

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

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

*Vandetanib (Caprelsa<sup>®</sup>)*

AstraZeneca GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 07.03.2013

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	26

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	14
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ARMS	Amplification Refractory Mutations System
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BPI	Brief Pain Inventory
BSC	Best Supportive Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTN	Calcitonin
CYP3A4	Cytochrom P450, Isoform 3A4
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (desoxyribonucleic acid)
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
i.v.	intravenös
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Kap.	Kapitel
KI	Konfidenzintervall
M918T	Aminosäureaustausch Methionin → Threonin an Position 918
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (medullary thyroid carcinoma)
OR	Odds Ratio
ORR	Objektives Ansprechen (objective response rate)
QT-Intervall	Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle im elektrischen Zyklus der Herzzellen
QTc	QT-Intervall, korrigiert gegen die Herzrate
PCR	Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
RECIST	Kriterien für die Bewertung des Ansprechens bei soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
RET	Rearranged During Transfection
RMP	Risk Management Plan
RR	Relatives Risiko (Relative Risk)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TWP	Zeit bis zur Schmerzprogression (Time to Worsening of Pain)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VEGFR	Rezeptor für den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)
VerfO	Verfahrensordnung

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

### 1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AstraZeneca GmbH
<b>Anschrift:</b>	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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


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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>AstraZeneca AB</b>
<b>Anschrift:</b>	<b>S-151 85 Södertälje Schweden</b>



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Vandetanib</b>
<b>Markenname:</b>	<b>Caprelsa®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XE12</b>

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

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

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

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vandetanib zur Behandlung von Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom ist *best supportive care*.“

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da neben Vandetanib keine weitere zugelassene Therapie im Anwendungsgebiet des aggressiven und symptomatischen, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms (*Medullary Thyroid Carcinoma*, MTC) existiert, erfüllt strenggenommen kein Arzneimittel und keine Therapie die Kriterien des §6 5. Kap. VerfO zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, da:

- BSC ebenfalls fester therapeutischer Bestandteil bei der Behandlung mit Vandetanib ist,
- die einzelnen Behandlungsoptionen des BSC nicht spezifisch für die Indikation MTC zugelassen sind und
- der Einsatz von BSC patientenindividuell sehr unterschiedlich ist und sich die Inanspruchnahme im Zeitverlauf der Erkrankung beim jeweiligen Patienten verändert.

In Ermangelung einer §6 5. Kap. VerfO entsprechenden Vergleichstherapie hat der G-BA folgerichtig *Best Supportive Care* (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Um nachfolgend den Nachweis für einen medizinischen und patientenrelevanten Zusatznutzen zu erbringen, übernimmt AstraZeneca die vom G-BA definierte Vergleichstherapie.



## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Bewertung des Zusatznutzens von Vandetanib basiert auf der pivotalen doppel-blind randomisierten Studie D4200C00058 (Studie 58), die erwachsene Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC einschloss. Für die Nutzenbewertung wurde gemäß Vorschlag des IQWiG neben der Gesamtpopulation der Studie die Gruppe der Patienten mit progressivem und symptomatischem MTC als „adäquate Näherung“ (Zitat IQWiG) an die Zulassungspopulation ausgewertet. Im Folgenden werden die wesentlichen Ergebnisse für diese genäherte Zielpopulation dargestellt.

Für die patientenrelevanten Endpunkte „Progressionsfreies Überleben (PFS)“, „Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP)“, „Objektive Ansprechrates (ORR)“ und „Krankheitskontrollrate“ (DCR), die alle in direktem Bezug zur zunehmenden Morbidität der Patienten stehen, konnte in der Gesamt- und in der genäherten Zielpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil von Vandetanib vs. Placebo gezeigt werden. Die weiteren Morbiditätseindpunkte untermauern dies.

Im primären Endpunkt PFS zeigt Vandetanib in der genäherten Zielpopulation eine Reduktion des Risikos um 53% vs. Placebo (Hazard Ratio [HR]: 0,47, 95%-Konfidenzintervall [KI]: [0,29;0,77], p=0,0024). Dies entspricht einer Verlängerung des medianen PFS um ca. 1 Jahr.

