

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

*Vandetanib (Caprelsa<sup>®</sup>)*

AstraZeneca GmbH

**Modul 3 A**

*Medulläres Schilddrüsenkarzinom*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	25
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	38
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	60
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	62
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	64
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	65
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	67
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	67
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	80
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	82
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	92
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	94
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	94

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Rechenschritte zur Ermittlung der Inzidenz des aggressiven und symptomatischen MTC in Deutschland .....	29
Tabelle 3-2: Berechnung der Prävalenz im Verlauf der Zeit .....	31
Tabelle 3-3: Änderung der Gesamtinzidenz des Schilddrüsenkrebses in Deutschland .....	31
Tabelle 3-4: 5-Jahres-Entwicklung der Prävalenz im Indikationsgebiet von Vandetanib .....	32
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	32
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	33
Tabelle 3-7: Übersicht der Endpunktauswertung in Studienpopulation und genäherter Zielpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung, die zur Nutzenbewertung herangezogen worden ist .....	36
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-11: Bestandteile und Inanspruchnahme von BSC beim aggressiven und symptomatischen MTC in Deutschland .....	51
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	52
Tabelle 3-13: Übersicht: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Quellen .....	53
Tabelle 3-14: Kostenberechnung für BSC nach Delphi-Umfrage .....	55
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	58
Tabelle 3-17: 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) .....	60
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) .....	61
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) unter Berücksichtigung der erwarteten Entwicklung der Versorgungslage und von Therapieabbruchern nach dem ersten Behandlungsjahr .....	64
Tabelle 3-20: Nebenwirkungen und Systemorganklasse .....	78

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung [6] ..... 84

Tabelle 3-22: Auflagen für das Inverkehrbringen von Vandetanib aufgrund der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ gemäß Artikel 14(7) der Verordnung (EC) Nr. 726/2004 ..... 92

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1 Zusammenhänge zwischen <i>RET</i> -Mutationsstatus, Erkrankungsform und Erkrankungsstadium bei Diagnose.....	16
Abbildung 2: Jährliche Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms und seiner Formen in Deutschland.....	27

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ARMS	Amplification Refractory Mutation System
AST	Aspartataminotransferase
ATA	American Thyroid Association
AVP	Apothekenabgabepreis (Apotheken-Verkaufspreis)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BSC	Best Supportive Care
BOR	Best Objective Response
BV	Bundesverband
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTN	Calcitonin
CYP3A4	Cytochrom P450, Isoform 3A4
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease control rate)
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EG	Europäische Gemeinschaft
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor (Epidermal Growth Factor)
EGFR	Rezeptor für den epidermalen Wachstumsfaktor (Epidermal Growth Factor Receptor)
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
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy General Scale
FDA	Food and Drug Administration
FMTC	Familiäres Medulläres Schilddrüsenkarzinom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	gastrointestinal (in „GI-Störungen“)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
i.v.	intravenös
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
INR	International Normalised Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
ITT	Intention-to-Treat-Population
lat.	lateinisch
ln	Logarithmus naturalis (natürlicher Logarithmus)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MRP2	Multidrug Resistance Protein 2
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OCT2	Organischer Kationentransporter 2
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
P-gp	P-Glykoprotein
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PSUR	Periodical Safety Update Report
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	Kriterien für die Bewertung des Ansprechens bei soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
RET	Rearranged During Transfection
<i>RET</i>	Gen für Rearranged During Transfection
RIT	Radioiodtherapie
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RPLS	Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Fach- und Gebrauchsinformation bzw. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
SOC	Systemorganklasse
SSTR2	Somatostatinrezeptor vom Subtyp 2
SUSAR	Unerwartete, schwere unerwünschte Reaktion (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction)
TCa	Schilddrüsenkarzinom (Thyroid Carcinoma)
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TSH	Thyreotropin (Thyroid Stimulating Hormone)
TWP	Zeit bis zur Schmerzprogression (Time to Worsening of Pain)
UICC	Union for International Cancer Control
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VEGFR	Rezeptor für den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WHO-PS	World Health Organization – Performance Status



### 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. 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.*

Der Wirkstoff Vandetanib ist der erste zugelassene Wirkstoff zur Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (*Medullary Thyroid Carcinoma*, MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Bis zur Zulassung von Vandetanib gab es keine sonstige zugelassene oder allgemein empfohlene Therapie in dieser Indikation. Für die betroffenen Patienten standen bis dahin Therapien, die über eine symptomatische Behandlung hinausgingen, nicht zur Verfügung.

