIQ 20 mg/80 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: September 2016 [Zugriff: 22.11.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Dackiw AP (2010): The surgical management of medullary thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am*; 43:365-74, ix.
5. Perros P, Colley S, Boelaert K, Evans C, Gerrard GE, Gilbert JA, et al. (2014): Guidelines for the management of thyroid cancer - Third edition. *Clinical endocrinology*; 81(s1):1-122.
6. Machens A, Gimm O, Ukkat J, Hinze R, Schneyer U, Dralle H (2000): Improved prediction of calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma patients by quantitative lymph node analysis. *Cancer*; 88(8):1909-15.
7. Raue F, Fassnacht M, Führer D, Frank-Raue K, Luster M, Kreissl M, et al. (2014): Management des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms. *Der Onkologe*; 20(6):591-8.
8. Rapkin L, Pashankar FD (2012): Management of thyroid carcinoma in children and young adults. *Journal of pediatric hematology/oncology*; 34:S39-S46.
9. Salama JK, Golden DW, Yom SS, Garg MK, Lawson J, McDonald MW, et al. (2014): ACR Appropriateness Criteria(R) thyroid carcinoma. *Oral oncology*; 50(6):577-86.
10. Tuttle RM, Haddad RI, Ball DW, Byrd D, Dickson P, Duh QY, et al. (2014): Thyroid carcinoma, Version 2.2014. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*; 12(12):1671-80; quiz 80.
11. Waguespack SG, Rich TA, Perrier ND, Jimenez C, Cote GJ (2011): Management of medullary thyroid carcinoma and MEN2 syndromes in childhood. *Nature reviews Endocrinology*; 7(10):596-607.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach ³ 35a SGB V - Cabozantinib. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3084/2015-01-22_AM-RL-XII_Cabozantinib_2014-08-01-D-121_TrG.pdf.
13. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G (2012): Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*; 23: vii110-119.
14. Pfizer Pharma GmbH (2012): Inlyta[®] 1/3/5/7 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2016 [Zugriff: 22.11.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

15. Bayer Pharma GmbH (2006): Nexavar[®] 200 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: November 2014 [Zugriff: 22.11.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Pfizer Pharma GmbH (2006): SUTENT[®] 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Februar 2016 [Zugriff: 22.11.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick D, Valcavi R, Hegedüs L, et al. (2010): American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract*; 16(1 Suppl):1-43.
18. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. (2009): Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*; 19:565-612.
19. Sippel RS, Kunnimalaiyaan M, Chen H (2008): Current management of medullary thyroid cancer. *The oncologist*; 13:539-47.
20. Raue F, Frank-Raue K (2015): Epidemiology and Clinical Presentation of Medullary Thyroid Carcinoma. Recent results in cancer research *Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*; 204:61-90.
21. Alberta Health Services (AHS) (2012): Targeted therapy for locally advanced unresectable or metastatic medullary thyroid carcinoma. [Zugriff: 15.08.2016]. URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-endo002-targeted-therapy-mtc.pdf>.
22. Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MA, Tincani AJ, Mazeto GM, Maciel LM (2014): Diagnosis, treatment, and follow-up of medullary thyroid carcinoma: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*; 58(7):667-700.

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 (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. 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). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von 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 Jugendliche und Kinder zu übertragen. Für diesen Evidenztransfer³ wird eine angemessene Vergleichbarkeit (*similarity*) zwischen Erwachsenen und Kindern vorausgesetzt. Ziel dieses Abschnittes ist herauszuarbeiten, dass sich das Erkrankungsbild des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Kindern und Erwachsenen nicht unterscheidet.

Als Schilddrüsenkrebs (Schilddrüsenkarzinom; ICD-10: C73.0) werden bösartige Neubildungen der Schilddrüse bezeichnet. Die bösartigen Tumore der Schilddrüse stellen die Gruppe der am häufigsten auftretenden malignen Tumor des endokrinen Systems dar. Im Vergleich mit anderen soliden Tumorarten stellen Schilddrüsenkarzinome mit einem Anteil von insgesamt etwa 1,3 % an allen Tumorneuerkrankungen in Deutschland (Stand 2012) eine relativ kleine Entität dar [2].

Unter dem Begriff Schilddrüsenkrebs werden verschiedene maligne Krankheitsentitäten zusammengefasst. Die in Deutschland mit Abstand größte Gruppe stellen die vom eigentlichen Schilddrüsenepithel, den Thyreozyten, ausgehenden Adenokarzinome (differenzierte Schilddrüsenkarzinome) mit einem Anteil laut Robert Koch-Institut von ca. 85 %, die wiederum in das sogenannte papilläre (ca. 72 %) und das follikuläre Schilddrüsenkarzinom (ca. 12 %) unterteilen [2]. Daneben existieren weitere, weniger häufige Formen wie das anaplastische Schilddrüsenkarzinom und das hier im Rahmen dieses Dokuments relevante medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC).

Das MTC wurde 1959 erstmals als eigene Tumorentität neben den differenzierten und undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen beschrieben [3]. Das MTC geht von den

³ Weitere Anforderungen an den Evidenztransfer siehe Abschnitt 4.4.2.

parafollikulären, auch C-Zellen⁴ genannten Zellen aus. Anders als die Thyreozyten entstammen diese neuroendokrinen Zellen dem Neuroektoderm und finden sich nur aufgrund entwicklungsgeschichtlicher Zusammenhänge (gewissermaßen zufällig) innerhalb der Schilddrüse [4, 5]. Neben zahlreichen weiteren Hormonen und biogenen Aminen produzieren sie das in den Calcium-Stoffwechsel involvierte Hormon Calcitonin (CTN).

Innerhalb der medullären Schilddrüsenkarzinome lassen sich die sporadischen (ca. 75 % aller MTC) und die hereditären Formen (ca. 25 % aller MTC) unterscheiden [6, 7].

Sporadisches MTC

Sporadische Schilddrüsenkarzinome entstehen durch spontane somatische Mutationen in C-Zellen der Schilddrüse (häufig auch im RET-Gen; siehe unten) [4]. Sie treten daher zumeist unilateral auf. Da die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Mutation kumulativ über die Zeit ansteigt, liegt der Erkrankungsgipfel zwischen der 5. und 6. Lebensdekade, d. h. im höheren Lebensalter als bei den hereditären Formen [7]. Da zudem grundsätzlich alle Menschen unabhängig von zusätzlichen das Risiko erhöhenden ungünstigen Umweltfaktoren eine solche spontane Mutation erleiden können, ist die sporadische MTC mit einem Anteil von rund 75% an allen MTC-Fällen am häufigsten.

Hereditäres MTC

Beim hereditären MTC hingegen liegt die das MTC verursachende Mutation 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. Praktisch allen hereditären Fällen liegt eine Mutation im RET-Protoonkogen (siehe unten) zugrunde.

Innerhalb der allesamt autosomal dominant vererbten hereditären MTC werden zumeist zwei Unterformen unterschieden, die in Assoziation mit den Multiplen Endokrinen Neoplasien (MEN) stehen [8]. 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 Multiplen Endokrinen Neoplasien 2 Typ A und 2 Typ B auf (MEN2A, etwa 90 – 95 % und MEN2B, etwa 5 – 10 % der MTC-Fälle bei Kindern) [9].

Auch wenn es sich um ein hereditäres MTC handelt, entspringt lediglich ein kleinerer Teil einer in der Familie bereits vorhandenen Mutation (beim MEN2B etwa 25 %); bei einem großen Teil der hereditären Fälle handelt es sich um *de novo*-Mutationen auf Keimbahnebene (bei MEN2B rund 75 %) [9].

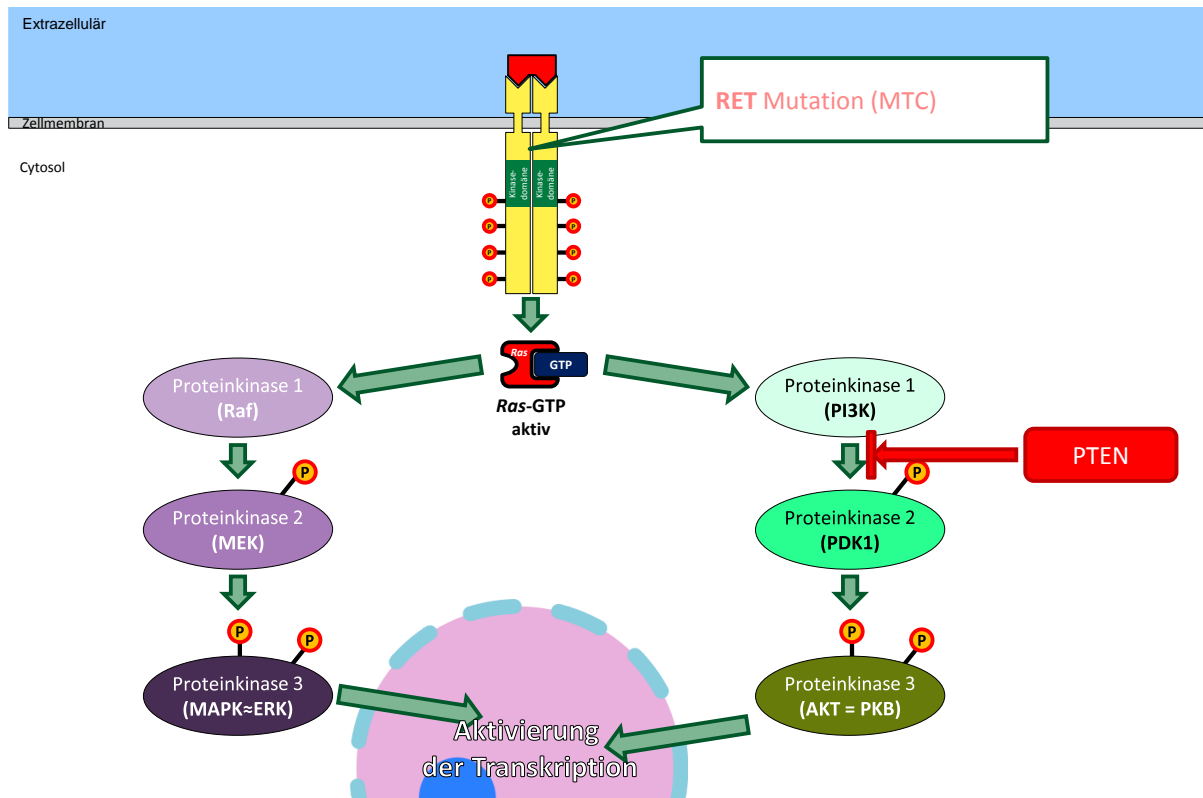
⁴ Ursprünglich von „Clear“ abgeleitet, da sie sich in der lichtmikroskopischen Betrachtung (bei üblicher Aufarbeitung) weitgehend „leer“ darstellen. Die Produktion von Calcitonin durch diese Zellen war zu diesem Zeitpunkt noch nicht etabliert.

Klinisch unterscheiden sich die hereditären und sporadischen Fälle bezogen auf das medulläre Schilddrüsenkarzinom kaum [7]. Die Aggressivität des MTC ist jedoch je nach Mutation unterschiedlich ausgeprägt [9, 10]. In der Medizin wird ein Tumor als aggressiv beschrieben, wenn dieser sich schnell entwickelt, wächst und streut [11]. Da zudem im Falle der hereditären Formen die ursächliche Mutation bereits mit Geburt in allen C-Zellen vorliegt, manifestieren sich die hereditären Formen der MTC deutlich früher als die sporadischen Formen. 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. Die Mutation M918T, die auch bei den sporadischen Fällen sehr häufig ursächlich ist, führt in aller Regel zu einem äußerst aggressiven Krankheitsverlauf.

Dies erklärt, warum bei Jugendlichen und Kindern, anders als die Gesamtverteilung zunächst vermuten lässt, die erblichen Formen des MTC stark dominieren.

Die Rezeptortyrosinkinase *RET*

RET ist ein Akronym für *REarranged during Transfection*. Die Bezeichnung ist der Entdeckungsgeschichte geschuldet und führt häufig zu Missverständnissen. Es handelt sich dabei um ein bei allen Menschen vorkommende physiologische Rezeptortyrosinkinase, deren Aktivierung unter anderem die nachgeschalteten RAS-MAPK- und PI3K-AKT-Signalkaskaden aktiviert (siehe auch Abbildung 3-1). Wie Tiermodelle zeigen, spielt *RET* vor allem in der Embryonalentwicklung eine zentrale Rolle, insbesondere auch für die aus dem Neuroektoderm entstammenden Zellen. Die spätere physiologische Bedeutung von *RET* in den C-Zellen ist bis heute noch nicht vollständig geklärt.

Abbildung 3-1: Bekannte *RET*-getriggerte Signalkaskaden

Quelle: Abbildung modifiziert nach Spitzweg et al. (2014)[12].

Mutationen, die zu einer unphysiologischen Aktivierung der Tyrosinkinaseaktivität des *RET*-Proteins in C-Zellen führen, fördern die Entwicklung und –progression des MTC erheblich. MTCs bei denen sich eine solche Mutation auf dem Gen der *RET*-Rezeptortyrosinkinasegen (10q11.2) findet, werden als „***RET*-positiv**“ bezeichnet. Dies trifft auf nahezu alle hereditären MTC und auf 40 – 80 % der sporadischen Fälle zu [13-18]. Einige Punktmutationen sind dabei besonders häufig und zeigen eine Phänotyp/Genotyp-Korrelation. So findet sich bei 95 % der MEN2B-Fälle und bei bis zu 80 % der *RET*-positiven, sporadischem MTC die Mutation M918T, die stets mit einem besonders aggressiven Erkrankungsverlauf assoziiert ist [13, 14, 16, 19, 20]. Die Gruppe der MEN2B-Merkmalsträger wird in den aktuellen ATA-Leitlinien [9] als Hochrisikogruppe gewertet, für die eine prophylaktische Thyroidektomie im ersten Lebensjahr empfohlen wird. Mutationen im Codon 634 sind typisch für MEN2A [18]. Merkmalsträger dieser Hochrisikogruppe sollten innerhalb der ersten 5 Lebensjahre thyroidektomiert werden [9].

Findet sich keine Mutation auf beiden Allelen des *RET*-Gens im Tumor spricht man von einem „*RET*-negativen“-MTC. In diesen *RET*-negativen Fällen, wird auch eine für die Pathogenese verantwortliche *RET*-Aktivierung über andere, bislang unbekannte Mechanismen diskutiert [19, 21].

Die frühzeitige chirurgische Entfernung der Schilddrüse ist bei Jugendlichen und Kindern die Therapie der Wahl und die einzige Chance auf Heilung und Vermeidung einer Metastasierung. Wird die Erkrankung bereits in einem frühen Stadium behandelt ist die Prognose des MTC auch und insbesondere bei Jugendlichen und Kindern im Allgemeinen sehr günstig. Sobald sich der Tumor jedoch über den Bereich der Schilddrüse hinaus ausgedehnt hat, d. h. wenn ein *advanced* MTC (aMTC) vorliegt, sinkt die Prognose rasch erheblich (siehe auch Abbildung 3-2). Ein aMTC umfasst Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung [22].