Schmerz ist für MTC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium von besonderer Relevanz. Die mediane Zeit bis zur Schmerzprogression war unter Vandetanib mit 11,1 Monaten signifikant besser als für Placebo mit 3,4 Monaten (HR 0,62, 95%-KI [0,39;0,99], p=0,0446).

Bei ORR wurde ebenfalls eine signifikante Verbesserung für Vandetanib vs. Placebo gezeigt. Unter Vandetanib betrug die ORR 44,4% vs. 16,7% unter Placebo (Odds Ratio [OR]: 4,00, 95%-KI [1,93;9,01], p=0,0001). Für 9 der 10 Placebo-Patienten in der genäherten Zielpopulation mit objektivem Ansprechen setzte das Ansprechen erst in der offenen Behandlungsphase unter Vandetanib ein.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch bezüglich der Krankheitskontrollrate (DCR) war Vandetanib gegenüber Placebo statistisch signifikant besser (OR: 2,46; 95%-KI: [1,19;5,09], p=0,0156). Ohne Berücksichtigung der Daten aus der offenen Behandlungsphase, in der Patienten von Placebo auf Vandetanib wechseln konnten, war der Vorteil in der DCR für die Vandetanib-Gruppe sogar noch deutlicher (OR: 3,61; 95%-KI: [1,83;7,26], p=0,0002).

Fast alle Patienten hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE). Die Gesamtrate an UE zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (OR: 15,67 KI: [0,80;308,48]). Der Anteil an Patienten mit schwerwiegenden UE (OR: 2,28; KI: [1,05;4,96]) und UE, die zum Studienabbruch führten (OR: 7,84; KI: [1,01;60,82]), war unter Vandetanib vs. Placebo signifikant größer. Die durch Vandetanib am häufigsten verursachten UE, Diarrhö und Hautausschlag, waren durch medizinische Maßnahmen zumeist gut beherrschbar. Der Anteil aufgrund UE verstorbener Patienten war in beiden Gruppen gleich (2,4% vs. 1,7%).

Es wurden keine relevanten Unterschiede bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt. Finale Überlebensdaten werden für 2014 erwartet, wobei deren Aussagekraft durch die Möglichkeit des *Cross-Overs* auf *Open-Label* Vandetanib eingeschränkt sein wird.

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

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

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

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

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

Der Zusatznutzen von Vandetanib wurde im direkten Vergleich von Vandetanib mit Placebo, einer im Sinne von BSC zu verwendenden Vergleichstherapie, bewertet (Vandetanib plus BSC vs. Placebo plus BSC). Die beobachteten Unterschiede in den patientenrelevanten Endpunkten PFS, TWP, ORR und DCR sind statistisch signifikant und führten zur positiven Risiko-Nutzen-Bewertung der Zulassungsbehörden. Inwieweit auch das Gesamtüberleben mit Vandetanib verlängert werden kann, lässt sich auf Basis der zum jetzigen Zeitpunkt verfügbaren Evidenz nicht bestimmen. Finale Überlebensdaten werden für 2014 erwartet.

Bei der Einstufung des Zusatznutzen-Ausmaßes gemäß GBA VerFO §5 Abs. 7 ist nach Auffassung von AstraZeneca die besondere Art der vorliegenden Erkrankung zu berücksichtigen. Beim MTC handelt es sich um eine seltene Erkrankung, für die bislang keine sonstige zugelassene Therapie existiert.

1. In der Palliativsituation einer Krebserkrankung ist keine Heilung mehr zu erwarten; stattdessen besteht das Ziel darin, die Lebensqualität und Selbstbestimmung dieser schwerkranken Menschen zu erhalten, zu fördern und zu verbessern. Im besten Fall wird sich – wie bei Vandetanib – der Progress der Erkrankung für eine begrenzte zusätzliche Zeitspanne aufhalten lassen.
2. Die Patienten aus der Zielpopulation von Vandetanib haben nach heutigem Kenntnisstand eine mediane Restlebenserwartung von nur noch 2 bis 3 Jahren. Vor diesem Hintergrund müssen eine PFS-Verlängerung um ca. 1 Jahr und eine Verlängerung der Zeit bis zur Schmerzprogression um ca. 8 Monate aus Sicht der Patienten und der behandelnden Ärzte als bereits sehr nachhaltig angesehen werden.