Unter Vandetanib konnten nun für diese Patienten in der bislang größten Phase-III-Studie in dieser seltenen Indikation signifikante Ergebnisse für die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, die Verlängerung der Zeit bis zur Schmerzprogression, die objektive Ansprechrate, die Krankheitskontrollrate sowie für das biochemische Ansprechen gezeigt werden. Sowohl die Patienten in der Vandetanib-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe erhielten eine als *Best Supportive Care* (BSC) eingestufte Begleitbehandlung.

Da neben Vandetanib keine weitere zugelassene Therapie im Anwendungsgebiet von Vandetanib existiert, erfüllt kein Arzneimittel und keine Therapie die Kriterien des § 6 5. Kap. VerFO [1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In Ermangelung einer § 6 5. Kap. VerFO entsprechenden Vergleichstherapie hat der G-BA *Best Supportive Care* (BSC), d. h. eine umfassende patientenindividuelle symptomatisch-palliative Unterstützung als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet des aggressiven und symptomatischen, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms (*Medullary Thyroid Carcinoma*, MTC) bestimmt [2, 3].

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

Es ist hierbei aber unbedingt noch einmal zu unterstreichen, dass die vom G-BA definierte Vergleichstherapie strenggenommen keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne von § 6 Satz 3 VerFO darstellt, da

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

### **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).*

Am 29.09.2011 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Vorgangsnummer 2011-B-25). Im Rahmen dieses Gespräches wurde unter anderem folgende von AstraZeneca gestellte Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erörtert:

„Unabhängig von der Anwendbarkeit der Regelungen nach § 12 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung auf Vandetanib [...] ergibt sich im Hinblick auf die Dossiererstellung die Frage nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Welche zweckmäßige Vergleichstherapie ist nach Ansicht des G-BA für Vandetanib zu definieren?“ [4].

Die offizielle Antwort des G-BA auf diese Frage lautet entsprechend der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vandetanib zur Behandlung von Patienten mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom ist *best supportive care*.

Als *best supportive care* wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (z. B. Bisphosphonate bei schmerzhaften Knochenmetastasen, externe Strahlentherapie)“ [2]. Dabei hat der G-BA ausdrücklich in seiner weiteren Erläuterung darauf verwiesen, dass es sich bei den aufgezählten Maßnahmen um Beispiele handelt und diese **„weder eine abschließende Aufzählung noch eine Wertung im Sinne der Evidenz“** darstellen [2, 5].

Unterstützende Maßnahmen sind sehr vielfältig und sowohl patientenindividuell sehr unterschiedlich als auch im Zeitverlauf der Erkrankung verschieden.

In Abschnitt 3.3.3 wird detailliert die Kostensituation unter BSC diskutiert.

Wie oben bereits erwähnt, stellt BSC aus Sicht von AstraZeneca deshalb die Vergleichstherapie dar, da eine tatsächliche zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne § 6 Satz 3 VerfO nicht vorliegt [1, 6].

Für den Nachweis des Zusatznutzens folgt AstraZeneca der vom G-BA definierten Empfehlung, möchte aber an dieser Stelle noch einmal unterstreichen, dass es im zugelassenen Anwendungsgebiet von Vandetanib keine therapeutische Alternative gibt und BSC ebenfalls einen festen therapeutischen Bestandteil bei der Behandlung mit Vandetanib darstellt.

*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.*

Eine ausführliche Beschreibung der Erkrankung findet sich in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 des vorliegenden Dossiers.

Derzeit existiert in Deutschland abgesehen von Vandetanib keine medikamentöse oder anderweitig geartete Therapieoption, mit der eine ursächliche Behandlung eines MTC bei Patienten der beschriebenen Zielpopulation mit aggressiver und symptomatischer, nicht resektabler, fortgeschrittener Erkrankung möglich ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie

zur Bestimmung des Zusatznutzens von Vandetanib wird daher die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, zusammengefasst unter dem Oberbegriff *Best Supportive Care* (BSC) benannt.

Diese erfüllt die oben genannten Kriterien für die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 6 Satz 3 Verfo wie bereits ausgeführt nur eingeschränkt:

- Die einzelnen Behandlungsoptionen der BSC sind nicht spezifisch für die Indikation MTC zugelassen.
- Der patientenrelevante Nutzen der BSC bei MTC ist noch nicht durch den G-BA festgestellt. Es stehen jedoch auch keine alternativen Therapien zur Disposition, bei denen dies der Fall wäre.
- BSC stellt die Standardbehandlung jedes MTC-Patienten der Zielpopulation dar. Sie ist demnach gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet anzusehen.
- Alternativen zu BSC in der Zielpopulation existieren nicht. Zudem ist BSC fester Bestandteil der Therapie mit Vandetanib.

