

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vandetanib (Caprelsa[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 07.03.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	14

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ARMS	Amplification Refractory Mutations System
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BPI	Schmerzfragebogen (Brief Pain Inventory)
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTD	Common Technical Document
CTN	Calcitonin
CYP3A4	Cytochrom P450, Isoform 3A4
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic acid)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor (Epidermal Growth Factor)
EGFR	Rezeptor für den epidermalen Wachstumsfaktor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FMO	Flavin enthaltende Monooxygenase
FMTC	Familiäres Medulläres Schilddrüsenkarzinom
HC	Health Canada
HR	Hazard Ratio
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
ITT	Intention to Treat
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
KDR	Kinase-Insert-Domain-Rezeptor
KI	Konfidenzintervall
M918T	Aminosäureaustausch Methionin→Threonin an Position 918

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer)
NDA	New Drug Application
NME	New Molecular Entity
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PVC	Polyvinylchlorid
PVDC	Polyvinylidenchlorid
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, korrigiert gegen die Herzrate
RECIST	Response Evaluation Criteria for Solid Tumors
RET	Rearranged During Transfection
RPLS	Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TSH	Thyreotropin (Thyroid Stimulating Hormone)
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VEGFR	Rezeptor für den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)
WHO-PS	World Health Organization – Performance Status

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Vandetanib (ZD6474) ist ein oral anwendbarer Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI). Er wirkt selektiv als hochpotenter Antagonist des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (VEGFR-2) und der RET (*Rearranged During Transfection*)-Tyrosinkinase und, in geringerer Wirkstärke, auch der Rezeptoren VEGFR-1 und -3, sowie des Rezeptors für den epidermalen Wachstumsfaktor (EGFR). Vandetanib ist auch ein sub-mikromolarer Inhibitor der vaskulären endothelialen Rezeptor-3-Tyrosinkinase. Der systematische (IUPAC-) Name lautet *N*(4-Bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy] chinazolin-4-Amin; mit der Summenformel $C_{22}H_{24}BrFN_4O_2$ und einem Molekulargewicht von 475,35 g/mol.

Anfang der 1990er Jahre konnte gezeigt werden, dass das RET-Protoonkogen als entscheidender Gradmesser für eine Prädisposition gegenüber den erblichen Erkrankungen MEN2a, MEN2b und FMTC [1-3] herangezogen werden kann, die für das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) prädisponieren. Außerdem fand man heraus, dass RET auch in den Tumoren von Patienten mit sporadischem MTC sehr häufig mutiert ist, und dass Patienten mit RET-Mutationen, insbesondere der verbreiteten M918T-Mutation, ein erhöhtes Risiko haben, ein regionales Übergreifen des Krebses auf die Lymphknoten, Fernmetastasen und einen schlechteren Krankheitsverlauf zu erleiden [4]. Die berichtete Inzidenz von RET-Mutationen bei sporadischem MTC liegt bei bis zu 80%; es können jedoch inter-tumorale Heterogenitäten und Unterschiede in den molekularen Charakteristiken zwischen dem Primärtumor und den Metastasen auftreten [4-6]. Als Ursache hierfür wird entweder eine klonale Evolution innerhalb des Karzinoms (MTC stellt einen relativ langsam wachsenden Tumor dar) oder ein polyklonaler Ursprung diskutiert [5, 7]. Neuere Daten deuten an, dass bei Tumoren ohne RET-Mutation der Wildtyp-RET-Signalweg relevant aktiviert ist und dass weitere Signalwege wie der EGFR ebenfalls eine Rolle bei der Pathogenese des MTC spielen [8-10]. Wie bei allen soliden Tumoren wird ein substanzielles Tumorwachstum erst durch

Angiogenese, gesteuert durch den VEGF-Signalweg, ermöglicht; entsprechend wird übermäßige Expression sowohl von EGFR als auch VEGFR in Metastasen von Patienten mit MTC berichtet [11].