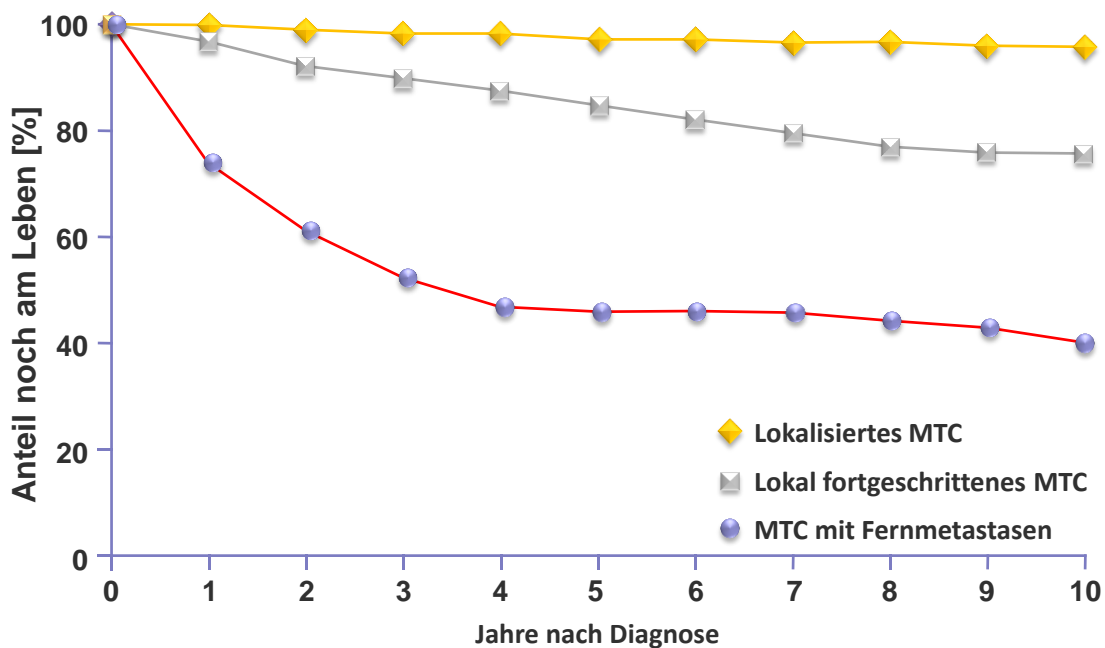


Abbildung 3-2: Zusammenhang zwischen krankheitsspezifischem Überleben und Tumorausbreitung zum Zeitpunkt der Diagnose basierend auf US-amerikanischen SEER-Daten (*Surveillance, Epidemiology, and End Results database*) der Jahre 1973-2002 für Patienten mit histologisch gesichertem MTC. [23]

Bei geschätzten 35 – 50 % aller Erkrankten erstreckt sich der Tumor jedoch bereits bei der Erstdiagnose über den Bereich der Schilddrüse hinaus und 10 – 15 % haben Fernmetastasen [23, 24] (siehe auch Abbildung 3-2). Bei etwa 50 % aller MTC-Patienten rezidiert die Erkrankung nach der Operation (siehe unten) [24]. Annähernd 90 % aller Patienten mit metastasierter Erkrankung erliegen letztendlich ihrem fortgeschrittenen Tumorleiden [25, 26]. Das Risiko lokoregionärer und Fernmetastasen steigt mit der Tumorgröße und Tumoraggressivität. Daher haben insbesondere relativ viele MEN2B-Kinder bereits bei Diagnose des MTC eine metastasierte Erkrankung.

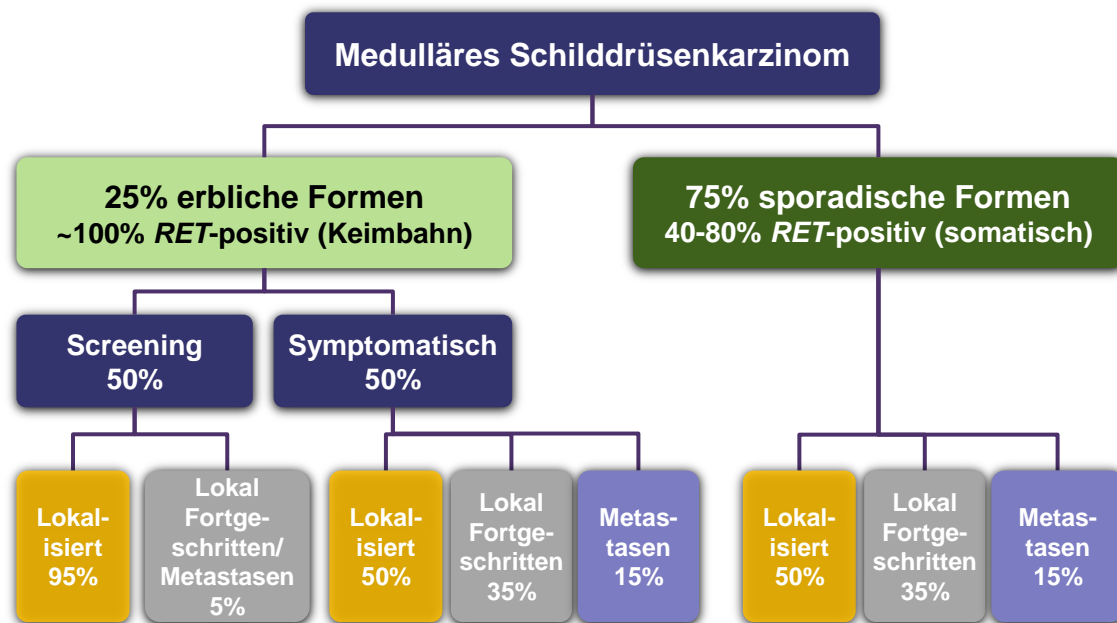


Abbildung 3-3: Zusammenhänge zwischen *RET*-Mutationsstatus, Erkrankungsform und Erkrankungsstadium bei Diagnose.

Quellen: Roman et al. (2006) [23] und Sippel et al. (2008), mit Angaben zur *RET*-Mutationshäufigkeit nach [13-18].

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 durch vom Tumor produzierte humorale Faktoren, oder durch die anatomische lokale Situation des Tumors bzw. der Metastase verursacht sind. So verursacht ein sich lokal am Hals ausbreitender Tumor 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. Durchfall und *Flush*-Syndrom sind häufig auftretende Symptome, die durch humorale Faktoren verursacht werden können. Durch Metastasen können zudem auch Schmerzen und Funktionsstörungen der Leber verursacht werden [27, 28].

Die Zellen des MTC sezernieren Calcitonin (CTN), Carcinoembryonales Antigen (CEA) und verschiedene biogene Amine und Hormone, die unter anderem für die im fortgeschritteneren Stadium des MTC oft zu beobachtenden massiven Durchfälle und *Flush*-Symptomatik verantwortlich sind [29]. Die Durchfälle können insbesondere bei Kindern schwerwiegende Ausmaße annehmen, schwer therapierbar sein und regelmäßige ärztliche Intervention erfordern.

Die Messung des CTN-Levels 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, wenngleich unspezifischerer 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-Levels hinsichtlich Krankheitsprogression wurde in mehreren Untersuchungen aufgezeigt [33, 34]. Dem entsprechend wird die Bedeutung einer kontinuierlichen Beobachtung der Serumlevel dieser Faktoren in den aktuellen Behandlungsleitlinien herausgestellt [32, 35].

Fazit zur Erkrankung

Wie in den vorherigen Abschnitten bereits beschrieben, ist das fortgeschrittene MTC sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen und Kindern eine lebensbedrohliche und äußerst seltene Erkrankung. Das MTC unterteilt sich in die sporadische und die erbliche hereditäre Form, die überwiegend bei Jugendlichen und Kindern auftritt, allerdings unterscheiden sie sich in ihrer Erkrankungsform kaum. Jugendliche und Kinder sind in der Regel von einem aggressiveren 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. Darüber hinaus haben, insbesondere MEN2B-Kinder, zum Zeitpunkt der Diagnose des MTC bereits eine metastasierte 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 [36].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf bei Jugendlichen und Kindern

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist zwar bei Jugendlichen und Kindern eine sehr seltene Ausprägung innerhalb der Gesamtheit der Schilddrüsenkarzinome, aber MTC ist die am häufigsten bei Kindern diagnostizierte Schilddrüsenmalignität. Das Risiko von lokoregionären Metastasen und Fernmetastasen steigt mit der Tumorgröße. Da medulläre Schilddrüsenkarzinome schon früh lymphogen metastasieren, haben viele Kinder zum Zeitpunkt des klinischen MTCs bereits eine metastasierte Erkrankung [37]. Nur eine operative Entfernung der Schilddrüse (Thyreoidektomie) und der umliegenden Lymphknoten bietet den erkrankten Kindern eine Aussicht auf Heilung, vorausgesetzt, dass der chirurgische Eingriff

umfassend ausgeführt wird und so frühzeitig erfolgt, dass sich das entartete Gewebe noch nicht außerhalb der Schilddrüse ausgebreitet hat und auch noch keine Fernmetastasen existieren.

In dem hier zu bewertenden Anwendungsgebiet, d. h. bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter, die am aggressiven und symptomatischen MTC und nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung leiden, wurde in der Regel der chirurgische Eingriff bereits in der Vergangenheit, entweder zur Vermeidung der Tumorbildung oder zur direkten Entfernung des Primärtumors, durchgeführt und ist aufgrund der weit fortgeschrittenen Erkrankung als kurativer Ansatz nicht mehr gegeben. Die Patienten versterben fast immer im Kindes- oder Jugendalter an ihrer Tumorerkrankung durch Progression und/oder Metastasierung. Behandlungsmöglichkeiten, die über eine symptomatische Therapie hinausgehen, stehen nicht zur Verfügung. Insbesondere sind keine Arzneimittel für Jugendliche und Kinder in Deutschland zugelassen.

Das MEN2B-Syndrom ist die aggressivste Ausprägung der multiplen endokrinen Neoplasie und ist charakterisiert durch MTC, Phäochromozytom, Ganglioneuromatose und marfanoiden Habitus. Bei Kindern mit einem MEN2B-Syndrom bricht die Erkrankung meistens in dem ersten Lebensjahr aus und bildet eine sehr aggressive Form des MTC mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität im Vergleich zum MEN2A-Syndrom aus [38]. Damit sind Kinder in der Regel von ihrer Demografie her von der aggressivsten Form des MTC betroffen. Durch die mangelnden Therapiemöglichkeiten gibt es gerade für diese schwer betroffenen Kinder keinen medikamentösen Behandlungsansatz, der gezielt die ursächliche bösartige Erkrankung behandelt.

Die Progression der Erkrankung geht mit zunehmender Morbidität des Patienten einher. Der langfristige Erhalt einer akzeptablen Lebensqualität steht für diese Patienten an erster Stelle. Da sich mit hoher Wahrscheinlichkeit früher oder später Calcitonin- und/oder Tumorbedingte Symptome manifestieren, wie z. B. Druck auf die Speise- bzw. Luftröhre, was zu Schluckbeschwerden beim Essen, Heiserkeit und zu Atemnot führen kann [39], 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 in Deutschland einen hohen unbefriedigten medizinischen Bedarf nach einer krankheitsspezifischen medikamentösen Behandlungsoption. Eine solche Therapie sollte in der Lage sein, das Fortschreiten der Erkrankung und ihrer Begleitsymptome hinauszuzögern, sowie ein Tumoransprechen zu erreichen. Sie sollte darüber hinaus auch bei Einsatz über einen langen Zeitraum hinweg für Kinder gut verträglich sein und sowohl die physische als auch psychische Entwicklung von Jugendlichen und Kindern nicht beeinträchtigen. Um den Einsatz in der pädiatrischen Population gerecht zu werden, muss es sich um ein zugelassenes, geprüftes und qualitätsgesichertes Kinderarzneimittel handeln.

Besondere Anforderungen an die Entwicklung von Kinderarzneimitteln – Pädiatrisches Prüfkonzept (PIP)

Nach Angaben des Bundesministeriums für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und der Europäischen Kommission werden derzeit mehr als 50 % der Kinder mit Arzneimitteln behandelt, die nicht an Kindern geprüft und für Kinder nicht zugelassen sind [40, 41].

Das Fehlen von speziell geprüften Arzneimitteln lässt häufig dem medizinischen Fachpersonal keine andere Wahl als Medikamente, die ausschließlich für Erwachsene geprüft wurden, „*off label*“, oder sogar „*unlicensed*“, d. h. die in der Indikation überhaupt nicht zugelassen sind, einzusetzen [42].

Arzneimittel, die für pädiatrische Patienten nicht zugelassen sind und aufgrund mangelnder Therapiemöglichkeiten trotzdem eingesetzt werden, stellen für die zu behandelnden Kinder ein hohes Risikopotential dar [41, 43]:

- Inadäquate Dosierungsinformationen können das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen, einschließlich solcher mit tödlichen Ausgang
- Die Behandlung kann aufgrund zu niedriger Dosierungen unwirksam sein
- Auf ärztliche Verschreibung hin zubereitete Arzneimittel (*formula magistralis* und *formula officinalis*) können von mangelhafter Qualität sein
- Es fehlen Fach- und Gebrauchsinformationen sowie Schulungsmaterial für Eltern und Betreuer, die eine kindgerechte und sichere Anwendung ermöglichen
- Die Auswirkungen auf die körperliche und geistige Entwicklung der pädiatrischen Patienten sind nicht oder nur unzureichend bekannt.

Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs für Kinderarzneimittel besteht für pharmazeutische Unternehmer seit 26. Juli 2008 als Folge der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 die Verpflichtung, für jedes zuzulassende Arzneimittel ein pädiatrisches Prüfkonzept (*Paediatric Investigation Plan*, PIP) bei erstmaliger Einreichung der Zulassungsunterlagen bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vorzulegen. Ziel dieser Verordnung ist es, dass die Entwicklung und Zulassung eines neuen Arzneimittels für Erwachsene auch zwangsläufig zu einer Zulassung bei pädiatrischen Patientengruppen führt, sofern die Anforderungen der EMA für die Durchführung eines pädiatrischen Prüfkonzeptes erfüllt sind und das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ausfällt. Der Pädiatrieausschuss (*Paediatric Committee*, PDCO) der EMA ist verantwortlich für die wissenschaftliche Beurteilung und Billigung der pädiatrischen Prüfkonzepte.

Allerdings ist dabei zu beachten, dass es sich bei Jugendlichen und Kindern nicht einfach um „kleine Erwachsene“ handelt, sondern vielmehr um eine äußerst heterogene Bevölkerungsgruppe (von Neugeborenen über Klein- und Schulkindern bis zu Jugendlichen), die sich z.B. in Bezug auf die Metabolisierung oder die Wirksamkeit des Wirkstoffs im

Körper deutlich von Erwachsenen unterscheiden können. Grundsätzlich fordert der Pädiatrieausschuss, dass die Zulassung eines neuen Kinderarzneimittels möglichst auf Grundlage qualitativ hochwertiger, ethisch vertretbarer Studien erfolgt.