Für den Nachweis des Zusatznutzens folgt AstraZeneca der vom G-BA definierten Empfehlung.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben in Abschnitt 3.1.2 basieren auf dem von AstraZeneca im Rahmen der Beantragung eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV [7] mit dem G-BA eingereichten Anforderungsformular [4] und den darin gestellten Fragen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie auf der offiziellen Niederschrift des stattgefundenen Beratungsgesprächs durch die Geschäftsstelle des G-BA [2] und der auf dem Internetauftritt des G-BA veröffentlichten Vorgehensweise zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie [3].

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 5 Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2013.

- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2011-B-025. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2011-B-025 Vandetanib. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011.
- [4] AstraZeneca GmbH. Antrag auf Beratung durch den G-BA nach § 7, 5. Kapitel VerfO. 2011 Personal Communication: 02.08.2011.
- [5] AstraZeneca GmbH. Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im Bewertungsverfahren zu Vandetanib (Caprelsa®). 2012.
- [6] Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V), §35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, 2011.
- [7] Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV), 2010.

### 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, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. 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). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Als Schilddrüsenkrebs (Schilddrüsenkarzinom, lat. *Struma maligna*) wird eine bösartige Neubildung der Schilddrüse bezeichnet [1]. Diese stellt den am häufigsten auftretenden malignen Tumor des endokrinen Systems dar, im Vergleich mit anderen soliden Tumorarten ist sie jedoch eine relativ selten auftretende Erkrankung. Schilddrüsenkrebs manifestiert sich in den allermeisten Fällen (85-95%) als gut ausdifferenzierter Tumor (papillär oder follikulär); der weitaus seltenere Rest der Fälle umfasst das anaplastische und das medulläre Karzinom, welche beide eine im Vergleich schlechtere Prognose für die Erkrankten mit sich bringen.

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist mit etwa 3-10% eine vergleichsweise seltene Ausprägung innerhalb der Gesamtheit der Schilddrüsenkarzinome [2, 3]. Es stellt, bedingt durch seinen Ursprung aus den parafollikulären Calcitonin-produzierenden Zellen (C-Zellen) der Schilddrüse, einen deutlich von den restlichen Formen abgegrenzten Subtyp dar, der durch eigene charakteristische genetische und prognostische Eigenschaften gekennzeichnet ist. C-Zellen sind funktionell vom eigentlichen Schilddrüsengewebe unabhängig und liegen nur aufgrund entwicklungsgeschichtlicher Zusammenhänge innerhalb der Schilddrüse [4, 5].

MTC wurde 1959 erstmals als eigene Entität neben den differenzierten und undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen beschrieben [6], wobei das MTC sporadischen (ca. 75% der medullären Schilddrüsenkarzinome) oder hereditären (ca. 25%) Ursprungs sein kann.

Sporadische Schilddrüsenkarzinome bilden sich aus monoklonalen Neoplasien, welche wiederum durch Proliferation einer durch spontane somatische Mutation genetisch modifizierten Vorläuferzelle entstehen [4]. Hereditärem MTC hingegen liegen vererbte genetische Ursachen, also Mutationen in der Keimbahn, zugrunde; sie entstehen polyklonal und polyzentrisch und kommen als Teilausprägung eines von drei unterschiedlichen vererbten Syndromen vor: Multiple Endokrine Neoplasie (MEN) 2 Typ A (MEN2A), MEN 2 Typ B (MEN2B) oder das familiäre MTC (FMTC). Jedes dieser Syndrome wird autosomal dominant vererbt und ist jeweils durch einen eigenen charakteristischen Genotyp und klinischen Phänotyp gekennzeichnet [5, 7-9].

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist das MTC durch unspezifische (typischerweise aufgrund einer Mutation) Aktivierung des RET (*Rearranged During Transfection*) Protoonkogens, eines transmembranösen Rezeptors mit Tyrosinkinaseaktivität,