Tyrosinkinase stehen bei der Suche nach neuen Behandlungsformen für Krebs im Allgemeinen seit den 1990er Jahren im Fokus. Auch das RET-Protoonkogen und die durch seine Mutation verursachten Neoplasien wie MTC sind seit einigen Jahren Gegenstand intensiver diesbezüglicher Forschung [12, 13]. Vandetanib ist der erste TKI, der im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie in der Indikation des MTC untersucht worden ist [14, 15].

Vandetanib hemmt die VEGF-stimulierte endotheliale Zellmigration, Zellproliferation, das Überleben von Zellen und die Bildung neuer Blutgefäße in *in-vitro*-Modellen der Angiogenese. Darüber hinaus inhibiert Vandetanib die EGF-stimulierte EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase in Tumor- und Endothelzellen. Vandetanib verhindert *in vitro* die EGFR-abhängige Zellproliferation und das Überleben der Zelle. Zuvorderst ist Vandetanib jedoch ein hochpotenter Inhibitor sowohl des Wildtyps als auch der meisten aktiven Mutanten der RET-Kinase [16, 17] und unterbindet *in vitro* signifikant die Proliferation von MTC-Zelllinien.

In vivo reduzierte die Gabe von Vandetanib die Tumorzellen-induzierte Angiogenese, die Tumorgefäßpermeabilität sowie die Mikrogefäßdichte des Tumors und verhinderte das Tumorwachstum einer Reihe menschlicher Xenograft-Tumormodelle in athymischen Mäusen. Vandetanib hemmte *in vivo* auch das Wachstum von MTC-Xenograft-Tumoren.

Der genaue Wirkmechanismus von Vandetanib beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC ist noch nicht vollständig charakterisiert [18].

Nach oraler Gabe von Vandetanib erfolgt eine langsame Resorption und es treten maximale Plasmakonzentrationen typischerweise durchschnittlich 6 Stunden nach der Einnahme auf, mit einer Streubreite von 4-10 Stunden [18]. Nach Mehrfachgabe akkumuliert Vandetanib auf ungefähr das 8-fache, wobei der *Steady state* ungefähr ab 2 Monaten erreicht ist.

Vandetanib bindet an menschliches Serumalbumin und an alpha-1-saures Glykoprotein mit einer *in-vitro*-Proteinbindung von ~90%. In *ex-vivo*-Plasmaproben von Kolorektalkarzinom-Patienten während der Exposition im *steady state* nach einer Gabe von 300 mg einmal täglich war die mittlere prozentuale Proteinbindung 93,7% (Bereich 92,2 bis 95,7%). Bei MTC-Patienten ist die Pharmakokinetik von Vandetanib bei der 300-mg-Dosis durch ein Verteilungsvolumen von ca. 7450 l gekennzeichnet.

Nach oraler Einnahme von ¹⁴C-Vandetanib wurden unverändertes Vandetanib und die Metaboliten Vandetanib-N-oxid und N-Desmethyl-Vandetanib in Plasma, Urin und Fäzes nachgewiesen. Ein Glukuronid-Konjugat wurde als unbedeutender Metabolit nur in Exkreten nachgewiesen. N-Desmethyl-Vandetanib wird hauptsächlich durch CYP3A4 gebildet und Vandetanib-N-oxid durch flavinhaltige Monooxygenase-Enzyme (FMO1 und FMO3). N-Desmethyl-Vandetanib und Vandetanib-N-oxid zirkulieren in Konzentrationen von ungefähr 11% bzw. 1,4% derer von Vandetanib.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Bei MTC-Patienten ist die Pharmakokinetik von Vandetanib bei der 300-mg-Dosis durch eine Clearance von etwa 13,2 l/h und eine Plasma-Halbwertszeit von ca. 19 Tagen gekennzeichnet. Über einen Erfassungszeitraum von 21 Tagen wurden nach einer Einzeldosis von ¹⁴C-Vandetanib ungefähr 69% ,44% in den Fäzes und 25% im Urin, wiedergefunden. Die Ausscheidung der Dosis war langsam, und basierend auf der Plasmahalbwertszeit ist eine weitere Ausscheidung über 21 Tage hinaus zu erwarten.