In Anbetracht dessen kann das Ausmaß des Zusatznutzens der einzelnen patientenrelevanten Endpunkte in Anlehnung an die AM-NutzenV ermittelt werden. Alle Endpunkte wurden für die Gesamt- und genäherte Zielpopulation dargestellt und die Übertragbarkeit der Ergebnisse mittels Interaktionstests nachgewiesen. Die Ergebnisse für die genäherte Zielpopulation sind:

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt PFS (HR 0,47), was für die Vandetanib-Patienten ein geschätztes längeres medianes progressionsfreies Überleben von ca. einem Jahr bedeutet,
- ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen im Hinblick auf den patientenrelevanten Schmerz-Endpunkt TWP (HR 0,62),
- ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt ORR (OR für Ansprechen: 4,00),
- ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt DCR (OR 2,46),

Bzgl. Gesamtüberleben (OS) kann noch keine Aussage getroffen werden. Zum Zeitpunkt der primären Analyse waren erst 15% der Patienten verstorben. Eine abschließende Bewertung kann erst nach der finalen OS-Analyse durchgeführt werden, wobei deren Aussagekraft durch die Möglichkeit des *Cross-Overs* auf *Open-Label* Vandetanib eingeschränkt sein wird.

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

1. aus klinisch-therapeutischer Sicht unter allen direkt gemessenen Endpunkten die ca. einjährige Verlängerung des für diese unheilbaren Patienten hoch-relevanten Endpunktes PFS von vorrangigem Wert ist;
2. die Schmerzprogression in der genäherten Zielpopulation um fast 8 Monate verzögert werden konnte, was als ein herausragendes Therapieziel in der Palliativsituation gelten muss; und
3. weil die UE unter Vandetanib in der Regel gut beherrschbar waren und nur ca. 12% der Patienten die Behandlung wegen UE abgebrochen haben.

**Unter Berücksichtigung obiger Ausführungen und angesichts der Schwere der Erkrankung und des erheblichen *medical need* in der Zielpopulation, für die derzeit keine Behandlungsalternative existiert, ist der Zusatznutzen von Vandetanib auch nach Abwägung der Vorteile und des Schadens in der Gesamtschau als erheblich einzustufen.**

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

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

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

MTC ist eine seltene Ausprägung (3-10%) des Schilddrüsenkarzinoms und kann sporadischen (ca. 75%) oder hereditären (ca. 25%) Ursprungs sein.

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

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

Vandetanib ist für die Behandlung von aggressivem und symptomatischem MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung zugelassen.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Aggressives und symptomatisches, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom	ca. 64-1544
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Laut Text der Zulassung vom 17.02.2012 sollte bei Patienten, deren RET-Mutationsstatus nicht bekannt oder negativ ist, vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung mit Vandetanib ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden. Dennoch lässt sich nach Auswertung der Ergebnisse zum PFS aus Studie 58 mittels einer nach RET-Mutationsstatus aufgeschlüsselten Subgruppenanalyse die Überlegenheit von Vandetanib gegenüber der Placebo-Gruppe (BSC) auch in der Patientengruppe mit unbekanntem RET-Mutationsstatus statistisch signifikant belegen, und zwar in einem Ausmaß, das tatsächlich leicht unterhalb der Gruppe mit positivem RET-Mutationsstatus liegt, jedoch immer noch hoch genug ist, um die Anforderungen für eine Klassifizierung als erheblicher Zusatznutzen zu erfüllen.