Auf der einen Seite können klinische Erkenntnisse, die in Studien mit erwachsenen Patienten erhoben wurden, selten 1:1 auf die Anwendung bei Jugendlichen und Kindern übertragen werden. Auf der anderen Seite treten viele pädiatrische Erkrankungen nur vergleichsweise selten auf, wodurch sich eine Rekrutierung von geeigneten Patienten oftmals als sehr schwierig gestaltet und durch die starke Heterogenität der verschiedenen Entwicklungsstufen der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe noch zusätzlich erschwert wird. Zudem befindet sich der kindliche Körper in Wachstums-, Entwicklungs- und Reifephasen und darf nicht unnötigen Therapien und Untersuchungen ausgesetzt werden, damit diese Prozesse nicht irreversibel negativ beeinflusst werden. Darüber hinaus sind Jugendliche und vielmehr noch (junge) Kinder nicht in gleichem Maße wie Erwachsene in der Lage, die mit der Studienteilnahme verbundenen Risiken und Belastungen abzuschätzen und sollten daher vor unnötigen klinischen Studien geschützt werden.

Dieser Zielwertkonflikt wurde versucht in der Verordnung (EG) 1901/2006 dadurch zu lösen, dass das Ausmaß neuer klinischer Studien auf ein Minimum zu reduzieren ist. Sollten klinische Prüfungen zur Einschätzung des Risiko-Nutzen-Potentials doch notwendig sein, so sind diese grundsätzlich bei der am wenigsten verletzlichen Gruppe durchzuführen (d. h. bei Erwachsene statt bei Jugendlichen, bei älteren statt bei jüngeren Kindern) [44]. Stattdessen ist vorrangig auf vorhandene Evidenz bspw. aus publizierten Fallberichten oder aus bereits durchgeführten Studien mit Erwachsenen zurückzugreifen. Der Umfang des Evidenztransfers, der bei der Zulassung einer pädiatrischen Indikation möglich ist, hängt entscheidend davon ab, wie sehr die Daten aus der Ursprungspopulation für eine Übertragung auf die Zielpopulation geeignet sind. In jedem Fall müssen aber relevante Sicherheitsdaten in der pädiatrischen Zielpopulation selbst erhoben werden, um unerwartete altersspezifische Sicherheitsereignisse identifizieren zu können.

Pädiatrisches Prüfkonzept von Vandetanib

Im Fall von Vandetanib wurde das zu bewertende Arzneimittel bereits bei Erwachsenen hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Sicherheit geprüft. Da es sich beim medullären Schilddrüsenkarzinom um eine schwere Erkrankung handelt, die auch im Kindesalter auftritt und die derzeitigen Therapieoptionen nicht hinreichend sind, ist die Erarbeitung eines pädiatrischen Prüfkonzeptes durch den verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer (pU) zwingend vorgeschrieben. Der Pädiatrieausschuss der EMA prüfte und genehmigte das vom pU vorgelegte pädiatrische Prüfkonzept (EMEA-000052-PIP01-07-M03) am 03. November 2008 und stimmte einer Anpassung des pädiatrischen Prüfplans (P/0285/2013) am 29. November 2014 zu [45].

Patienten unter 5 Jahren sind von dem pädiatrischen Prüfkonzept für Vandetanib befreit, da die Erkrankung sehr selten ist und in der Regel erst ab einem Alter von 5 Jahren diagnostiziert

wird. Aus der Sicht der EMA ist eine Durchführung von klinischen Studien in der Altersklasse unter 5 Jahren nicht möglich.

Für den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib in der pädiatrischen Population ab 5 Jahren wurde eine monozentrische, nichtvergleichende, offene kombinierte Phase-I/II-Studie als angemessen und ethisch vertretbar anerkannt. Eine randomisierte kontrollierte Studie wurde nicht gefordert. Am 29. November 2014 stimmte die EMA einer Anpassung des pädiatrischen Prüfplans zu, dass 16 anstatt wie ursprünglich angedacht 21 Patienten für die Studie rekrutiert werden müssen. Die EMA bestätigte, dass eine höhere Patientenzahl für die Durchführung der Studie illusorisch wäre. Die Durchführung einer randomisierten, kontrollierten Studie ist mit so wenigen Patienten faktisch nicht umsetzbar [36, 45].

Die Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffes Vandetanib ist durch die Zulassungsstudien bereits bei Erwachsenen gezeigt. Die Daten der pädiatrischen Studie 98 zeigen zudem, dass Vandetanib (100 oder 150 mg/m²/Tag) bei Kindern mit aMTC über ein globales Sicherheitsprofil im Einklang mit dem von erwachsenen Patienten (300 mg/Tag) verfügt. Nach Angaben der EMA sind die Ergebnisse des primären Endpunktes Objektive Ansprechrate (ORR) in der pädiatrischen Population klinisch aussagekräftig und werden zusätzlich durch die sekundären Endpunkte gestützt [36]. Details zu den Ergebnissen der pädiatrischen Studie 98 und zu der Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von den Erwachsenen auf die Kinder sind in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers näher beschrieben.

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Mit Vandetanib ist es erstmalig gelungen, ein Kinderarzneimittel für Kinder ab 5 Jahren zu entwickeln, in einem ethischen vertretbaren Rahmen zu testen und ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zu erzielen. Die EMA bestätigte nach dem Datenschnitt der Studie 98 und mit der Erteilung der Zulassung am 16.12.2016, dass die Zulassungsstudie im ethischen Rahmen vertretbar ist, um die Wirkung und Verträglichkeit von Vandetanib bei Jugendlichen und Kindern nachzuweisen. Die EMA bestätigte auch, dass das klinische Ausmaß der Ergebnisse von Erwachsenen mit aMTC mit dem von Jugendlichen und Kindern mit aMTC vergleichbar ist [36]. Damit ist auch der Zusatznutzen von Erwachsenen auf Kinder übertragbar und als mindestens gering einzustufen.

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

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

- 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 zuvor beschriebenen 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. Neben der zu Erwachsenen vergleichbaren klinischen Wirksamkeit, die einen geringen Zusatznutzen impliziert, liegt zusätzlich ein qualitätsgesichertes zugelassenes Kinderarzneimittel vor, was im Gesamtbild einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt (s. auch Abschnitt 4.4.2).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Vorüberlegungen

Vandetanib ist zugelassen für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Jugendlichen und Kindern mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Schilddrüsenkarzinome treten bei Kindern sehr selten auf. Die häufigsten Formen sind papilläre und follikuläre Karzinome, wogegen medulläre Schilddrüsenkarzinome (MTC) sehr selten sind (*orphan disease*). Daher werden bei der Suche nach Angaben zur Prävalenz und Inzidenz auch Quellen betrachtet, die sich auf die allgemeine Bevölkerung beziehen und nicht spezifisch auf Jugendliche und Kinder beschränkt sind.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass es sich bei der Zielpopulation um Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter (< 18 Jahre) handelt und die Angaben aus der Literatur und öffentlichen Quellen, die sich auf andere Altersgruppen beziehen können, ggf. angepasst werden müssen.

Prävalenz und Inzidenz des MTC

Angaben aus nationalen öffentlichen Quellen

Für die Abbildung des deutschen Versorgungskontextes werden primär nationale öffentliche Quellen betrachtet.

Das bevölkerungsbezogene (epidemiologische) Krebsregister wird vom Robert Koch-Institut (RKI) geführt und dient zur Erhebung, Speicherung, Verarbeitung, Analyse und Interpretation von Daten über das Auftreten und die Häufigkeit von Krebserkrankungen. Nach Angaben des RKI lag die Prävalenzrate des Schilddrüsenkarzinoms (C73) im Jahr 2012 bei 4,6 Fällen bei Männern und 10,7 Fällen bei Frauen pro 100 000 Personen. In dem Bericht werden weder detaillierte Angaben zu den unterschiedlichen Formen des Schilddrüsenkarzinoms noch zu der Häufigkeit bei Kindern gemacht. Allerdings beschreibt das RKI die Inzidenz kindlicher Krebserkrankungen und gibt an, dass jährlich etwa 1 800 neu diagnostizierte Fälle im Alter unter 15 Jahren auftreten, was einer Inzidenz von jährlich 16,6 Fälle pro 100 000 Kinder dieser Altersgruppe entspricht. Seit der Erfassung aller Kinder und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr, werden zusätzlich durchschnittlich etwa 300 Fälle im Alter von 15 – 17 Jahren

pro Jahr gemeldet [2]. Die Angaben aus dem deutschen Krebsregister sind weder für die Zielpopulation Jugendliche und Kinder ab 5 Jahren noch für die Formen des Schilddrüsenkarzinoms (papilläre, follikuläre, medulläre usw.) nicht hinreichend beschrieben, sodass eine Herleitung der Prävalenz für diese Population anhand des Krebsregisters nicht möglich ist.

Das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) bildet ein für die gesamte Bundesrepublik umfassendes flächendeckendes epidemiologisches Krebsregister von hoher Datenqualität und mit einer Vollzähligkeit von über 95 % (seit etwa 1987). Die Registerpopulation umfasst Kinder, bei denen vor dem 15. Geburtstag eine maligne Erkrankung oder ein histologisch gutartiger Hirntumor diagnostiziert wurde und die bei der Diagnosestellung der bundesdeutschen Wohnbevölkerung angehörten. Seit 01.01.2009 erfasst das DKKR alle Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr (= diagnostiziert vor dem 18. Geburtstag) basierend auf der „Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Jugendlichen und Kindern mit hämato-onkologischen Krankheiten“ [46].

In Deutschland wird zur Verschlüsselung von Tumorerkrankungen in Krebsregistern seit dem 01.01.2013 die deutschsprachige Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, Dritte Ausgabe (ICD-O-3), Erste Revision eingesetzt [47]. Für die Erkrankung Schilddrüsenkarzinom wird die ICD-O-Kodierung C73.9 angegeben, die neben dem medullären Schilddrüsenkarzinom auch alle weiteren Schilddrüsenmalignitäten umfasst. Das DKKR dokumentierte für Deutschland in dem Zeitraum 1980 – 2014 insgesamt 327 Fälle mit Schilddrüsenkarzinom bei Kindern in einem Alter von unter 15 Jahren. Da erst seit 1991 auch Erkrankungen in den neuen Bundesländern erfasst werden und somit eine gewisse Unsicherheit bzgl. der Datenerhebung besteht, wird diese Angabe zur Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation nicht berücksichtigt. Für den Zeitraum 2009 – 2014 gibt das DKKR 125 gemeldete Fälle mit Schilddrüsenkarzinom bei Kindern in einem Alter von unter 18 Jahren an [48].

Nach den Angaben des DKKR beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit in der Erkrankung Schilddrüsenkarzinom für 5 Jahre 99 %, für 10 Jahre 98 % und für 15 Jahre 95 %. Unter der Annahme, dass alle 125 diagnostizierten und erfassten Fälle zum heutigen Zeitpunkt noch leben, d. h. noch nicht verstorben sind und noch unter 18 Jahre alt sind, dann kann man von einer geschätzten Prävalenz von 0,95 Fälle pro 100 000 Kinder in Deutschland ausgehen (125 Fälle auf 13 134 352 Kinder unter 18 Jahre = 0,95). Für die Bevölkerungszahl in den unterschiedlichen Altersgruppen wurde eine Abfrage über die GENESIS-Online Datenbank des Statistischen Bundesamtes nach Bevölkerung (Zensus) „Deutschland, Geschlecht, Altersgruppe“ (Code 12111-0004) durchgeführt [49]. Für das Alter 5 Jahre und 18 Jahre wird angenommen, dass die Verteilung innerhalb der Altersgruppe gleichmäßig ist und somit der entsprechende Anteil für die weiteren Berechnungen berücksichtigt wird (Bsp.: Alter 5 Jahre = $\frac{1}{3}$ der Altersgruppe 3 bis unter 6 Jahre).

Die Angaben des DKKR sind mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da nicht zwischen den unterschiedlichen Formen der Schilddrüsenkarzinome unterschieden wird. Allerdings ist

aus der Literatur bekannt, dass der Anteil von medullärem Schilddrüsenkarzinom im Vergleich zu den anderen Erkrankungsformen zwischen 3 – 10 % liegt [28, 32, 38, 50-52] [53, 54].

Insgesamt folgt, dass ca. 93 Kinder in Deutschland im Alter von 5 bis unter 18 Jahre ein Schilddrüsenkarzinom haben und von denen 3 – 9 Patienten an der medullären Form erkrankt sind (s. Tabelle 3-1).

Da die GKV-Zielpopulation ebenfalls nur Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 18 Jahren umfasst, dürfen auch nur GKV-Versicherte für diese Altersklasse betrachtet werden. Für die Berechnung der Patientenzahl in der GKV wird nicht die in Abschnitt 3.2.4 angegebene Quelle „Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln“ (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf) verwendet, da sie zum einen nicht dem aktuellsten Stand entspricht und zum anderen keine Aufteilung nach unterschiedlichen Altersgruppen zulässt. Stattdessen wird für die Bestimmung der Patientenzahl in der GKV die aktuellste Datenerhebung des Risikostrukturausgleichs „GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2014“ (Stand: 19.02.2016), im Alter von 5 – 18 Jahre berechnet (8 361 039 GKV-versicherte Kinder)⁵ [55].

⁵ Die Abfrage erfolgte am 17.11.2016 und liegt nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt. Mittlerweile liegen neuere Angaben des Bundesversicherungsamtes vor, die allerdings zu keiner relevanten Änderung hinsichtlich der „kleinen Größenordnung“ führen würden.

Tabelle 3-1: Tabellarische Zusammenfassung der Berechnungen für Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter mit MTC

	Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Jugendlichen und Kindern
	Geschätzte Prävalenz	Geschätzte Anteile
ICD-O-73.9 Kinder bis 18 Jahre [48] 2009 – 2014: 125 Fälle Kinder in Deutschland bis unter 18 Jahre ^a 13 134 352	0,95 pro 100 000 Kinder	3 – 10 %^c
Kinder in Deutschland 5 bis unter 18 Jahre ^a 9 799 707	93 Patienten	3 – 9 Patienten
GKV-Patienten 5 bis unter 18 Jahre ^b 8 361 039	79 Patienten	2 – 8 Patienten
^a Abfrage über GENESIS-Online Datenbank des statistischen Bundesamtes, Bevölkerung (Zensus): Deutschland, Stichtag, Geschlecht, Altersgruppe (Stichtag: 09.05.2011, Code 12111-0004) ^b GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen für das Jahr 2014 (Stand: 19.02.2016) ⁶ des Bundesversicherungsamtes für den Risikostrukturausgleich für alle Berichtsjahre ^c Kloos et al. (2009), Maia et al. (2014), Pacini et al. (2012), Rapkin et al. (2012), Raue & Raue (2008), Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) (2012), Hogan et al. (2009), Gerber et al. (2015) [28, 32, 38, 50-54]		

Angesichts der onkologischen Indikation, die regelmäßig behandlungsbedürftig und mit einem stationären Aufenthalt verbunden ist (z. B. wenn eine Thyreoidektomie vorgenommen wird), werden die Prävalenz- bzw. Inzidenzraten für den deutschen Versorgungsraum anhand der Krankenhausfallstatistik für Deutschland auf Plausibilität überprüft.

Entsprechend der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – German Modification (ICD-10-GM) fallen Schilddrüsenkarzinome unter die Kodierung „C73 Bösartige Neubildung der Schilddrüse“ [56]. Die aktuellste Krankenhausstatistik zu der ICD-10-Kodierung C73 wird aus der Fachserie 12 Reihe 6.2.1 des Statistischen Bundesamtes [57] entnommen. Sie bezieht sich auf die Meldungen zur Diagnosestatistik auf alle im Laufe des Berichtsjahres entlassenen vollstationären Patienten (Krankenhausfälle). Die Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de) greift auf die Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes zu.