charakterisiert. Bei hereditärem MTC geschieht dies durch *RET*-Mutationen in der Keimbahn; in bis zu 80% aller Fälle von sporadischem MTC findet sich eine somatische Mutation in *RET* [10]; andere Quellen gehen von Anteilen von 40-50% aus [11-15]. In den Fällen, in denen keine *RET*-Mutation gefunden werden kann, wird über eine für die Pathogenese verantwortliche Aktivierung von *RET* über andere, bislang unbekannte Mechanismen diskutiert [16, 17]. Innerhalb des *RET*-Gens wurde eine Reihe von Punktmutationen beschrieben; diese betreffen häufig Codon 634 (bei 85% aller MEN2A-Fälle [15]) und Codon 918 (bei 95% der MEN2B-Fälle und 80% der somatischen Mutationen bei sporadischem MTC [10, 11, 13, 16, 18]). Die Bestimmung des konkreten *RET*-Mutationsstatus ist in der Klinik nicht Routine [1, 19] und gestaltet sich oftmals schwierig: gerade bei sporadischem MTC weisen üblicherweise nur verstreute Subpopulationen von Zellen eine Mutation auf [10] – selbst die im Rahmen von klinischen Studien übliche Methode des Mutationsscreenings anhand von Gewebeproben aus Biopsien, anstelle der bei Vorsorgeuntersuchungen auf MEN bei Risikokandidaten mit familiärer Vorbelastung standardmäßig angewandten Bestimmung aus Blutproben, liefert nicht immer eindeutige Ergebnisse [12, 20, 21].

Es existieren folglich vier voneinander abgrenzbare Varianten von MTC, drei erbliche und eine spontane. Jede dieser Varianten besitzt distinkte klinische Eigenschaften hinsichtlich Inzidenz, genetischem Hintergrund, Alter bei Manifestation der Erkrankung (siehe Abschnitt 3.2.3), Begleiterkrankungen, Histopathologie des Tumors und Prognose [22-24].

Die Prognose bei MTC ist im Allgemeinen günstig, wenn die Erkrankung bereits in einem frühen Stadium behandelt wird; die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt nach Behandlung durchschnittlich bei 60-70% [25], bei Patienten mit Fernmetastasen jedoch nur bei etwa 40% mit einer medianen Gesamtüberlebensrate von 2-3 Jahren [26, 27]. Bei geschätzten 35-50% der Erkrankten erstreckt sich der Tumor bereits bei der Erstdiagnose über den Bereich der Schilddrüse hinaus und involviert auch lokale Lymphknoten; 10-15% haben bereits Fernmetastasen [25, 27]. Bei etwa 50% aller MTC-Patienten flammt die Erkrankung nach Operation (siehe unten) erneut auf [25]. Annähernd 90% aller Patienten mit metastasierter Erkrankung sterben letztendlich am fortgeschrittenen Krebs [26, 28].

Eine Übersicht über die Zusammenhänge zwischen *RET*-Mutationsstatus, Erkrankungsform und Erkrankungsstadium bei Diagnose gibt Abbildung 1.



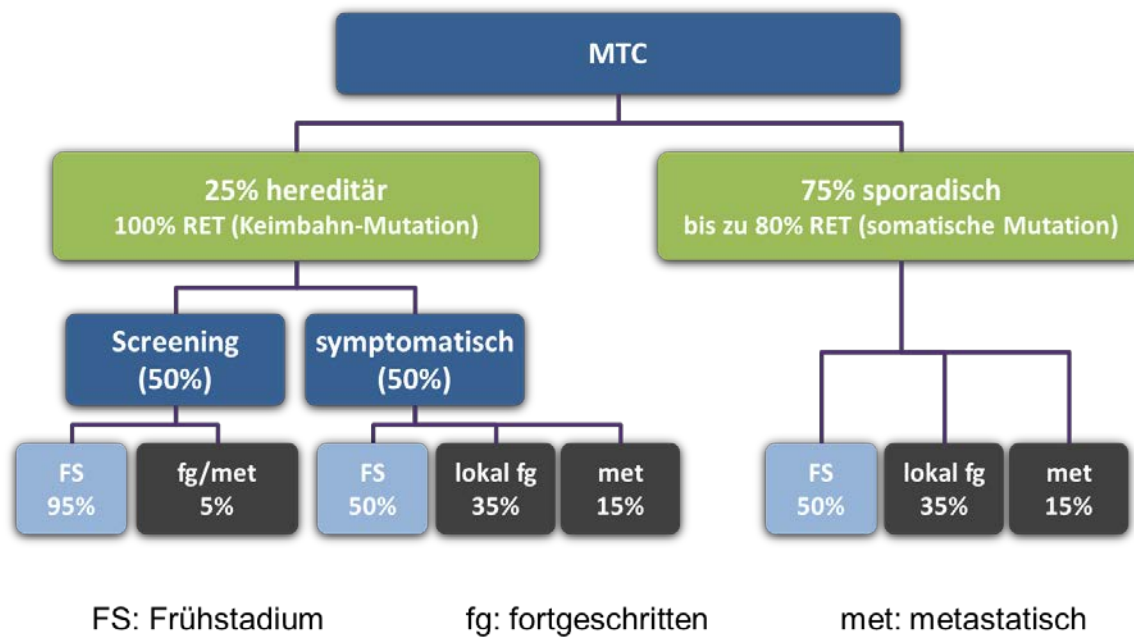


Abbildung 1 Zusammenhänge zwischen *RET*-Mutationsstatus, Erkrankungsform und Erkrankungsstadium bei Diagnose.