Die Gruppe der Patienten mit sicher negativem RET-Mutationsstatus war in der Studie mit nur acht Patienten sehr klein und ließ damit keine Aussage zur Effektivität von Vandetanib bei negativem RET-Mutationsstatus zu. Eine retrospektive Auswertung aller Patienten, bei denen sicher oder wahrscheinlich eine RET-Mutation ausgeschlossen werden konnte (keine nachgewiesene RET-Mutation und ein negatives Ergebnis im ARMS-Assay, durch den die häufigste RET-Mutation M918T identifiziert werden kann) vergrößerte diese Gruppe auf insgesamt 79 Patienten bzw. 51 Patienten in der genäherten Zielpopulation. Für diese Patienten mit negativem RET-Mutationsstatus (bestätigt oder unbestätigt) zeigte sich ein Vorteil im PFS von 13 Monaten in der Vandetanib- gegenüber der Placebo-Gruppe, der jedoch statistisch nicht signifikant war. Die Subgruppenauswertungen zum RET-Mutationsstatus, welche zwar auf Grund der geringen Patientenzahlen nur eingeschränkt interpretiert werden können, zeigen jedoch gleichwohl einen mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation gleichgerichteten deutlichen Trend.

Aufgrund des Wirkprofils von Vandetanib gegen weitere in die Entstehung solider Tumore sehr häufig maßgeblich involvierte Tyrosinkinase (VEGFR-1, -2 und -3 sowie EGFR) besteht zudem berechtigter Grund zur Annahme, dass Patienten auch unabhängig vom RET-Mutationsstatus von Vandetanib profitieren. Um für diese Fragestellung weitere Informationen zu liefern, wird AstraZeneca eine offene Studie initiieren, die auf einem mit der EMA abgestimmten und genehmigten Protokoll basiert. In dieser Studie sollen Patienten mit negativem und positivem RET-Mutationsstatus, die ein sporadisches medulläres Schilddrüsenkarzinom haben und mit Vandetanib behandelt werden, verglichen werden. Diese Studie ist essentieller Bestandteil der Auflagen, die aufgrund der Zulassung des Arzneimittels unter „Besonderen Bedingungen“ gemäß Artikel 14(7) der Verordnung (EG)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nr. 726/2004 von der EMA für Vandetanib festgelegt worden sind und wird ungefähr 60% der Patienten umfassen, die innerhalb der EU mit Vandetanib behandelt werden.

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Aggressives und symptomatisches, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom	Erwachsene Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	Erheblicher Zusatznutzen	ca. 64-1544
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				



### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Aggressives und symptomatisches, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom	<b>Gesamt: im Mittel* des ersten Jahres</b> <b>74.644,15 €</b>	4,8 Mio. € bis 115,3 Mio. €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

\*unter Berücksichtigung von BSC, EKGs und Blutuntersuchungen

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

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

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
4,8 Mio. € bis 115,3 Mio. €

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Aggressives und symptomatisches, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom	Erwachsene Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	<b>Gesamt: im Mittel des ersten Jahres 74.644,15 €* </b>	4,8 Mio. € bis 115,3 Mio. €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

\*unter Berücksichtigung von BSC, EKGs und Blutuntersuchungen

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
4,8 Mio. € bis 115,3 Mio. €

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Aggressives und symptomatisches, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom	<i>Best Supportive Care</i> *	Erwachsene Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	Patientenindividuell unterschiedlich (im Mittel: 11.554,43 €)	Patientenindividuell unterschiedlich  (Spanne der Mittelwerte) 739.483,52 € bis 17,84 Mio. €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>* Im strengen Sinne existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Das zu bewertende Arzneimittel Vandetanib wird ergänzend zur <i>Best Supportive Care</i> gegeben.</p>					

### 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Folgende Gegenanzeigen sind dabei zu berücksichtigen:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Kongenitales *Long-QTc*-Syndrom.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 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 können: Arsenhaltige Arzneimittel, Cisaprid, Erythromycin intravenös (i.v.), Toremifen, Mizolastin, Moxifloxacin, Antiarrhythmika der Klasse IA und III.
- Stillzeit.

Daneben bestehen folgende besondere Warnhinweise:

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

sowie Vorsichtsmaßnahmen:

- Patientenpass

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

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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