Eine Betrachtung der letzten 6 Jahre (2009 – 2014) in der Altersgruppe 5 bis unter 15 Jahren zeigt insgesamt eine jährliche Spanne von 97 – 124 Krankenhausfällen mit der ICD-10-Kodierung C73. Für die Altersgruppe 15 bis unter 20 Jahre wird insgesamt eine Spanne von 240 – 313 Krankenhausfällen angegeben. Es wird angenommen, dass die

⁶ Die Abfrage erfolgte am 17.11.2016 und liegt nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt. Mittlerweile liegen neuere Angaben des Bundesversicherungsamtes vor, die allerdings zu keiner relevanten Änderung hinsichtlich der „kleinen Größenordnung“ führen würden.

Krankheitsverteilung innerhalb der Altersgruppe gleichmäßig ist. Somit ergibt sich die Gesamtzahl der Krankenhausfälle für die Altersgruppe der Zielpopulation 5 Jahre und älter aus der Summe der Altersgruppe 5 bis unter 15 Jahren und $\frac{3}{5}$ aus der Altersgruppe 15 bis unter 20 Jahren. Somit entsteht eine Gesamtspanne von 241 – 312 Krankenhausfälle mit einer bösartigen Neubildung der Schilddrüse. Berücksichtigt man zusätzlich den Anteil an geschätzten Erkrankungen mit MTC (3 – 10 %) [28, 32, 38, 50-52] (s. Abschnitt 3.2.1), so ergibt sich eine jährliche Spanne von 7 – 31 Fälle mit MTC über einen Zeitraum von 2010 – 2014. In der folgenden Tabelle werden die Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes und die Berechnungen für die Zielpopulation zusammengefasst.

Tabelle 3-2: Diagnosedaten der Krankenhäuser für C73 Bösartige Neubildung der Schilddrüse ab 2010 [57]

ICD-10-Kodierung C73 Bösartige Neubildung der Schilddrüse	Jahr					
	2014	2013	2012	2011	2010	2009
5 bis unter 15 Jahre	109	97	108	106	107	124
15 bis unter 20 Jahre	273	240	281	247	259	313
$\frac{3}{5}$ der 15 bis unter 20 Jahre	164	144	169	148	155	188
Summe der Krankenhausfälle (5 – 18 Jahre)	273	241	277	254	262	312
Summe der Krankenhausfälle mit MTC (3 – 10 %) (5 – 18 Jahre)	8 – 27	7 – 24	8 – 28	8 – 25	8 – 26	9 – 31

Die Krankenhausfallstatistik erfasst nur Hauptdiagnosen bei Entlassungen (inkl. Versterben) aus dem Krankenhaus. Bei der Erhebung der Daten werden die versicherten Patienten nicht zwischen privater und gesetzlicher Krankenversicherung unterschieden. Außerdem kann über die ICD-10-Kodierung nicht zwischen den unterschiedlichen Formen wie papillärem, follikulärem und medullärem Schilddrüsenkrebs unterschieden werden. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass ein im Krankenhaus behandelter Patient innerhalb eines Jahres und über die Jahre mehrmals als erfasster Krankenhausfall auftreten kann. Weiterhin werden nicht alle Patienten regelmäßig stationär behandelt.

Das Ergebnis der Recherche zeigt, dass die Krankenhausstatistik angesichts der stationären Krankenhausfälle mit der Hauptdiagnose C73 „Bösartige Neubildung der Schilddrüse“ nur bedingt die Prävalenz und Inzidenz für MTC bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter wiedergeben kann. Aus diesem Grund werden die Krankenhausfälle für MTC bei Jugendlichen und Kindern aus den Diagnosedaten der Krankenhäuser nicht für die Herleitung der Prävalenzrate der GKV-Patienten herangezogen. Die Daten zeigen allerdings, dass die im vorherigen Abschnitt genannten Prävalenzraten sich in einem plausiblen Rahmen bewegen.

Angaben aus den Leitlinien und der Literatur

Für die Vollständigkeit der Betrachtung zur Prävalenz und Inzidenz des MTC wurden die relevanten Leitlinien, die bei der Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen wurden (s. Abschnitt 3.1.2), auf Angaben hinsichtlich der Epidemiologie geprüft.

Die europäische Leitlinie der *European Society for Medical Oncology* (ESMO) zu Schilddrüsenkrebs [32] bezieht sich bei der Herleitung der Inzidenz auf eine US-amerikanische Übersichtsarbeit von Aschebrook-Kilfoy et al. aus 2011 [58]. Dabei wird eine jährliche Inzidenzrate für Schilddrüsenkarzinome von 7,7 Fällen pro 100 000 Einwohner genannt. Die Inzidenzrate für MTC beträgt laut Angaben der Übersichtsarbeit 0,11 Fälle pro 100 000 Einwohner und ist unabhängig von Rasse/Ethnie und Geschlecht. Es werden keine Angaben zu Jugendlichen und Kindern innerhalb der Erkrankung gemacht. Daher wird diese Quelle nicht zur Herleitung der Prävalenz für das vorliegende Anwendungsgebiet betrachtet.

Die britische Leitlinie der *British Thyroid Association* (BTA) zu Schilddrüsenkrebs [59] berichtet über den Zeitraum von 1971 – 1995 eine Prävalenzrate von 2,3 Fälle pro 100 000 Frauen und 0,9 Fälle pro 100 000 Männer, die an Schilddrüsenkrebs erkrankt sind, mit etwa 900 Fälle die neuerkrankt sind und 250 gemeldeten Todesfälle. In dieser Leitlinie werden keine Angaben zu MTC gemacht und sie ist daher für die Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation nicht geeignet.

In einer multidisziplinären Konsensus-Leitlinie zu pädiatrischen endokrinen Tumoren aus Großbritannien [60] wird eine jährliche Inzidenzrate für Schilddrüsenkarzinome von 0,5 Fälle pro 1 000 000 Kinder genannt. Nach Angaben des britischen Kinderkrebsregisters waren in dem Zeitraum von 1971 – 2000 insgesamt 42 Kinder im Alter von unter 15 Jahren an MTC erkrankt. Diese Angaben geben einen sehr guten Hinweis hinsichtlich der Größenordnung der Prävalenz und Inzidenz für Jugendliche und Kinder, allerdings entsprechen sie nicht dem deutschen Versorgungskontext und werden im weiteren Verlauf nicht weiter betrachtet.

Aus der internationalen Leitlinie der AACE/AME/ETA [61, 62] ergeben sich keine epidemiologischen Angaben zur Prävalenz oder Inzidenz des MTC bei Jugendlichen und Kindern.

In der amerikanischen Leitlinie der *American Thyroid Association* (ATA) über MTC von 2009 [28] wird auf Basis einer Publikation von Elisei et al. [63] eine Prävalenz von 0,40 % berichtet. In der Publikation wurden die Calcitonin-Levels von 10 864 Patienten mit knotigen Schilddrüsenerkrankungen untersucht und anhand dieser MTC diagnostiziert. Die Angaben zur Prävalenz können zur Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation nicht herangezogen werden, da diese aufgrund der Vorselektion der Patienten hochverzerrt sind.

In der überarbeiteten Version der amerikanischen Leitlinie der *American Thyroid Association* (ATA) zu MTC [9] wird zunächst im Kapitel zum hereditären MTC die Häufigkeit des MEN2A mit 1 Fall pro 1 973 500 und MEN2B mit 1 Fall auf 38 750 000 beschrieben. Diese

Zahlen entsprechen nicht der vollständigen Zielpopulation im Dossier und können daher zur Herleitung der Patientenzahl nicht verwendet werden. Es finden sich keine allgemeinen Angaben zur Prävalenz und Inzidenz des MTC.

Eine weitere US-amerikanische Leitlinie zum Schilddrüsenkarzinom [64] von der *radiologischen Fachgesellschaft* gibt eine Inzidenz für Schilddrüsenkarzinome von etwa 37 000 US-Amerikanern an, wobei die Anzahl aufgrund von besseren Diagnosemöglichkeiten jährlich ansteigt. Jährlich sterben etwa 1 600 Menschen an Schilddrüsenmalignitäten in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA). Die Angaben erscheinen sehr ungenau oder nur grob geschätzt. Des Weiteren werden keine Angaben zu MTC gemacht. Die Angaben der Leitlinie sind für die Herleitung der Prävalenz und Inzidenz für die hier betrachtete pädiatrische Zielpopulation nicht geeignet.

Die US-amerikanische Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) zu Schilddrüsenkarzinome [65] gibt für das Jahr 2014 an, dass 62 980 neue Fälle mit Schilddrüsenkrebs in den USA aufgetreten sind und die Zahl jährlich ansteigt. Auch hier sind keine Angaben zur Prävalenz oder Inzidenz bei MTC ersichtlich.

Die brasilianische Konsensus-Leitlinie [50] und die Behandlungsempfehlung des kanadischen Gesundheitssystems [66] enthalten keine Informationen zur Prävalenz und Inzidenz von MTC.

Angaben aus internationalen öffentlichen Quellen

Neben den Angaben aus den relevanten Leitlinien wurde auch nach öffentlichen Datenquellen bzw. Datenbanken gesucht, die einen Hinweis zur Epidemiologie des MTC bei Jugendlichen und Kindern geben könnten. Das Onlineportal orpha.net (www.orpha.net) wird von der EU-Kommission geführt und veröffentlicht Angaben zu seltenen Erkrankungen. Das MTC (ORPHA-Nummer 1332) wird als seltene Erkrankung bei orpha.net geführt und nennt eine Prävalenzrate von 1 – 9 Fälle pro 100 000 EU-Einwohner [67, 68]. Veröffentlichte Zahlen speziell zu Deutschland sind nicht erhältlich und auch die Angaben des aktuellen Orphanet-Berichts zu den europäischen Zahlen aus März 2016 sind 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.“ [68]. Angesichts der hohen Unsicherheit bzgl. der Datengrundlage werden die Angaben im weiteren Verlauf nicht weiter betrachtet.

In der öffentlichen Zusammenfassung der *Orphan Drug Designation* der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für Vandetanib zur Behandlung erwachsener Patienten mit MTC wird nach Angaben des *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) eine Prävalenz von weniger als 7 pro 100 000 EU-Einwohner angegeben [69], was unterhalb der zulässigen Grenze für eine *Orphan Drug Designation* (5 Personen in 10 000) liegt. Die Angaben zur

Prävalenz beruhen auf Angaben der Europäischen Union (EU 25), Norwegen, Island und Liechtenstein. Dies repräsentiert eine Bevölkerung von 459 700 000 (Eurostat 2004). Da es sich hierbei nur um grobe Schätzungen handelt (< 7 pro 100 000) und dies die Berechnungen von kleinen Patientenzahlen stark verzerren kann, werden diese Angaben nicht weiter berücksichtigt. Darüber hinaus liefern diese keine Informationen bzgl. der Prävalenz und Inzidenz bei Jugendlichen und Kindern.

Das *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER) des *National Cancer Institute* (NCI) ist ein Programm zur Erfassung von Krebsfällen von verschiedenen Standorten und Quellen der Vereinigten Staaten von Amerika (USA). Die Datenerhebung begann im Jahr 1973 mit einer begrenzten Menge von Registern und wurde immer mehr erweitert, um auch weitere Gebiete und Demographien zu erfassen. Für das Jahr 2013 wurden insgesamt 637 115 Patienten mit Schilddrüsenkrebs erfasst [70]. Allerdings werden keine detaillierten Angaben zu den unterschiedlichen Formen des Schilddrüsenkarzinoms gemacht. Damit kann das Programm für die Herleitung der Prävalenz und Inzidenz im deutschen Versorgungskontext nicht herangezogen werden. Darüber hinaus lassen sich die Zahlen nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Fazit zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Die Verfügbarkeit von epidemiologischen Daten zu MTC aus der Literatur und den öffentlichen Datenquellen ist insgesamt sehr eingeschränkt, insbesondere für Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter innerhalb Deutschlands. Daher wird die Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf den Angaben des deutschen Kinderkrebsregisters (DKKR) begründet. Die Angaben des DKKR haben den Vorteil, dass sie den deutschen Versorgungskontext flächendeckend abbilden und eine Vollzähligkeit von 95 % haben. Wie in Tabelle 3-1 zusammenfassend dargestellt ergibt sich für die deutsche GKV-Zielpopulation eine Prävalenz von 2 – 8 Jugendliche und Kinder im Alter von 5 und älter, die an MTC erkrankt sind. Die Patientenzahl aus dem DKKR fügt sich in das Gesamtbild der Zielpopulation in Deutschland ein und wird noch einmal durch die niedrigen Krankenhausfälle (7 – 28) aus der Krankenhausstatistik bestätigt (s. Tabelle 3-2).

Die jährliche Inzidenzrate für Schilddrüsenkarzinome beträgt nach Angaben des DKKR 1,1 Fälle pro 1 000 000 Kinder. Diese Inzidenzrate umfasst alle Formen des Schilddrüsenkarzinoms bei Jugendlichen und Kindern [48]. Würde man den Anteil der MTC mit 3 – 10 % herausrechnen, so würde sich eine Inzidenzrate von 0,0033 – 0,011 pro 100 000 Kinder ergeben.

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. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Änderung in der Prävalenz und Inzidenz

Der einzige bekannte exogene Faktor, der einen Einfluss auf das Risiko der Entstehung von Schilddrüsenkarzinomen bei Kindern hat, ist ionisierende Strahlung. Nach Angaben der europäischen Leitlinie der ESMO zu Schilddrüsenkarzinom [32] wurde eine erhöhte Inzidenz von Schilddrüsenkrebs bei Jugendlichen und Kindern in der Ukraine, Weißrussland und bestimmten Regionen Russlands bereits 4 Jahre nach dem Tschernobyl-Unfall beobachtet. Die Inzidenz für Schilddrüsenkrebs vor dem Tschernobyl-Unfall war mit einer Rate von 0,5 bis 1,0 auf 1 000 000 Kindern sehr gering. Nach der Explosion des Tschernobyl-Reaktors im Jahr 1986 wurde ein dramatischer Anstieg der Inzidenz von gutartigen und bösartigen Tumoren der Schilddrüse (80-mal mehr) bei Kindern, die in der Zeit des Unfalls in einem Bereich rund um den Reaktor geboren oder gezeugt wurden, beobachtet [71]. Diese Veränderungen in der Inzidenz und Prävalenz sind regionale Phänomene, die für die deutsche GKV-Population im betrachteten Anwendungsgebiet keine Rolle spielen und im weiteren Verlauf nicht weiter berücksichtigt werden.

Nach Angaben des DKKR und unter Berücksichtigung des Anteils von MTC berechnet sich die jährliche Inzidenzrate 0,0033 – 0,011 pro 100 000 Kinder [48]. Diese Angaben sind für Jugendliche und Kinder mit MTC leicht überschätzt, denn es werden weder die jährliche Mortalitätsrate noch das Erreichen des 18. Lebensjahres, wodurch die Patienten nicht mehr Teil der Zielpopulation wären, berücksichtigt.

Aufgrund der hohen Unsicherheit, der sehr geringen Patientenzahlen und der verschwindend kleinen Inzidenzrate werden keine Änderungen der Prävalenz und Inzidenz des MTC bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren oder älter in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre erwartet. Im weiteren Vorgehen wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz und Inzidenz zum MTC bei pädiatrischen Patienten über lange Sicht in der hier hergeleiteten Größenordnung bleibt. Entsprechende Unsicherheiten sind bereits in den geschätzten Spannen abgebildet.