Quellen: [25, 27], mit Angaben zur *RET*-Mutationshäufigkeit nach [10-15].

Die Zellen des MTC sezernieren Calcitonin (CTN), Carcinoembryonales Antigen (CEA) und verschiedene biogene Amine. Hohe Blutkonzentrationen an CTN gehen mit Durchfall und *Flush*-Syndrom einher [29]. Die Durchfälle können bei Patienten mit CTN-Konzentrationen über 30.000 pg/ml besonders schwerwiegende Ausmaße annehmen, schwer therapierbar sein und regelmäßige ärztliche Intervention erfordern. Die Messung des CTN-Spiegels 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 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-Spiegels hinsichtlich Krankheitsprogression wurde in mehreren Untersuchungen aufgezeigt [33, 34]; entsprechend wird die Bedeutung einer kontinuierlichen Beobachtung der Serumlevel dieser Faktoren in den aktuellen Behandlungsleitlinien herausgestellt [32, 35].

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 mit humoralen Faktoren zusammenhängen, welche der Tumor selbst produziert, oder mit der Lage des Tumors. Durch lokale Erkrankung ausgelöste Symptome umfassen Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Heiserkeit und Atemnot. 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 Störungen der Leber verursacht werden [9, 19].

### **Therapieoptionen beim MTC, alle Stadien**

Die Standardtherapie beim MTC ist die Operation in kurativer Intention. Für das fortgeschrittene bzw. metastasierte MTC existiert in Deutschland zu diesem Zeitpunkt neben Vandetanib keine zugelassene bzw. allgemein empfohlene Therapie.

#### ***Operation***

Bei diagnostiziertem Schilddrüsenkrebs muss bis auf wenige Ausnahmefälle grundsätzlich die Schilddrüse entfernt werden (Thyreoidektomie). Im gleichen Zug werden meist auch die Lymphknoten des Schilddrüsengebietes entfernt (sog. Lymphadenektomie, auch *Neck-Dissection* genannt), aufgrund der Gefahr, dass diese bereits von Metastasen befallen sein können. Diese zentrale Lymphknotendisektion betrifft die perithyreoidalen, präalaryngealen und prätrachealen Lymphknoten; die submentalen und submandibulären Lymphknoten werden nicht entfernt. Speziell bei MTC erfolgt zusätzlich zur zentralen Disektion obligat die beidseitige systematische laterale Halslymphknotendisektion [1, 36]. Wegen fehlender wirksamer Behandlungsalternativen kommt der Thyreoidektomie beim MTC eine herausragende Rolle zu. Auch bei Auftreten von lokoregionären Rezidiven oder Fernmetastasen verbessern Wiederholungseingriffe wegen der fehlenden alternativen Therapieformen die eher ungünstige Prognose am wirkungsvollsten [36], sind aber gleichzeitig mit einem hohen Risiko für Komplikationen verbunden [37]. Verbesserte molekulargenetische Diagnostik ermöglicht mittlerweile die Erfassung von Risikopatienten in den familiären, autosomal vererbten Formen des MTC, noch bevor diese ein Karzinom entwickeln. Bei diesen Patienten wird empfohlen, möglichst frühzeitig prophylaktisch eine totale Thyreoidektomie mit zentraler Lymphknotendisektion durchzuführen [9, 36].

#### ***Radioiodtherapie (RIT)***

Die bei fast allen Schilddrüsenkrebsformen nach erfolgter Thyreoidektomie zur Ablation von verbliebenen Schilddrüsenengeweberesten durchgeführte RIT ist für die Behandlung des MTC ohne Wert, da die den Krebs verursachenden parafollikulären (C-) Zellen nicht am Iodstoffwechsel teilnehmen und auch kein Iod speichern [25].