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

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt existiert keine weitere medikamentöse oder anderweitig geartete Therapieoption, die in Deutschland für die Behandlung von aggressivem und symptomatischem MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung zugelassen ist [19].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Caprelsa[®] ist indiziert für die Behandlung 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><i>Auszug aus Abschnitt 4.4 (Wortlaut, auf den in der Indikation verwiesen wird)</i></p> <p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung [...]</p> <p><u>Rearranged during transfection-(RET)-Status</u> <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><i>Auszug aus Abschnitt 5.1 (Wortlaut, auf den in der Indikation verwiesen wird)</i></p>	17.02.2012	A

<p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften [...]</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 wurden bei 79 Patienten eine fehlende M918T-Mutation identifiziert und es wurde keine RET-Mutation in einem der anderen 6 getesteten Exons identifiziert, wobei bei 71 dieser Patienten die Sequenzierung der 6 Exons unvollständig war. Die M918T-Mutation ist die am häufigsten beobachtete Mutation bei Patienten mit sporadischem MTC; es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass einige Patienten, die auf die M918T-Mutation RET-negativ getestet wurden, möglicherweise positiv für Mutationen in anderen Exons sind.</p> <p>Ergebnisse gemäß RET-Status (positiv, unbekannt und definiert als RET-M918T-Mutations-negativ) sind in Tabelle 3 dargestellt.</p>		
---	--	--

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Als Quelle der Angaben in Tabelle 2-3 wurde die deutsche Fach- und Gebrauchsinformation zu Caprelsa® herangezogen [18].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs- erteilung	Bezug zu Anwendungs- gebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Vereinigte Staaten von Amerika (USA)	<p><i>CAPRELSA[®] is a kinase inhibitor indicated for the treatment of symptomatic or progressive medullary thyroid cancer in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease.</i></p> <p><i>Use of CAPRELSA[®] in patients with indolent, asymptomatic or slowly progressing disease should be carefully considered because of the treatment related risks of CAPRELSA[®].</i></p> <p>(inoffizielle deutsche Übersetzung): CAPRELSA[®] ist ein Kinase-Inhibitor, der für die Behandlung von symptomatischem oder progressivem medullärem Schilddrüsenkarzinom bei Patienten mit inoperabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung indiziert ist. Die Anwendung von CAPRELSA[®] bei Patienten mit indolenter, asymptomatischer oder langsam fortschreitender Erkrankung sollte aufgrund der mit der Behandlung verbundenen Risiken von CAPRELSA[®] sorgfältig geprüft werden.</p>	06.04.2011	A
Kanada	<p><i>CAPRELSA[®] (vandetanib) monotherapy is indicated for the treatment of symptomatic or progressive medullary thyroid cancer in adult patients with unresectable locally advanced or metastatic disease.</i></p> <p><i>CAPRELSA[®] use should be carefully considered based on a risk:benefit assessment in patients with indolent, asymptomatic or slowly progressive disease because of the significant treatment-related risks.</i></p> <p>(inoffizielle deutsche Übersetzung): CAPRELSA[®] (Vandetanib) Monotherapie ist für die Behandlung von symptomatischem oder progressivem medullärem Schilddrüsenkarzinom bei erwachsenen Patienten mit nicht</p>	12.01.2012	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, indiziert. Die Anwendung von CAPRELSA® bei Patienten mit indolenter, asymptomatischer oder langsam fortschreitender Erkrankung sollte aufgrund der mit der Behandlung verbundenen signifikanten Risiken basierend auf einer Risiko / Nutzen-Bewertung sorgfältig geprüft werden.		
Schweiz	<i>Zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, schnell fortschreitendem und symptomatischem, metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom.</i>	01.05.2012	A
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Vandetanib wurde am 6. April 2011 in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) auf Basis der von AstraZeneca Pharmaceuticals LP, als autorisiertem US Agent für iPR Pharmaceuticals Inc., eingereichten *New Drug Application* (NDA #022405) durch die US *Food and Drug Administration* (FDA) als *New molecular entity* (NME) für die Behandlung von fortgeschrittenem medullärem Schilddrüsenkrebs bei Patienten mit inoperabler lokal fortgeschrittener oder metastatischer Erkrankung zugelassen [20] und ist auf dem US-Markt seit August 2011 unter dem Markennamen Caprelsa® erhältlich [21].