Tabelle 3-3: Entwicklung der Prävalenz zum MTC bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter innerhalb der nächsten fünf Jahre bezogen auf GKV-Patienten in Deutschland

	Jahr				
	2016	2017	2018	2019	2020
GKV-Patienten ⁷ mit MTC 5 – 18 Jahre	2 – 8	2 – 8	2 – 8	2 – 8	2 – 8
Daraus berechnete Prävalenz	0,02 – 0,1 pro 100 000 Kinder	0,02 – 0,1 pro 100 000 Kinder	0,02 – 0,1 pro 100 000 Kinder	0,02 – 0,1 pro 100 000 Kinder	0,02 – 0,1 pro 100 000 Kinder

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

⁷ Unter der Annahme, dass die Anzahl GKV-Versicherten im Alter von 5 – 18 Jahre (8 361 039) konstant bleibt.

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung bei.	3 – 9	2 – 8

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Prävalenz und Inzidenz des MTC bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter wurde wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben hergeleitet und auf die Patienten in der GKV hochgerechnet.

Es ergibt sich eine Spanne von 2 – 8 pädiatrischen Patienten im Alter von 5 Jahren und älter mit einer Diagnose für MTC. Diese Patienten sind grundsätzlich alle behandlungsbedürftig. Nach Abschnitt 3.2.1 umfasst die Zielpopulation von Vandetanib Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter, die ein aggressives und symptomatisches medulläres Schilddrüsenkarzinom haben, und deren Erkrankung nicht resektabel, lokal fortgeschritten oder metastasiert ist.

Diese Spanne ist sowohl über- als auch unterschätzt und mit einer großen Unsicherheit behaftet. Zum einen sind die zitierten Datenbasen nicht vollständig, enthalten eventuell Erfassungsfehler oder beziehen sich auf Zeiträume in der Vergangenheit. Zum anderen wurden die geschätzten Anteile für die medulläre Form des Schilddrüsenkarzinoms von erwachsenen Patienten auf Kinder übertragen und es wurden keine Todesfälle über die Zeit berücksichtigt.

Angaben zur genauen Anzahl der Jugendlichen und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter, die aktuell sind und in den Folgejahren an nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung leiden, sind nicht zu leisten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. 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 3-5: 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®)	Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter mit einem aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.	beträchtlich	2 – 8

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Prävalenz und Inzidenz des MTC bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter wurde wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben hergeleitet und auf die Patienten in der GKV übertragen.

Die Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ergibt sich aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet und ist der deutschen Fassung der SmPC entnommen [72]. Der Zusatznutzen besteht für alle Patienten der pädiatrischen Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Beschreibung der Erkrankung und Ursache der Erkrankung erfolgt anhand medizinischer Fachliteratur [3-5, 9, 13-21, 23-35, 37, 38, 50-52, 65, 73, 74].

Die Zielpopulation für die Anwendung von Vandetanib wurde anhand der relevanten Angaben in der deutschen Fassung der SmPC [72] charakterisiert.

Den epidemiologischen Daten liegen unterschiedliche Quellen zugrunde. Zum einen wurden die relevanten Leitlinien nach Angaben zur Prävalenz und Inzidenz gesichtet. Die Auswahl der relevanten Publikationen erfolgte nicht anhand vordefinierter Ein- und Ausschlusskriterien, sondern anhand des Informationsgehaltes zur Epidemiologie. Ergänzend wurden epidemiologische Quellen aus dem CHMP Assessment Report [36] und einem weiteren Bericht der CHMP [75] verwendet. Zum anderen wurden öffentliche Datenquellen händisch nach epidemiologischen Angaben durchsucht. Für die Herleitung der Patientenzahl im relevanten Anwendungsgebiet wurden letztendlich die Angaben des deutschen Kinderkrebsregisters (DKKR) verwendet und auf die Patienten in der GKV übertragen.

Für die Bestimmung der Patientenzahl in der GKV wurde die aktuellste Datenerhebung des Risikostrukturausgleichs „GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2014“ betrachtet. Die Abfrage erfolgte am 17.11.2016 und liegt nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt. Mittlerweile liegen neuere Angaben des Bundesversicherungsamtes vor, die allerdings zu keiner relevanten Änderung hinsichtlich der „kleinen Größenordnung“ führen würden.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Robert Koch-Institut (RKI) (2015): Krebs in Deutschland 2011/2012. [Zugriff: 18.08.2016]. URL: http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2015.pdf.
3. Hazard JB, Hawk WA, Crile G, Jr. (1959): Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. The Journal of clinical endocrinology and metabolism; 19:152-61.
4. Orlandi F, Caraci P, Mussa A, Saggiorato E, Pancani G, Angeli A (2001): Treatment of medullary thyroid carcinoma: an update. Endocrine-related cancer; 8:135-47.
5. Schmid KW (2010): Pathogenese, Klassifikation und Histologie von Schilddrüsenkarzinomen. Der Onkologe; 16:644-56.
6. Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M (2010): Medullary thyroid carcinoma. Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)); 22(6):475-85.
7. Raue F, Frank-Raue K (2015): Epidemiology and Clinical Presentation of Medullary Thyroid Carcinoma. Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer; 204:61-90.
8. Wells SA, Jr., Pacini F, Robinson BG, Santoro M (2013): Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. The Journal of clinical endocrinology and metabolism; 98(8):3149-64.
9. Wells SAJ, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. (2015): Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma : The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Thyroid; 25(6):567-610.
10. Frank-Raue K, Raue F (2015): Hereditary Medullary Thyroid Cancer Genotype-Phenotype Correlation. Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer; 204:139-56.
11. National Cancer Institute (NCI) (2015): NCI Dictionary of Cancer Terms. [Zugriff: 04.11.2016]. URL: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=46053>.
12. Spitzweg C, Bible KC, Hofbauer LC, Morris JC (2014): Advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: the sodium iodide symporter and other emerging therapeutic targets. The lancet Diabetes & endocrinology; 2(10):830-42.
13. Eng C, Mulligan LM, Healey CS, Houghton C, Frilling A, Raue F, et al. (1996): Heterogeneous mutation of the RET proto-oncogene in subpopulations of medullary thyroid carcinoma. Cancer research; 56:2167-70.
14. Castellone MD, Santoro M (2008): Dysregulated RET signaling in thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am; 37:363-74.

15. de Groot JWB, Zonnenberg BA, van Ufford-Mannesse PQ, de Vries MM, Links TP, Lips CJ, et al. (2007): A phase II trial of imatinib therapy for metastatic medullary thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 92:3466-9.
16. Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, et al. (2008): Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 93:682-7.
17. Romei C, Elisei R, Pinchera A, Ceccherini I, Molinaro E, Mancusi F, et al. (1996): Somatic mutations of the ret protooncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma are not restricted to exon 16 and are associated with tumor recurrence. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 81:1619-22.
18. Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, Vecchio G, Fusco A (2004): Minireview: RET: normal and abnormal functions. *Endocrinology*; 145:5448-51.
19. Cerrato A, De Falco V, Santoro M (2009): Molecular genetics of medullary thyroid carcinoma: the quest for novel therapeutic targets. *Journal of molecular endocrinology*; 43:143-55.
20. Eng C (1999): RET proto-oncogene in the development of human cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 17:380-93.
21. Cleary JM, Sadow PM, Randolph GW, Palmer EL, Lynch TP, Nikiforov YE, et al. (2010): Neoadjuvant treatment of unresectable medullary thyroid cancer with sunitinib. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 28:e390-2.
22. Hadoux J, Pacini F, Tuttle RM, Schlumberger M (2016): Management of advanced medullary thyroid cancer. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*; 4(1):64-71.
23. Roman S, Lin R, Sosa JA (2006): Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer*; 107:2134-42.
24. Sippel RS, Kunnimalaiyaan M, Chen H (2008): Current management of medullary thyroid cancer. *The oncologist*; 13:539-47.
25. Cohen R, Buchsenschutz B, Estrade P, Gardet P, Modigliani E (1996): [Causes of death in patients suffering from medullary thyroid carcinoma: report of 119 cases] - English Abstract. (Causes de mortalite chez les patients atteints de cancer Medullaire de la thyroide. GETC. Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine.). *Presse Med*; 25:1819-22.
26. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, et al. (1998): 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. *Clinical endocrinology*; 48:265-73.
27. Karges W, Brabant G (2010): Schilddrüsenkarzinom – Klinik und Diagnostik. *Der Onkologe*; 16:657-65.
28. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. (2009): Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*; 19:565-612.
29. Mann B, Karsten C, Hotz H, Buhr HJ (2000): Medulläres Schilddrüsenkarzinom. *Der Onkologe*; 6:651-9.
30. Barbet J, Champion L, Kraeber-Bodere F, Chatal JF (2005): Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with

- medullary thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 90:6077-84.
31. Giraudet AL, Al Ghulzan A, Auperin A, Leboulleux S, Chehboun A, Troalen F, et al. (2008): Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*; 158:239-46.
 32. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G (2012): Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*; 23: vii110-119.
 33. Gawlik T, d'Amico A, Szpak-Ulczok S, Skoczylas A, Gubala E, Chorazy A, et al. (2010): The prognostic value of tumor markers doubling times in medullary thyroid carcinoma - preliminary report. *Thyroid research*; 3:10.
 34. Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB, Kievit J, Schoones JW, Romijn JA, et al. (2010): Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clinical endocrinology*; 72:534-42.
 35. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JWA (2012): 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *European thyroid journal*; 1:5-14.
 36. European Medicines Agency (EMA) (2016): CHMP extension of indication variation assessment report - Caprelsa (EMA/H/C/002315/II/0016).
 37. Waguespack SG, Rich TA, Perrier ND, Jimenez C, Cote GJ (2011): Management of medullary thyroid carcinoma and MEN2 syndromes in childhood. *Nature reviews Endocrinology*; 7(10):596-607.
 38. Raue F, Frank-Raue K (2007): Multiple endocrine neoplasia type 2: 2007 update. *Hormone research*; 68 Suppl 5:101-4.
 39. Arnold U, Mailahn M, Vettin J, Wilck A, Bilic M, Witzel S, et al. (2012): *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2013*. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH.
 40. Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2013): EU-Kinderverordnung. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/kam/euverord/_node.html.
 41. Europäische Kommission (2013): Better Medicines for Children - From Concept to Reality. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2013_com443/paediatric_report-com%282013%29443_en.pdf.
 42. Hermes M, Barnscheid L, Schoettler P, Dominguez-Hirschi J, Breikreutz J (2010): Arzneimittelversorgung von Kindern - Ergebnisse einer Studie zur praktischen Auswirkung der EU-Verordnung 1901/2006 "Better Medicines" seit ihrem Inkrafttreten im Januar 2007. *Pharm Ind*; 72(8):1334-44.
 43. Europäische Union (EU) (2006): Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. [Zugriff: 30.08.2016]. URL: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_de.pdf.
 44. Europäische Kommission (2014): Leitlinien für Format und Inhalt der Anträge auf Billigung oder Änderung eines pädiatrischen Prüfkonzepts und von Anträgen auf Freistellung oder Zurückstellung sowie für die Überprüfung auf Übereinstimmung und

- Kriterien für die Bewertung der Signifikanz von Studien. [Zugriff: 13.09.2016]. URL: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/2014_c338_01/2014_c338_01_de.pdf.
45. European Medicines Agency (EMA) (2013): Paediatric investigation plan for vandetanib (Caprelsa), (EMA-000052-PIP01-07-M03) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council [Zugriff: 28.10.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500159264.pdf.
 46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2006): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten gemäß § 137 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassener Krankenhäuser (Richtlinie zur Kinderonkologie, KiOn-RL). [Zugriff: 18.08.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1157/KiOn-RL_2016-02-03_iK-2016-01-01.pdf.
 47. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2014): ICD-O Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, Dritte Ausgabe, Erste Revision. [Zugriff: 01.09.2016]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icdo3/index.htm>.
 48. Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR) (2015): Jahresbericht / Annual Report 2015. [Zugriff: 18.08.2016]. URL: http://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/22605/0/f474d594c6b5a8805c4e629db249872e05d69ddb/jb2015_s.pdf.
 49. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2016): GENESIS-Online Datenbank, Tabellenaufbau (12111-0004) Bevölkerung (Zensus): Deutschland, Stichtag, Geschlecht, Altersgruppen. [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=ABA1F51C063F64E6C89613114A2CB0CE.tomcat_GO_2_1?operation=abrufabelleAbrufen&selectionname=12111-0004&levelindex=0&levelid=1472721121335&index=6.
 50. Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MA, Tincani AJ, Mazeto GM, Maciel LM (2014): Diagnosis, treatment, and follow-up of medullary thyroid carcinoma: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*; 58(7):667-700.
 51. Rapkin L, Pashankar FD (2012): Management of thyroid carcinoma in children and young adults. *Journal of pediatric hematology/oncology*; 34:S39-S46.
 52. Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) (2012): Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen. [Zugriff: 09.09.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/088-002l_S2k_Maligne_Schilddruesenerkrankungen_Operative_Therapie_2012-verlaengert.pdf.
 53. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE (2009): Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. *The Journal of surgical research*; 156(1):167-72.
 54. Gerber ME, Meyers AD, Reilly BK, Bhayani MK (2015): Pediatric Thyroid Cancer. [Zugriff: 15.11.2016]. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/853737-overview#showall>.

55. Bundesversicherungsamt (2016): GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2014 (Stand: 19.02.2016). [Zugriff: 05.09.2016]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/info-dateien-und-auswertungen.html>.
56. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2015): ICD-10-GM Version 2016 - Systematisches Verzeichnis. [Zugriff: 16.08.2016]. URL: https://www.micado-online.de/Portals/0/Dateien/Downloads/Dokumente/PUBLIK/ICD_2016.pdf.
57. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2015): Gesundheit - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) 2013. [Zugriff: 16.08.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/DiagnosedatenKrankenhaus2120621137004.pdf?__blob=publicationFile.
58. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, Devesa SS (2011): Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992-2006. *Thyroid*; 21(2):125-34.
59. Perros P, Colley S, Boelaert K, Evans C, Gerrard GE, Gilbert JA, et al. (2014): Guidelines for the management of thyroid cancer - Third edition. *Clinical endocrinology*; 81(s1):1-122.
60. Spoudeas HA (2005): Paediatric endocrine tumours. [Zugriff: 23.11.2016]. URL: http://www.bsped.org.uk/clinical/docs/RareEndocrineTumour_final.pdf.
61. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick D, Valcavi R, Hegedüs L, et al. (2010): American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract*; 16(1 Suppl):1-43.
62. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedus L, et al. (2016): American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi - Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules - 2016 UPDATE. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*; 22(Suppl 1):1-60.
63. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. (2004): Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 89(1):163-8.
64. Salama JK, Golden DW, Yom SS, Garg MK, Lawson J, McDonald MW, et al. (2014): ACR Appropriateness Criteria(R) thyroid carcinoma. *Oral oncology*; 50(6):577-86.
65. Tuttle RM, Haddad RI, Ball DW, Byrd D, Dickson P, Duh QY, et al. (2014): Thyroid carcinoma, Version 2.2014. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*; 12(12):1671-80; quiz 80.
66. Alberta Health Services (AHS) (2012): Targeted therapy for locally advanced unresectable or metastatic medullary thyroid carcinoma. [Zugriff: 15.08.2016]. URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-endo002-targeted-therapy-mtc.pdf>.
67. orpha.net (2007): Medullary thyroid carcinoma (ORPHA1332). [Zugriff: 23.11.2016]. URL: <http://www.orpha.net/consor/cgi->

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vandetanib	Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Jugendlichen und Kindern mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	1x alle 2 Tage bis 1x täglich (kontinuierlich)	182,5 Tage ¹ bis 365 Tage	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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 (kontinuierlich)	365 Tage	1
¹⁾ Annahme von 182,5 Tage in Anlehnung an das Vorgehen des G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung zu Fingolimod (Verfahrensnummer D-157)				
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Vandetanib ist indiziert für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Vandetanib ist angezeigt für Erwachsene sowie Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter.