#### ***Perkutane Strahlentherapie***

Die perkutane oder externe Strahlentherapie besitzt einen hohen Stellenwert bei der Behandlung undifferenzierter bzw. anaplastischer Schilddrüsenkarzinome; im Falle des MTC ist eine Indikation für diese Behandlungsoption hingegen nur in individuellen Fällen angezeigt [32, 35, 38]. In verschiedenen kleinen retrospektiven Untersuchungen [39-41] konnte zwar an Patienten mit postoperativ erhöhten CTN-Spiegeln, R1-Resektion (operative Tumorentfernung, nach der histopathologisch noch kleinere Tumorreste im Resektionsrand nachweisbar sind), Kapseldurchbruch oder Lymphknotenbefall die Verbesserung der lokoregionären Kontrolle gezeigt werden [38]. Da jedoch eine Normalisierung der CTN-Spiegel nur sehr selten erreicht [40] und das Gesamtüberleben durch die Bestrahlung nicht beeinflusst wird, ist sie allenfalls als palliative Maßnahme anzusehen.

### ***Schilddrüsenhormontherapie***

MTC-Patienten erhalten nach erfolgter Operation eine Schilddrüsenhormontherapie zur Kompensation der Hypothyreose. Da C-Zellen keine Thyreotropinrezeptoren besitzen, wäre eine suppressive Dosierung zur Unterdrückung der hypophysären TSH-Sekretion, wie sie bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen Standard ist, beim MTC therapeutisch nicht sinnvoll [36].

### ***Chemotherapie***

Eine Vielzahl der weltweit zur Verfügung stehenden zytotoxischen Agenzien, die zur Chemotherapie von unterschiedlichsten Krebserkrankungen eingesetzt werden, sind auch zur Behandlung von MTC in verschiedenen Kombinationen in klinischen Untersuchungen erprobt worden [4, 42]. Keine der dabei angewendeten Monotherapien oder Kombinationen konnte Effizienzzraten größer als 10-27% erzielen [4, 9, 32, 42]. Diese beziehen sich vor allem auf Ansprechraten der Tumore; eine Auswirkung auf die Überlebensrate der Patienten ist nicht nachgewiesen worden [4]. Zudem bleibt es schwierig, Nutzen und Risiken dieser Agenzien bei der vorliegenden Erkrankung objektiv zu beurteilen, da die meisten dieser Studien nur eine äußerst kleine Zahl an Patienten involviert haben. Nachstehend sei beispielhaft ein Review über die in der Literatur publizierten Ergebnisse von 29 separaten Studien über 25 Jahre (von 1971 bis Mitte der 1990er Jahre) genannt, in denen 16 unterschiedliche chemotherapeutische Ansätze bei Patienten mit fortgeschrittenem MTC evaluiert worden sind [4] (Reviews mit vergleichbarer Intention, welche Studien neueren Datums zur Chemotherapie beim MTC mit einbeziehen, konnten nicht identifiziert werden):

- Die Gesamtzahl aller an diesen Studien teilnehmenden Patienten lag bei 144; die Mehrzahl der Berichte beziehen sich auf weniger als fünf Patienten, viele sogar nur auf einen einzigen.
- Einige der beinhalteten Studien sind für Patienten mit MTC nur von geringem Wert, da sie zusätzlich zu MTC-Patienten auch Patienten mit anderen Formen des Schilddrüsenkrebses mit einschlossen; zudem waren die wenigsten Studien kontrolliert.
- Das am häufigsten untersuchte Einzelagens war Doxorubicin; die Ansprechraten in diesen Studien waren heterogen und schwierig zu interpretieren, da einige nur drei oder vier Patienten umfassten. Außerdem muss bei der Anwendung von Doxorubicin immer auch dessen beträchtliche Toxizität, insbesondere die Kardiotoxizität, berücksichtigt werden, aufgrund derer jedes objektive Ansprechen auf eine Therapie mit Doxorubicin zeitlich begrenzt sein wird, da dieses Agens für gewöhnlich nicht für eine Langzeittherapie einsetzbar ist [43].
- Kombinationen chemotherapeutischer Agenzien wurden ebenfalls untersucht, am häufigsten eine Kombination aus Doxorubicin und Cisplatin; ebenfalls in einer Reihe von Studien mit äußerst geringem Patientenumfang. In diesen Studien konnte für die Kombinationstherapie keine höhere Ansprechrate nachgewiesen werden als für die Therapie mit Doxorubicin alleine.

- Weitere häufig angewandte Chemotherapeutika in diesen Studien waren Dacarbazin und 5-Fluorouracil.
- Die besten berichteten Ansprechraten lagen bei 10-20%. Sie waren zudem größtenteils nur partiell, so konnte z. B. in einigen Fällen eine Größenreduktion des Tumors als Reaktion auf das eingesetzte Agens beobachtet werden, welche jedoch nicht mit einer Senkung der gemessenen CTN-Spiegel einherging. Ein Nutzen des Chemotherapeutikums hinsichtlich des Patientenüberlebens konnte in keiner der Studien nachgewiesen werden.