Nähere Angaben zur amerikanischen Zulassung können den *FDA Approval* und *Labeling Revision Letters*

(http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2011/022405s000ltr.pdf, bzw. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2011/022405s001ltr.pdf und http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2012/022405Orig1s003ltr.pdf) sowie dem *Labeling*

(http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022405s003lbl.pdf) entnommen werden.

Alle zulassungsrelevanten Informationen und Dokumente können auf der Internetseite der amerikanischen Zulassungsbehörde

(<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>) eingesehen werden.

In Kanada wurde Vandetanib am 12. Januar 2012 von *Health Canada* zugelassen und wird seit Februar 2012 ebenfalls unter dem Markennamen Caprelsa® vermarktet. Die Produkt-Monographie für Caprelsa® [22] ist über folgenden Link auf der Internetseite der kanadischen

Zulassungsbehörde abrufbar:

<http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?code=86438&lang=eng>.

In der Schweiz wurde Vandetanib am 01.05.2012 mit dem Handelsnamen Caprelsa[®] zugelassen (Zulassungsnummer 62341, siehe die auch auf der Internetseite von *Swissmedic* veröffentlichte Information:

<http://www.swissmedic.ch/zulassungen/00171/00181/01971/index.html?lang=de>). Caprelsa[®] wird in der Schweiz seit Mai 2012 vermarktet.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die Informationsbeschaffung für die in Modul 2 herangezogenen Quellen basiert auf dem Clinical Overview (Modul 2.5 des CTD) zu Vandetanib [23] sowie wissenschaftlichen Publikationen, welche zum Teil im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche zur Bedeutung des RET-Mutationsstatus innerhalb des MTC [24] und zum Teil anhand der in den durch AstraZeneca im Rahmen der amerikanischen, kanadischen und europäischen Zulassungsverfahren erstellten Dokumenten enthaltenen Referenzlisten identifiziert worden sind.

Alle Angaben bezüglich der im Rahmen der europäischen Zulassung herangezogenen Informationen zum Arzneimittel beruhen auf dem *European Public Assessment Report* (EPAR)[25] sowie der deutschen Fach- und Gebrauchsinformation [18].

Die Gesetzesblätter zu EU-Direktiven wurden direkt von der Informationsseite der EU, EUR-Lex (<http://eur-lex.europa.eu/de/index.htm>) bezogen, öffentliche Unterlagen zur US-Zulassung von Vandetanib direkt über den Internetauftritt der FDA (<http://www.fda.gov/>) bzw. für die kanadische Zulassung über den Internetauftritt von *Health Canada* (<http://www.hc-sc.gc.ca/>) und für die Zulassung in der Schweiz über den Internetauftritt von *Swissmedic* (<http://www.swissmedic.ch/>).

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

- [1] Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Human molecular genetics*. 1993;2(7):851-6. Epub 1993/07/01.
- [2] Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia

- type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature*. 1994;367(6461):375-6. Epub 1994/01/27.
- [3] Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature*. 1993;363(6428):458-60. Epub 1993/06/03.
- [4] Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):682-7. Epub 2007/12/13.
- [5] Eng C. RET proto-oncogene in the development of human cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(1):380-93. Epub 1999/08/24.
- [6] Marsh DJ, Learoyd DL, Andrew SD, Krishnan L, Pojer R, Richardson AL, et al. Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44(3):249-57. Epub 1996/03/01.
- [7] Eng C, Mulligan LM, Healey CS, Houghton C, Frilling A, Raue F, et al. Heterogeneous mutation of the RET proto-oncogene in subpopulations of medullary thyroid carcinoma. *Cancer Res*. 1996;56(9):2167-70. Epub 1996/05/01.
- [8] Cerrato A, De Falco V, Santoro M. Molecular genetics of medullary thyroid carcinoma: the quest for novel therapeutic targets. *Journal of molecular endocrinology*. 2009;43(4):143-55. Epub 2009/04/23.
- [9] Croyle M, Akeno N, Knauf JA, Fabbro D, Chen X, Baumgartner JE, et al. RET/PTC-induced cell growth is mediated in part by epidermal growth factor receptor (EGFR) activation: evidence for molecular and functional interactions between RET and EGFR. *Cancer Res*. 2008;68(11):4183-91. Epub 2008/06/04.
- [10] Gorla L, Mondellini P, Cuccuru G, Micciche F, Cassinelli G, Cremona M, et al. Proteomics study of medullary thyroid carcinomas expressing RET germ-line mutations: identification of new signaling elements. *Molecular carcinogenesis*. 2009;48(3):220-31. Epub 2008/08/30.
- [11] Rodríguez-Antona C, Pallares J, Montero-Conde C, Inglada-Pérez L, Castelblanco E, Landa I, et al. Overexpression and activation of EGFR and VEGFR2 in medullary thyroid carcinomas is related to metastasis. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(1):7-16. Epub 2009/09/25.
- [12] Kodama Y, Asai N, Kawai K, Jijiwa M, Murakumo Y, Ichihara M, et al. The RET proto-oncogene: a molecular therapeutic target in thyroid cancer. *Cancer science*. 2005;96(3):143-8. Epub 2005/03/18.
- [13] Machens A, Lorenz K, Dralle H. Constitutive RET tyrosine kinase activation in hereditary medullary thyroid cancer: clinical opportunities. *J Intern Med*. 2009;266(1):114-25. Epub 2009/06/16.
- [14] Lodish MB, Stratakis CA. RET oncogene in MEN2, MEN2B, MTC and other forms of thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008;8(4):625-32. Epub 2008/04/12.
- [15] Wells SA, Jr., Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2011. Epub 2011/10/26.
- [16] Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, Ciardiello F, Tortora G, Vecchio G, et al. ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer Res*. 2002;62(24):7284-90. Epub 2002/12/25.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [17] Knowles PP, Murray-Rust J, Kjaer S, Scott RP, Hanrahan S, Santoro M, et al. Structure and chemical inhibition of the RET tyrosine kinase domain. *J Biol Chem.* 2006;281(44):33577-87. Epub 2006/08/25.
- [18] Fach- und Gebrauchsinformation Caprelsa® 100 mg/300 mg Filmtabletten [Online-Datenquelle]. 2013. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR - Product Information/human/002315/WC500123555.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002315/WC500123555.pdf).
- [19] Dralle H. Maligne Schilddrüsentumoren. In: Deutsche Krebsgesellschaft, Hrsg. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien: W. Zuckschwerdt Verlag; 2008.
- [20] Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Approval Package for Application Number 022405Orig1s000. In: Department of Health and Human Services, Hrsg. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2011.
- [21] Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Supplement Approval NDA 022405/S-3. In: Department of Health and Human Services, Hrsg. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2012.
- [22] AstraZeneca Canada Inc. Product Monograph Caprelsa® - Vandetanib tablets 100 and 300 mg Receptor tyrosine kinase inhibitor. Submission Control No: 155714. Mississauga, Ontario: AstraZeneca Canada Inc.; 2012.
- [23] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Vandetanib (ZD6474) for the Treatment of Medullary Thyroid Carcinoma (MTC). Clinical Overview. 2010.
- [24] Lensch M. Systematische Recherche zur Bestimmung relevanter publizierter Literatur zur Bedeutung des RET-Mutationsstatus für den Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC): Rechercheprotokoll und Bericht. München: 2012.
- [25] Assessment Report Caprelsa [Online-Datenquelle]. European Medicines Agency. 2011. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/002315/WC500123603.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002315/WC500123603.pdf).