Zur Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung pro Patient pro Jahr wird die (vorläufige) aktuelle deutsche Version der *Summary of Product Characteristics* (SmPC) von Vandetanib (Stand: Dezember 2016) [1] verwendet.

Gemäß der SmPC von Vandetanib sollte die Behandlung „bis zur Krankheitsprogression oder solange der Nutzen der Behandlung die Risiken überwiegt, erfolgen. Gleichzeitig sollte die Schwere der Nebenwirkungen in Relation zum Grad der klinischen Stabilisation des Tumorstatus beachtet werden“.

Da in der SmPC keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird gemäß G-BA-Modulvorlage als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Vandetanib wird bei Jugendlichen und Kindern in Abhängigkeit von der Körperoberfläche als Einzeldosis 1x alle zwei Tage bis 1x täglich eingenommen. Dies entspricht 182,5 bis 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr.

Bezüglich der Anzahl an Behandlungen wird die untere Spanne analog zum Vorgehen im Nutzenbewertungsverfahren zu Fingolimod (Verfahrensnummer D-157) [2] gewählt, bei dem der G-BA für Interferon Beta-1b bei äquivalentem Behandlungsmodus (1x alle 2 Tage) als Anzahl an Behandlungstagen ebenfalls 182,5 Tage angesetzt hat.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Vandetanib ist das einzige Arzneimittel in Deutschland, das zur Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) für Kinder zugelassen ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Vandetanib zur Behandlung des aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) für Jugendliche und Kinder ist „Best Supportive Care“. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ [3].

Die Behandlung durch BSC erfolgt kontinuierlich und ist an den täglichen patientenindividuellen Bedürfnissen ausgerichtet, deshalb wird in Anlehnung an den Beschluss zu Vandetanib [3] ein patientenindividueller Behandlungsmodus angesetzt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vandetanib	Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Jugendlichen und Kindern mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	1x alle 2 Tage bis 1x täglich (kontinuierlich)	182,5 Tage bis 365 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
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 (kontinuierlich)	365 Tage
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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 3-8: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vandetanib	Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Jugendlichen und Kindern mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	182,5 Tage bis 365 Tage	1x alle 2 Tage 1 Filmtablette à 100 mg – 1x täglich 1 Filmtablette à 300 mg	182,5 – 365 Filmtabletten (18.250 mg – 109.500 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care	Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Jugendlichen und Kindern mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	365 Tage	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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).

Zu bewertendes Arzneimittel

Der Verbrauch von Vandetanib ist abhängig von der Körperoberfläche (KOF) der Jugendlichen und Kinder. In der maßgeblichen SmPC von Vandetanib werden 4 Dosierungsschemata in Abhängigkeit von der jeweiligen KOF empfohlen:

Tabelle 3-9: Dosierungs-Nomogram für Jugendliche und Kinder mit MTC laut SmPC

KOF (m ²)	Anfangsdosis (mg)	Erhöhte Dosis (mg) bei guter Verträglichkeit der Anfangsdosis nach 8 Wochen	Reduzierte Dosis (mg)
0,7 bis < 0,9	100 1x alle 2 Tage	100 1x täglich	-
0,9 bis < 1,2	100 1x täglich	7-Tage-Plan: 100-200-100-200-100-200-100	100 1x alle 2 Tage
1,2 bis < 1,6	7-Tage-Plan: 100-200-100-200-100-200-100	200 1x täglich	100 1x täglich
≥ 1,6	200 1x täglich	300 1x täglich	7-Tage-Plan: 100-200-100-200-100-200-100

Zur Kostenberechnung wird als untere Grenze die Startdosis von 100 mg 1x alle 2 Tage und als obere Grenze die Erhaltungsdosis in Höhe von 300 mg 1x täglich zugrunde gelegt. Denn die Startdosis für Kinder mit einer Körperoberfläche von 0,7 bis unter 0,9 m² von 100 mg 1x alle 2 Tage spiegelt den minimalen Verbrauch und die Erhaltungsdosis für Kinder mit einer KOF ≥ 1,6 m² von 300 mg täglich spiegelt entsprechend den maximalen Verbrauch wider.

Dosisanpassungen aufgrund von Unverträglichkeiten sowie die Aufitrationsphasen bleiben unberücksichtigt, da diese patientenindividuell erfolgen und diese gemäß der Beschlusspraxis des G-BA im Rahmen einer kontinuierlichen Therapie bei der Berechnung zu vernachlässigen sind.

Insgesamt ergibt sich eine Verbrauchspanne von 18.250 mg (= 100 mg x 182,5) bis 109.500 mg (= 300 mg x 365 Tage) pro Jahr. Da es sich um eine Dauertherapie handelt, ist kein Verwurf zu berücksichtigen.

Best Supportive Care

Die Behandlung durch BSC erfolgt kontinuierlich und ist an den täglichen patientenindividuellen Bedürfnissen ausgerichtet. Durch die individuelle Variabilität der Behandlungsoptionen ist eine einheitliche Darstellung des Jahresdurchschnittsverbrauchs nicht möglich.

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. 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 SGB V 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 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Vandetanib	Caprelsa® 100 mg, Filmtabletten PZN: 09279707, n=30 (N1) AVP: 2.407,98 €	2.271,96 € [134,25 €; 1,77 €]
Vandetanib	Caprelsa® 300 mg, Filmtabletten PZN: 09279713, n=30 (N1) AVP: 4.758,63 €	4.488,37 € [268,49 €; 1,77 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Vandetanib (Caprelsa®) ist seit dem 15.03.2012 mit 2 Wirkstärken auf dem deutschen Markt erhältlich. Die Preise wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01.01.2017) entnommen.

Caprelsa® 100 mg (PZN: 09279707)

Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (aktuell 7 % für patentgeschützte Produkte)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Der AVP von Caprelsa® beläuft sich auf 2.407,98 €. Er setzt sich zusammen aus dem Erstattungsbetrag nach § 130b Abs. 9 SGB V zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge sowie der Mehrwertsteuer.

Somit ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 2.271,96 € (= 2.407,98 € - 134,25 € - 1,77 €).

Caprelsa® 300 mg (PZN: 09279713)

Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach §130a Abs. 1 SGB V (aktuell 7 % für patentgeschützte Produkte)
- Apothekenabschlag nach §130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Der AVP von Caprelsa® beläuft sich auf 4.758,63 €. Er setzt sich zusammen aus dem Erstattungsbetrag nach § 130b Abs. 9 SGB V zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge sowie der Mehrwertsteuer.

Somit ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 4.488,37 € (= 4.758,63 € - 268,49 € - 1,77 €).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Behandlung durch BSC erfolgt kontinuierlich und ist an den täglichen patientenindividuellen Bedürfnissen ausgerichtet. Durch die individuelle Variabilität der Behandlungsoptionen ist eine einheitliche Kostendarstellung nicht möglich.

Tabelle 3-11: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein Behandlungsjahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Produkt	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vandetanib	Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Jugendlichen und Kindern mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	Caprelsa® 100 mg, Filmtabletten PZN: 09279707, n=30 (N1) AVP: 2 407,98 € Caprelsa® 300 mg, Filmtabletten PZN: 09279713, n=30 (N1) AVP: 4 758,63 €	2.271,96 € 4.488,37 €	182,5 – 365 Filmtabletten 18.250 mg – 109.500 mg (6,08 – 12,17 Packungen ¹)	13.821,09 € - 54.608,50 € ²
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
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	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<p>¹ Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen wird hier als auf 2 Nachkommastellen gerundeter Wert angegeben. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt jedoch tablettengenau, da es sich um Dauertherapien handelt.</p> <p>² Hinweis: Die Kosten ergeben sich aus dem maximalen Verbrauch laut SmPC in Höhe von 300 mg 1x täglich. Die maximalen Kosten pro Patient pro Jahr werden mit 200 mg 1x täglich erreicht und belaufen sich auf 55.284,36 €.</p>					

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-11 wird zunächst anhand des Verbrauchs die Anzahl an Packungen ermittelt. Folglich wird pro Behandlungstag 1 Tablette verbraucht. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt tablettengenau. Vandetanib wird an 182,5 – 365 Behandlungstagen verabreicht. Es werden somit 182,5 – 365 Tabletten pro

Jahr pro Patient verbraucht. Dies entspricht 6,08 (= 182,5 Tabletten/ 30 Tabletten) – 12,17 Packungen (365 Tabletten / 30 Tabletten) pro Patient pro Jahr.

Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen werden die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V und nach § 130 Abs. 1 SGB V erhoben.

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 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. 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. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vandetanib	Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Jugendlichen und Kindern mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care	Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Jugendlichen und Kindern mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zu bewertendes Arzneimittel

Gemäß der G-BA-Modulvorlage sind lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen.

Laut Fachinformation von Vandetanib fallen keine zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV gemäß dieser Definition an. Das gilt auch für den RET-Mutationstest, der in der Fachinformation lediglich empfohlen wird und für die Behandlung von Vandetanib nicht zwingend vorausgesetzt wird.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Behandlung durch BSC erfolgt kontinuierlich und ist an den täglichen patientenindividuellen Bedürfnissen ausgerichtet. Durch die individuelle Variabilität der Behandlungsoptionen ist eine einheitliche Darstellung der zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV nicht möglich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
zu bewertendes Arzneimittel	
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben entfallen entsprechend der oben genannten Begründung.

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-4 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-5 (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 3-14: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vandetanib	Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Jugendlichen und Kindern mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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	patientenindividuell unterschiedlich

Die nachfolgende Tabelle 3-15 gibt einen Überblick über die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr und die durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehenden Zusatzkosten.

Tabelle 3-15: Zusammensetzung der Jahrestherapiekosten pro Patient und pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vandetanib	Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Jugendlichen und Kindern mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	13.821,09 € - 54.608,50 €	0 €	13.821,09 € - 54.608,50 € ¹
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care	Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Jugendlichen und Kindern mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	patienten-individuell unterschiedlich	0 €	patienten-individuell unterschiedlich
Hinweis: Die Kosten ergeben sich aus dem maximalen Verbrauch laut SmPC in Höhe von 300 mg 1x täglich. Die maximalen Kosten pro Patient pro Jahr werden mit 200 mg 1x täglich erreicht und belaufen sich auf 55.284,36 €.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-5) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: 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 ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vandetanib	Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Jugendlichen und Kindern mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	13.821,09 € - 54.608,50 €	27.642 € - 436.868 € ¹
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best Supportive Care	Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Jugendlichen und Kindern mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	patienten- individuell unterschiedlich	patienten- individuell unterschiedlich
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-5 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>¹Hinweis: Die Kosten ergeben sich aus dem maximalen Verbrauch laut SmPC in Höhe von 300 mg 1x täglich. Die maximalen Kosten pro Patient pro Jahr werden mit 200 mg 1x täglich erreicht und belaufen sich auf 55.284,36 €.</p>			

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 sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Vandetanib ist indiziert für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Vandetanib ist angezeigt für Erwachsene sowie Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter [1].

Vandetanib ist das einzige in dieser Indikation für Jugendliche und Kinder zugelassene Arzneimittel in Deutschland, wodurch anzunehmen ist, dass hier Vandetanib einen maßgeblichen Versorgungsanteil einnehmen kann.

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.

Angaben zur genauen Anzahl der Jugendlichen und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter, die an nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung leiden sind nicht zu leisten. Es wird aber angenommen, dass die Versorgungsanteile innerhalb der angegebenen Spanne von 2 – 8 pädiatrischen Patienten liegen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für Abschnitt 3.3 wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Die Angaben in Abschnitt 3.3 stützen sich vorwiegend auf folgende Quellen:

- Deutsche Fassung der SmPC zu Caprelsa® (Stand: Dezember 2016),
- Angaben aus der Lauer-Taxe (Stand: 01.01.2017)

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Genzyme Europe BV (2016): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Caprelsa.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (Ablauf Befristung). [Zugriff: 30.10.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2349/2015-10-01_AM-RL-XII_2015-04-01-D-157_Fingolimod-Abl-Befr_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vandetanib. [Zugriff: 27.10.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1807/2013-09-05_AM-RL-XII_Vandetanib_BAnz.pdf.

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.

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der deutschen Fassung der SmPC des zu bewertenden Arzneimittels Vandetanib entnommen [1]. Alle in dem vorliegenden Abschnitt angegebenen Abschnittsverweise entsprechen den Vorgaben aus dieser Fachinformation.

Dosierung und Art 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.

Falls eine Dosis ausgelassen wird, sollte sie eingenommen werden, sobald der Patient dies bemerkt. Wenn der Zeitraum bis zur nächsten regulären 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 erwachsenen Patienten mit MTC

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

Dosisanpassungen bei erwachsenen Patienten mit MTC

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 QTc-Intervalls im EKG soll die Gabe von

Vandetanib 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 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mit MTC

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen sollte auf Basis der Körperoberfläche (KOF) in mg/m² erfolgen. Kindern und Jugendlichen, die mit Vandetanib behandelt werden, deren Eltern oder Pflegekräften muss der Einnahmeplan/das Therapie-Tagebuch ausgehändigt werden und sie müssen über die einzunehmende Dosis für die Initialtherapie sowie über jede Dosisanpassung informiert werden. Empfohlene Dosisregime und Dosismodifikationen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: 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 (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 Anfangsdosis 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-Grades 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 Vandetanib 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 der Fachinformation).

Dauer der Anwendung

Vandetanib kann angewendet werden bis zur Progression der Erkrankung oder bis der Nutzen der Fortsetzung der Behandlung nicht mehr deren Risiken überwiegt. Dabei soll die Schwere der Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation) im Verhältnis zum Ausmaß der klinischen Stabilisierung des Tumorstatus abgewogen werden.

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 erhalten. Höhere Dosen von Vandetanib über 150 mg/m² wurden in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen nicht angewendet.

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 bei erwachsenen Patienten mit MTC

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 ≥ 30 bis < 50 ml/min) und schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) bei Behandlungsbeginn bis zu 1,5-, 1,6- bzw. 2-fach erhöht ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

- 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 (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
- 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 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 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).

Pharmakokinetische Daten von Probanden lassen vermuten, dass keine Änderung der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Für Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken haben, können die Vandetanib-Tabletten in einem halben Glas mit kohlensäurefreiem Wasser dispergiert 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 in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten 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 (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 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 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.

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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In einer Phase-III-Studie wurde bei 11 % der Patienten mit MTC, die eine Dosis von 300 mg täglich erhielten, eine QTc-Verlängerung im EKG bis über 500 ms 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 de pointes kann bei Patienten mit Elektrolytveränderungen erhöht sein (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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. 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 thyroid-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, erneut 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 (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung von Vandetanib mit Ondansetron wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Patienten, bei denen einmalig eine Verlängerung des QTc-Intervalls auf ≥ 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. Es 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 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).