Konsequenz dieser Datenlage ist, dass eine Chemotherapie selbst bei fortgeschrittenem, metastasiertem und/oder rezidivierendem MTC generell nicht als Erstlinientherapie empfohlen wird [9]. Auch die Empfehlungen hinsichtlich der wirksamsten Agenzien variieren stark [9, 35].

### ***Somatostatinanaloga***

Der Einsatz synthetischer Somatostatinanaloga, namentlich Octreotid, als Therapieoption zur Behandlung von Patienten mit MTC wurde vor allem in den 1980er und Anfang der 1990er Jahre studiert. Neben der Erkenntnis, dass Somatostatin in der Lage ist, die Ausschüttung von CTN durch MTC-Zellen zu reduzieren [44], lag vor allem auch der Befund den Überlegungen zugrunde, dass MTC den Somatostatinrezeptor vom Subtyp 2 (SSTR2) überexprimiert [45, 46]. Es zeigte sich im Zuge der Untersuchungen jedoch frühzeitig, dass sich durch diese Behandlung keine signifikanten Therapieerfolge beim MTC erzielen lassen [35, 47-49]. Octreotid wird auch zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch verbreitet bei MTC angewandt, jedoch nicht als Therapeutikum, sondern zur Szintigraphie in der Diagnostik, wo damit gute Erfolge erzielt werden [50, 51].

### ***Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI)***

Seit den 1990er Jahren fokussiert sich die Suche nach neuen Behandlungsformen für Krebs allgemein stark auf neu entwickelte TKI mit breiten und unterschiedlichen Wirkspektren. Grund für diese Entwicklung ist die Erkenntnis, dass Tyrosinkinasen als zentrale Punkte bei der Steuerung zellulärer Signalwege eine entscheidende Rolle in der Entstehung sehr vieler verschiedener Krebsformen spielen und dass TKI über die Hemmung des Signalweges theoretisch direkt in diese Mechanismen eingreifen können [52]. Eine Reihe verschiedener TKI befindet sich für die Behandlung unterschiedlicher Krebserkrankungen in der Erprobung oder bereits im Einsatz. Auch das RET Protoonkogen und die durch seine Mutation verursachten Neoplasien, wie MTC, befinden sich seit einigen Jahren im Fokus diesbezüglicher Forschungen [23, 53]. Auf dem Gebiet des MTC sind einige der sogenannten *targeted therapies* (wie z. B. Sunitinib, Sorafenib, Everolimus oder Cabozantinib) derzeit in der klinischen Prüfung [54-57]; darunter ist Vandetanib in der klinischen Entwicklung am weitesten fortgeschritten und der erste TKI, der im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie untersucht worden ist [58, 59]. Cabozantinib ist am 29.11.2012 von der FDA als zweiter TKI zur Behandlung des progressiven MTC zugelassen worden [60].

Die aktuellen Behandlungsempfehlungen und Guidelines der *European Society for Medical Oncology* (ESMO; [32]), der *European Thyroid Association* [35] und der *American Thyroid Association* (ATA; [9]) raten vom Einsatz zytotoxischer Chemotherapie, dem „klassischen“ Therapieansatz bei fortgeschrittenen und/oder metastasierten Krebserkrankungen, bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem MTC aufgrund der unbefriedigenden Resultate ab. Als Erstlinientherapie empfehlen die Fachgesellschaften stattdessen die Behandlung der Patienten mit TKI im Rahmen klinischer Studien und bezeichnen zum Teil ebenso wie die aktuelle Leitlinie (Version 1.2013) des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) zum Schilddrüsenkarzinom [61] explizit Vandetanib als in Betracht zu ziehende zugelassene Behandlungs-Option.