Hautreaktionen

Ausschlag und andere Hautreaktionen, darunter Reaktionen aufgrund von Lichtempfindlichkeit und palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom, wurden bei Patienten beobachtet, die Vandetanib erhielten.

Leichte bis mäßige Hautreaktionen können symptomatisch oder mittels Dosisreduktion oder Dosisunterbrechung behandelt werden. Bei schwerwiegenderen Hautreaktionen (wie Stevens-Johnson-Syndrom) wird eine Überweisung des Patienten empfohlen, um dringend einen entsprechenden Facharzt zu konsultieren.

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, als 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 (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt 4.8 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).

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 Referenzwertes) 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 (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Erhöhungen der Alaninaminotransferase

Bei Patienten, die mit Vandetanib behandelt werden, kommt es häufig zu Erhöhungen der Alaninaminotransferase. Ein Großteil der Erhöhungen geht unter fortgesetzter Therapie mit

Vandetanib zurück, andere gehen üblicherweise nach 1–2-wöchiger Unterbrechung der Therapie 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 (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

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 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 Größemessung 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.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Effekte von Vandetanib auf andere Arzneimittel

Die Exposition von Midazolam (CYP3A4-Substrat) wurde bei gesunden Probanden bei gleichzeitiger Gabe einer Einzeldosis von 800 mg Vandetanib nicht beeinflusst.

Vandetanib ist ein Inhibitor des organischen Kationentransporters 2 (OCT2). Bei gleichzeitiger Gabe mit Vandetanib waren die $AUC_{(0-t)}$ und C_{max} von Metformin (OCT2-Substrat) bei gesunden Probanden mit Wild-Typ für OCT2 um 74 % bzw. 50 % erhöht und die Cl_R von Metformin war um 52 % erniedrigt. Bei Patienten, die gleichzeitig Metformin und Vandetanib erhalten, werden eine angemessene klinische Überwachung und/oder Laborkontrollen empfohlen. Diese Patienten benötigen möglicherweise eine geringere Metformin-Dosis.

Bei gesunden Probanden waren die $AUC_{(0-t)}$ und C_{max} von Digoxin (P-Glykoprotein[P-gp]-Substrat) bei gleichzeitiger Gabe aufgrund der Inhibition des P-gp durch Vandetanib um 23 % bzw. 29 % erhöht. Darüber hinaus kann der bradykarde Effekt von Digoxin das durch Vandetanib bedingte Risiko für QTc-Intervall-Verlängerung und Torsade de pointes erhöhen. Daher werden bei Patienten, die gleichzeitig Digoxin und Vandetanib erhalten, eine angemessene klinische Überwachung (z. B. EKG) und/oder Laborkontrollen empfohlen. Diese Patienten benötigen möglicherweise eine geringere Digoxin-Dosis (Zur Überwachung von Vandetanib, siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ und Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation).

Bezüglich anderer P-gp-Substrate, wie zum Beispiel Dabigatran, wird bei Kombination mit Vandetanib eine klinische Überwachung empfohlen.

Effekte anderer Arzneimittel auf Vandetanib

Bei gesunden Probanden wurde zwischen Vandetanib (Einzeldosis von 300 mg) und dem potenten CYP3A4-Inhibitor Itraconazol (wiederholte Dosen von 200 mg einmal täglich) keine klinisch signifikante Interaktion gezeigt. Bei gesunden männlichen Probanden war die Vandetanib-Exposition bei einer gleichzeitigen Gabe mit dem potenten CYP3A4-Induktor Rifampicin um 40 % vermindert. Die Gabe von Vandetanib mit potenten CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden.

Bei gleichzeitiger Gabe mit Omeprazol war die C_{max} von Vandetanib bei gesunden Probanden um 15 % erniedrigt, während die $AUC_{(0-t)}$ von Vandetanib nicht beeinflusst wurde. Weder C_{max} noch $AUC_{(0-t)}$ von Vandetanib wurden bei gleichzeitiger Gabe mit Ranitidin beeinflusst. Daher ist keine Anpassung der Dosierung von Vandetanib erforderlich, wenn Vandetanib zusammen mit Omeprazol oder Ranitidin angewendet wird.

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, abhängig von existierenden alternativen Therapien, entweder kontraindiziert oder wird nicht empfohlen.

- Kontraindizierte Kombinationen (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation): 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 (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Wenn Vandetanib während der Schwangerschaft angewendet oder die Patientin während der Therapie schwanger wird, 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 (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

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 wurde jedoch über Erschöpfung und verschwommenes Sehen berichtet; 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 2, 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 2: Nebenwirkungen und Systemorganklasse			
Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
<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>	Schlafstörungen, Depression	Angst	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysästhesie, Schwindel	Tremor, Lethargie, Bewusstseinsverlust, Gleichgewichtsstörungen, Geschmacksstörungen	Konvulsion, Klonus, Gehirnödeme
<i>Augenerkrankungen</i>	Verschwommenes Sehen, Strukturveränderung der Hornhaut (einschließlich Ablagerungen auf	Sehstörung, Halos, Photopsie, Glaukome, Konjunktivitis, Augentrockenheit,	Katarakt, Akkomodationsstörungen

	der Hornhaut und Hornhauttrübungen)	Keratopathie	
<i>Herzkrankungen</i>	Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG (*) (**)		Herzinsuffizienz, akutes Herzversagen, Frequenz- und Rhythmusstörungen, 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	Kolitis, 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</i>	Proteinurie, Nephro-	Dysurie, Hämaturie, Nierenversagen,	Chromaturie, Anurie

<i>Harnwege</i>	lithiasis	Pollakisurie, Harndrang	
<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 ≥ 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).

Bei Patienten unter Behandlung mit Vandetanib als Monotherapie traten Ereignisse wie Torsade de pointes, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, interstitielle Lungenerkrankung (manchmal mit tödlichem Ausgang) und PRES (RPLS) 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, im Vergleich zum Ausgangswert um 0,5 – 1,5 g/dl erhöht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Kinder und Jugendliche

Daten aus klinischen Studien mit Vandetanib bei Kindern und Jugendlichen mit MTC (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation), die während der Arzneimittelentwicklung gewonnen wurden, sind begrenzt auf 16 Patienten im Alter von 9 Jahren bis 17 Jahren mit hereditärem, medullärem Schilddrüsenkarzinom (Studie IRUSZACT0098). Obwohl die Studiengröße aufgrund des seltenen Vorkommens von MTC bei Kindern gering ist, wird sie im Hinblick auf die Zielpopulation als repräsentativ erachtet. Die aus dieser Studie gewonnenen Ergebnisse zur Sicherheit sind konsistent zum Sicherheitsprofil von Vandetanib bei erwachsenen Patienten mit MTC. Es stehen keine Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen zur Verfügung

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. Dosen von Vandetanib über 150 mg/m² wurden in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen nicht angewendet.

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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

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

Für Patientengruppen mit bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Anhang IIB „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ wird darauf verwiesen, dass das Arzneimittel einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) [1].

Folgende „Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“ sind in Anhang IIC genannt:

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt [1].

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

Für die betrachtete pädiatrische Patientengruppe mit bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind im Anhang IID genannt [1]:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, sollten beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Ein aktualisierter RMP wird jedes Jahr bis zur Verlängerung vorgelegt.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Bevor Vandetanib in einem Mitgliedsland in den Verkehr gebracht wird, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (*Marketing Authorisation Holder*, MAH) die Zustimmung der zuständigen nationalen Behörde zu den Inhalten und dem Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, Distributionsmodalitäten oder jeglicher weiterer Aspekte des Programms, einholen.

Der MAH soll sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsland, in dem Vandetanib in den Verkehr gebracht wird, alle Ärzte und Patienten (bzw. deren Eltern oder Pflegekräfte), die erwartungsgemäß Vandetanib verschreiben, verabreichen oder einnehmen, Zugang zu den Schulungsmaterialien haben oder ihnen diese Mappe zur Verfügung gestellt wird, die Folgendes beinhaltet:

Ärzte

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)
- Schulungsmaterial, einschließlich
 - Hinweisen über Risiken, die bei einer Therapie mit Vandetanib auftreten können.
 - QTC-Verlängerung und Torsade de pointes
 - Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)
 - Zahn- und Knochenentwicklungsstörungen bei Kindern und Jugendlichen
 - Dosierungsfehler bei Kindern und Jugendlichen
 - Dosierungsempfehlung für Ärzte zur Therapie von Kindern und Jugendlichen
- Einnahmeplan/Therapie-Tagebuch für Kinder und Jugendliche bzw. deren Eltern oder Pflegekräfte
- Gebrauchsinformation
- Patientenpass

Patienten/Eltern/Pflegekräfte

- Einnahmeplan/Therapie-Tagebuch für Kinder und Jugendliche bzw. deren Eltern oder Pflegekräfte

- Gebrauchsinformation
- Patientenpass

Das Schulungsmaterial für Ärzte soll folgende Kernbotschaften enthalten:

QTc-Verlängerung und Torsade de pointes

- 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;
- 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;
- Die Bedeutung und Verwendung des Patientenpasses.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), auch bekannt als als reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

- 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.

Zahn- und Knochenentwicklungsstörungen bei Kindern und Jugendlichen

- Daten aus klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen zeigen, dass Vandetanib das lineare Wachstum nicht beeinträchtigt;

- In präklinischen Studien zeigte Vandetanib einen nachteiligen Effekt auf wachsendes Gewebe, das von einer Vaskularisierung abhängig ist, wie z. B. Zahngewebe und der Wachstumsfuge des Knochens;
- Notwendigkeit einer regelmäßigen Überwachung von Zahn- und Knochenanomalitäten bei Kindern und Jugendlichen.

Medikationsfehler bei Kindern und Jugendlichen

Die Dosierungsempfehlung für Ärzte zur Therapie von Kindern und Jugendlichen soll folgende Schlüsselinformationen enthalten:

- Hinweis, wie die Vandetanib-Dosierung für Kinder und Jugendliche zu berechnen ist;
- Dosierungsregime in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) des Patienten, einschließlich der Darstellung eines 2-wöchigen Dosierungsregime pro KOF;
- Hinweis zur Anwendung/Einnahme von Vandetanib;
- Hinweise, wie der Einnahmeplan/das Therapie-Tagebuch (inklusive der täglich zu dokumentierenden Tabletteneinnahme) von Kindern und Jugendlichen, deren Eltern und Pflegekräften zu verwenden ist.

Der Einnahmeplan/das Therapie-Tagebuch für Kinder, Jugendliche, deren Eltern und Pflegekräfte soll folgende Kernbotschaften enthalten:

- Was Vandetanib ist, welche Erkrankung damit behandelt wird und wie es angewendet wird;
- Wie die Dosierung berechnet wird;
- Welche Nebenwirkungen während der Vandetanib-Therapie auftreten können und welche Überwachung erforderlich ist;
- Wie die Einnahme von Vandetanib in den Tabellen dokumentiert wird (einschließlich der Darstellung eines Beispiels einer ausgefüllten Tabelle);
- Auszufüllende Seiten mit der jeweiligen Dokumentationsmöglichkeit einer 2-wöchigen Therapie und Seiten mit dargestellten Einnahme-Diagrammen, in denen die Tabletteneinnahme dokumentiert („abgehakt“) werden kann.

Der Patientenpass soll folgende Kernbotschaften enthalten:

- Informationen über die Risiken von QTC-Verlängerungen, Torsade de pointes und des posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES);
- Beschreibung von Anzeichen oder Symptomen, bei denen ein Arzt aufzusuchen ist;
- Hinweis, dass ohne Rücksprache mit dem Arzt weder die Vandetanib-Therapie beendet noch die Dosierung verändert werden darf;
- Kontaktdaten des behandelnden Arztes.

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

Für die betrachtete pädiatrische Patientengruppe mit bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.4 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.

Der EU-Risk-Management-Plan enthält folgende, im EPAR veröffentlichte und in der Tabelle 3-17 dargestellten Maßnahmen.

Tabelle 3-17: Tabellarische Übersicht über die Maßnahmen der Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Zerebrovaskuläre Ereignisse	Im Abschnitt 4.8 der SmPC wird darauf hingewiesen, dass zerebrovaskuläre Ereignisse häufig auftreten.	Keine
Cholelithiasis	Im Abschnitt 4.8 der SmPC wird darauf hingewiesen, dass Cholelithiasis häufig auftritt.	Keine
Diarrhö	Im Abschnitt 4.4 der SmPC wird ausgeführt: Zusätzliche Kontrollen des QTc-Intervalls, der Elektrolyte und der Nierenfunktion sind insbesondere bei Diarrhö, Zunahme von Diarrhö/Dehydratation, unausgeglichem Elektrolythaushalt und/oder Niereninsuffizienz erforderlich. Zusätzlich wird im Abschnitt 4.4 ausgeführt: Diarrhö ist sowohl ein Symptom, das mit der Krankheit im Zusammenhang steht, als 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. Im Abschnitt 4.8 der SmPC wird darauf hingewiesen, dass Diarrhö sehr häufig auftritt.	Keine
Herzinsuffizienz	Im Abschnitt 4.4 der SmPC wird angegeben: 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. Im Abschnitt 4.8 der SmPC wird darauf hingewiesen, dass Herzinsuffizienz gelegentlich auftritt.	Keine
Hypertonie	Im Abschnitt 4.4 der SmPC wird ausgeführt, dass bei Patienten unter Behandlung mit Vandetanib Hypertonie, einschließlich hypertensiver Krisen, beobachtet wurde. 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.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Im Abschnitt 4.8 der SmPC wird darauf hingewiesen, dass Hypertonie sehr häufig auftritt.	
Infektionen	Im Abschnitt 4.8 der SmPC werden folgende Angabe zur Häufigkeit von Infektionen angegeben: Sehr häufig: Nasopharyngitis, Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen Häufig: Pneumonie, Sepsis, Influenza, Zystitis, Sinusitis, Laryngitis, Folliculitis, Furunkel, Pilzinfektion, Pyelonephritis Gelegentlich: Appendizitis, Staphylokokken-Infektion, Divertikulitis, Zellulitis, Abszess der Abdominalwand	Keine
Interstitielle Lungenerkrankung	Im Abschnitt 4.4 der SmPC wird ausgeführt: Bei Patienten, die Vandetanib erhielten, wurde eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) beobachtet, die in einigen Fällen tödlich verlief. Im Abschnitt 4.8 der SmPC wird angegeben, dass zu erwarten ist, dass diese Nebenwirkung bei Patienten, die Vandetanib gegen MTC erhalten, gelegentlich vorkommen kann.	Keine
Darmperforation und/oder Darmverschluss	Im Abschnitt 4.8 der SmPC wird angegeben, dass eine intestinale Perforation und Ileus gelegentlich auftreten.	Keine
Pankreatitis	Im Abschnitt 4.8 der SmPC wird angegeben, dass Pankreatitis gelegentlich auftritt.	Keine
Phototoxizität	Im Abschnitt 4.4 der SmPC wird ausgeführt, das 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. Im Abschnitt 4.8 der SmPC wird angegeben, dass Reaktionen aufgrund von Lichtempfindlichkeit sehr häufig auftreten.	Keine
Pneumonie	Im Abschnitt 4.8 der SmPC wird angegeben, dass Pneumonie häufig auftritt und Aspirations-Pneumonie gelegentlich.	Keine
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (auch bekannt als reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom, RPLS)	PRES ist ein Syndrom subkortikaler vasogener Ödeme, das mittels MRT des Gehirns diagnostiziert wird. Es 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	Ziel und Begründung: Um das Risiko zu verringern, die klinischen Auswirkungen zu minimieren und um eine sachgemäße Diagnose und Behandlung von PRES zu ermöglichen, wird das medizinische Fachpersonal über den sicheren und wirksamen Gebrauch von

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Krampfanfällen, Konfusion oder veränderter mentaler Funktion durchgeführt werden.</p> <p>Gemäß Abschnitt 4.8 der SmPC ist zu erwarten, dass PRES bei Patienten, die Vandetanib gegen MTC erhalten, gelegentlich vorkommen kann.</p>	<p>Vandetanib durch die SmPC und zusätzliche Schulungsmaterialien informiert.</p> <p>Um das Risiko zu verringern, die klinischen Auswirkungen zu mindern und um eine sachgemäße Diagnose und Behandlung von PRES zu ermöglichen, werden den Patienten Patientenpässe zur Verfügung gestellt, damit Patienten die mit PRES-verbundene Symptome erkennen können.</p> <p>Vorgeschlagene Maßnahmen: Mit der Maßnahme zur Risikominimierung (Schulungsmaterial) soll die Aufmerksamkeit des verschreibenden Arztes bezüglich des Risikos von PRES und der Durchführung eines MRT bei PRES-assoziierten Symptomen gestärkt werden. Allen potentiell verordnenden Ärzten werden vor Markteinführung Schulungsmaterialien zur Verfügung gestellt und danach, damit Patientenpässe mit jeder Verordnung überreicht werden können.</p> <p>Beginnend mit Marktzulassung wird eine jährliche Befragung bei Vandetanib-Verordnern und potenziellen Verordnern durchgeführt, um die Wirkung der Materialien zu bewerten (Dauer: 3 Jahre). Bei Befragungsteilnehmern, die sich bereit erklärten, werden die entsprechenden Patientenakten analysiert, um die Antworten in der Befragung zu validieren.</p>
QTc-Verlängerung und Torsade de pointes	Der detaillierte Wortlaut unten entspricht dem Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der SmPC und bietet klare Informationen für Ärzte in Bezug auf den angemessenen Gebrauch von	<p>Ziel und Begründung: Um das Risiko zu verringern, die klinischen Auswirkungen zu mindern und um eine sachgerechte Behandlung des</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Vandetanib.</p> <p>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 (siehe Abschnitt 4.8). In einer Phase-III-Studie wurde bei 11 % der Patienten mit MTC, die eine Dosis von 300 mg täglich erhielten, eine QTc-Verlängerung im EKG bis über 500 ms beobachtet. Eine QTc-Verlängerung im EKG scheint dosisabhängig zu sein.</p> <p>Bei Patienten, die 300 mg Vandetanib täglich erhielten, wurden gelegentlich Torsade de pointes und ventrikuläre Tachykardien beobachtet. Das Risiko für Torsades de pointes kann bei Patienten mit Elektrolytveränderungen erhöht sein.</p> <p>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. Vandetanib wurde bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien oder kürzlichem Myokardinfarkt nicht untersucht.</p> <p>Ein EKG sowie Messungen der Serumspiegel von Kalium, Kalzium und Magnesium sowie des thyroid-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.</p> <p>Serumkalium-, Serummagnesium- und Serumkalziumspiegel sollten innerhalb der Normwerte gehalten werden, um das Risiko einer QTc-Verlängerung im EKG zu reduzieren.</p> <p>Zusätzliche Kontrollen des QTc-Intervalls, der Elektrolyte und der Nierenfunktion sind besonders bei Diarrhö, Zunahme von Diarrhö/Dehydratation, unausgeglichem Elektrolythaushalt und/oder Niereninsuffizienz erforderlich. Wenn das QTc-Intervall erheblich ansteigt, aber unter 500 ms bleibt,</p>	<p>Torsade de pointes zu ermöglichen, werden behandelnde Ärzte durch die SmPC und zusätzliche Schulungsmaterialien über das Monitoring des QTc-Intervalls und mögliche Dosierungsänderungen von Vandetanib informiert.</p> <p>Um das Risiko zu verringern, die klinischen Auswirkungen zu mindern und um eine sachgemäße Diagnose und Behandlung von Torsade de pointes zu ermöglichen, werden den Patienten Patientenpässe zur Verfügung gestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Maßnahmen:</p> <p>Mit der Maßnahme zur Risikominimierung (Schulungsmaterial) soll die Aufmerksamkeit des verschreibenden Arztes bezüglich des Risikos von QTc-Verlängerung und Torsade de pointes gestärkt werden. Allen potentiellen verordnenden Ärzten werden vor der Markteinführung Schulungsmaterialien zur Verfügung gestellt und danach, damit Patientenpässe mit jeder Verordnung überreicht werden können.</p> <p>Beginnend mit Marktzulassung wird eine jährliche Befragung bei Caprelsa-Verordnern und potenziellen Verordnern durchgeführt, um die Wirkung der Materialien zu bewerten (Dauer: 3 Jahre). Bei Befragungsteilnehmern, die sich bereit erklärten, werden die entsprechenden Patientenakten analysiert, um die Antworten in der Befragung zu validieren.</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>sollte ein Kardiologe zu Rate gezogen werden.</p> <p>Die Anwendung von Vandetanib zusammen mit Wirkstoffen, die bekanntermaßen das QTc-Intervall im EKG verlängern ist kontraindiziert oder wird nicht empfohlen.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Vandetanib mit Ondansetron wird nicht empfohlen.</p> <p>Patienten, bei denen einmalig eine Verlängerung des QTc-Intervalls auf ≥ 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.</p>	
Nierentoxizität	Im Abschnitt 4.8 der SmPC wird ausgeführt, dass Proteinurie und Nephrolithiasis sehr häufig auftreten; Dysurie, Hämaturie, Nierenversagen, Pollakisurie und verstärkter Harndrang treten häufig auf und Chromaturie und Anurie gelegentlich.	Keine
Toxische epidermale Nekrolyse, toxischer Hautausschlag, exfoliative Dermatitis und andere Hautreaktionen	<p>Im Abschnitt 4.4 der SmPC wird ausgeführt:</p> <p>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. Bei schwerwiegenderen Hautreaktionen (wie Stevens-Johnson-Syndrom) wird eine Überweisung des Patienten empfohlen, um dringend einen entsprechenden Facharzt zu konsultieren.</p> <p>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.</p> <p>Gemäß Abschnitt 4.8 der SmPC treten Reaktionen aufgrund von Lichtempfindlichkeit, Ausschlag und andere Hautreaktionen (darunter Akne, trockene Haut, Dermatitis, Pruritus), Nagelerkrankungen sehr häufig auf, Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom und Alopezie häufig und bullöse Dermatitis gelegentlich.</p>	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Leberinsuffizienz	Es werden keine speziellen Maßnahmen zur Verringerung des Risikos angegeben.	Keine
Reproduktionstoxizität	Im Abschnitt 4.6 der SmPC wird ausgeführt: Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und mindestens vier Monate nach der	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung																				
	<p>letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. 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.</p> <p>Auswirkungen auf die Reproduktion bei Kindern und Jugendlichen, die mit Vandetanib behandelt werden, sind nicht bekannt.</p>																					
Zahn- und Knochen-Entwicklung	Keine	Keine																				
Medikationsfehler bei Kindern	<p>Kinder und Jugendliche 5 – 18 Jahre: Die Dosierung für pädiatrische Patienten sollte auf Grundlage der Körperoberfläche (KOF) in mg/m² erfolgen. Pädiatrische Patienten, die mit Vandetanib behandelt werden, müssen einen Einnahmeplan erhalten und über die richtige Anwendung der Anfangsdosis und jeder nachfolgenden Dosis informiert werden. Die empfohlene Dosierung und Dosisanpassung ist in der folgenden Tabelle dargestellt.</p> <table border="1" data-bbox="464 1077 1034 1921"> <thead> <tr> <th>KOF (m²)</th> <th>Anfangsdosis (mg)^a</th> <th>Erhöhte Dosis (mg)^b</th> <th>Reduzierte Dosis (mg)^c</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,7 bis < 0,9</td> <td>100 jeden zweiten Tag</td> <td>100 täglich</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>0,9 bis < 1,2</td> <td>100 täglich</td> <td>7-Tage-Plan: 100-200-100-200-100-200-100</td> <td>100 jeden zweiten Tag</td> </tr> <tr> <td>1,2 bis < 1,6</td> <td>7-Tage-Plan: 100-200-100-200-100-200-100</td> <td>200 täglich</td> <td>100 täglich</td> </tr> <tr> <td>≥ 1,6</td> <td>200 täglich</td> <td>300 täglich</td> <td>7-Tage-Plan mg: 100-200-100-200-100-200-100</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Die Anfangsdosis ist die Dosis, mit der die Behandlung initiiert werden sollte.</p>	KOF (m ²)	Anfangsdosis (mg) ^a	Erhöhte Dosis (mg) ^b	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 mg: 100-200-100-200-100-200-100	Schulungsmaterialien für medizinisches Fachpersonal (Dosierungsempfehlungen für Ärzte) und Patienten/Betreuer (Einnahmeplan)
KOF (m ²)	Anfangsdosis (mg) ^a	Erhöhte Dosis (mg) ^b	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 mg: 100-200-100-200-100-200-100																			

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>^b Höhere Vandetanib-Dosen über 150 mg/m² wurden in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen nicht angewendet.</p> <p>^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.</p> <p>Entsprechend Formulierung in der Gebrauchsinformation (package information leaflet, PIL):</p> <p>Der Arzt wird Ihnen mitteilen, wie viele Vandetanib-Tabletten Sie Ihrem Kind geben müssen. Die Vandetanib-Dosis, die Sie ihrem Kind geben müssen, ist vom Körpergewicht und der Körpergröße Alter Ihres Kindes abhängig. Die tägliche Gesamtdosis bei Kindern darf 300 mg nicht überschreiten.</p> <p><u>Dosisanpassungen bei pädiatrischen Patienten mit MTC</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei einem Ereignis mit CTCAE-Grad 3 oder einer höheren Toxizität oder 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 zu einem CTCAE-Grad 1 verbessert hat. • Patienten, die die Anfangsdosis (^a in Tabelle oben) erhalten, sollten die Behandlung mit der reduzierten Dosis (^c in Tabelle oben) wieder aufnehmen. • Patienten, die die erhöhte Dosierung (^b in Tabelle oben) erhalten, sollten die Behandlung mit der Anfangsdosierung (^a in Tabelle oben) wieder aufnehmen. Sollte sich der <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (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 einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden (s. ^c Tabelle oben), 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 	

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>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.</p> <p><u>Dauer der Anwendung</u></p> <p>Vandetanib kann angewendet werden bis zur Progression der Erkrankung oder bis der Nutzen der Fortsetzung der Behandlung nicht mehr deren Risiken überwiegt. Dabei soll die Schwere der Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC) im Verhältnis zum Ausmaß der klinischen Stabilisierung des Tumorstatus abgewogen werden.</p>	
Wichtige fehlende Informationen		
Langzeitanwendung	Keine speziellen Maßnahmen zur Verringerung des Risikos bekannt.	Keine
Anwendung während der Schwangerschaft	<p>Im Abschnitt 4.6 der SmPC wird ausgeführt: Wenn Vandetanib während der Schwangerschaft angewendet oder wenn die Patientin während der Therapie mit Vandetanib schwanger wird, 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.</p> <p><u>Stillzeit</u></p> <p>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 von Vandetanib an säugende Ratten wieder.</p> <p>Das Stillen ist während der Behandlung mit Vandetanib kontraindiziert.</p>	Keine
Anwendung bei älteren Patienten	Im Abschnitt 4.2 der SmPC wird angegeben, dass keine Anpassung der Anfangsdosis bei älteren Patienten erforderlich ist. Es liegen nur begrenzte Daten mit Vandetanib bei Patienten älter als 75 Jahre mit MTC vor.	Keine
Anwendung in nicht-kaukasischen Patientenpopulationen	Es werden keine speziellen Maßnahmen zur Verringerung des Risikos angegeben.	Keine
Anwendung bei Patienten mit Herzschäden	Es werden keine speziellen Maßnahmen zur Verringerung des Risikos angegeben.	Keine
Anwendung bei Patienten mit Leberfunktions-	Im Abschnitt 4.2 der SmPC wird ausgeführt: Vandetanib wird nicht für die Anwendung bei	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Störungen	<p>erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen mit Leberfunktionsstörungen empfohlen (Serum-Bilirubin höher als das 1,5-Fache des oberen Referenzwerts [<i>Upper Limit of Reference Range</i>, 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.</p> <p>Pharmakokinetische Daten von Probanden lassen vermuten, dass keine Änderung der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion erforderlich ist</p>	
Anwendung bei Patienten mit mittleren bis schweren Nierenfunktionsstörungen	<p>Im Abschnitt 4.2 der SmPC wird ausgeführt: Klinische Daten lassen vermuten, dass keine Änderung der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich ist.</p> <p>Mit 300 mg liegen für Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz begrenzte Daten vor: bei 5 von 6 Patienten musste die Dosierung auf 200 mg reduziert werden. Die Anfangsdosis könnte bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≥ 30 und < 50 ml/min) auf 200 mg reduziert werden; Sicherheit und Wirksamkeit mit 200 mg sind allerdings nicht nachgewiesen.</p> <p>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.</p>	Keine

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

Für die betrachtete pädiatrische Patientengruppe mit bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.5 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.

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14(7) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen (s. Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: 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 durch das CHMP genehmigten Protokoll basiert, in der RET-negative und RET-positive Patienten verglichen werden, die ein sporadisches medulläres Schilddrüsenkarzinom haben und mit Vandetanib behandelt werden. Die Studie wird ungefähr 60 % der Patienten umfassen, 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"> • Vorgeschichte und körperliche Untersuchung • RET-Mutationsstatus • Patienten, bei denen für die Aufnahme keine Gewebebiopsie zwecks Feststellung des RET-Status nötig ist <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 frische 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 wurden. 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 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"> • Sicherheitsbewertungen bei jedem Besuch, einschließlich Informationen über QT-Verlängerung 	3. Quartal 2020

<ul style="list-style-type: none"> • Objektives Tumor-Ansprechen / Dauer des Ansprechens / Progression • Bewertet in Übereinstimmung mit der normalen medizinischen Praxis der Studienärzte Innerhalb eines Zentrums werden die Patienten im Hinblick auf Wirksamkeit konsistent bewertet, unabhängig von ihrem RET-Status zu vordefinierten Zeitpunkten • 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 • 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. <p>Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) • Objektive Ansprechrates, Progressionsstatus und DCR in der Gesamtpopulation, RET-mutations-negative und RET-mutations-positive Patienten • Sicherheitsanalysen in der Gesamtpopulation, für RET-mutations-negative und RET-mutations-positive Patienten 	
--	--

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

Für die betrachtete pädiatrische Patientengruppe mit bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 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)* bzw. *CHMP Assessment Report* [2], dem *EU Risk Management Plan (RMP)* [3], der Fachinformation bzw. der aktuellen SmPC (Annex I) zu Vandetanib [1] und Anhang IV zum EPAR.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Genzyme Europe BV (2016): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Caprelsa.
2. European Medicines Agency (EMA) (2016): CHMP extension of indication variation assessment report - Caprelsa (EMA/H/C/002315/II/0016).
3. AstraZeneca AB (2016): European Union Patient Risk Management Plan (EU RMP) for Vandetanib (Caprelsa®).