Vandetanib hat im April 2011 als weltweit erstes Arzneimittel für die Behandlung von symptomatischem oder progressivem MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung (übersetzter Wortlaut der Produktinformation, siehe auch Modul 2, Abschnitt 2.2.3) durch die FDA die Zulassung erhalten [62]. Die am 17.02.2012 erfolgte Zulassung durch die EMA weist die Behandlung von aggressivem und symptomatischem MTC bei Patienten mit nicht resektabler lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung als Indikationsgebiet aus [63]. Das Kriterium „aggressiv“ wurde als Rahmenbedingung im europäischen Zulassungsprozess definiert, insbesondere, um dem behandelnden Arzt die Möglichkeit zu geben, den Zeitpunkt für den Therapiebeginn auf die individuellen Bedürfnisse seiner Patienten abzustimmen [63]. Eine klare Definition des Begriffs „aggressiv“ erfolgte an dieser Stelle nicht; es wurden nur vorschlagsweise einige Parameter spezifiziert, anhand derer die Orientierung bei der Einstufung erfolgen könnte. Als „symptomatisch“ sind nach den an gleicher Stelle benannten Kriterien alle Patienten mit krankheitstypischen Symptomen (Durchfälle, Schmerzen, Erschöpfung, etc.) anzusehen.

Im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens wurden *post-hoc* zusätzliche Auswertungen für verschiedene Teilpopulationen generiert („symptomatisch“, „progressiv“, „symptomatisch oder progressiv“, „symptomatisch und progressiv“, „nur symptomatisch“, „nur progressiv“). Nach abschließender Diskussion entschied sich die EMA jedoch für eine anders lautende, klinisch definierte Zielpopulation, nämlich Patienten mit aggressiver und symptomatischer Erkrankung [63].

Da sich der Anteil an Patienten mit aggressiver Erkrankung mangels präziser Definition nicht genau abgrenzen lässt, folgt AstraZeneca für die Darstellung des Zusatznutzens der Empfehlung des IQWiG [64], die Population der Patienten mit „symptomatischer und progressiver“ Erkrankung als adäquate Näherung an die tatsächliche Zielpopulation heranzuziehen (siehe Modul 4 A des vorliegenden Dossiers). Die Zielpopulation im Sinne der therapierbaren Patienten bleibt gleichwohl diejenige Population für welche gemäß Zulassung eine Indikation für Vandetanib vorliegt.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht.*

*Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Das MTC ist eine vergleichsweise seltene Ausprägung innerhalb der Gesamtheit der Schilddrüsenkarzinome. Ein Überblick über die zur Behandlung des MTC in Deutschland wie auch weltweit zur Verfügung stehenden Therapieoptionen wurde in Abschnitt 3.2.1 gegeben. Nur eine operative Entfernung der Schilddrüse bietet den Erkrankten eine Aussicht auf Heilung, vorausgesetzt, dass sie sauber ausgeführt wird und so frühzeitig erfolgt, dass sich das entartete Gewebe noch nicht außerhalb der Schilddrüse ausgebreitet hat und auch noch keine Fernmetastasen existieren. Nahezu die Hälfte aller Patienten erfüllt diese Kriterien jedoch schon bei der Erstdiagnose nicht ([25, 26]; siehe auch Abschnitt 3.2.1). Die Patienten der Zielpopulation mit aggressivem und symptomatischem MTC und nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung versterben fast immer an ihrer Tumorerkrankung. Behandlungsmöglichkeiten, die über eine symptomatische Therapie hinaus gehen, standen bis zur Zulassung von Vandetanib nicht zur Verfügung.

In erster Linie erhalten diese Patienten *Best Supportive Care* (BSC), d. h. unterstützende (=supportive) Fürsorge. Dieser in Deutschland bislang nur unzureichend definierte Begriff soll die nach dem Stand der medizinischen Wissenschaften bestmöglichen unterstützenden Behandlungsmaßnahmen für unheilbar kranke Patienten umschreiben. Eine durch die *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) formulierte Definition von BSC lautet wie folgt [65]:

„Supportive Behandlungsmaßnahmen für Krebspatienten umfassen das multi-professionelle Bemühen um die individuellen allumfassenden physischen, psychosozialen, spirituellen und kulturellen Bedürfnisse und sollten zu jedem Zeitpunkt der Krankheit für Patienten allen Alters und unabhängig von der gegenwärtigen Behandlungsintention der gegen die Krankheit gerichteten Maßnahmen verfügbar sein“

Generelle Aspekte von BSC sind [66]:

- Verbesserung der Voraussetzungen für die Durchführbarkeit onkologischer Therapien
- Verminderung des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen von potenziell toxischen Therapien
- Erhalt oder Steigerung der Lebensqualität des Patienten
- Linderung krankheitsbedingter Symptome
- Prognostische Verbesserung der Behandlungsergebnisse

Eine einheitliche wissenschaftliche Definition von BSC existiert nicht, ebenso wenig eine genaue Abgrenzung gegenüber der seit 2002 durch die *World Health Organization* (WHO) klar definierten Palliativmedizin [67]. Es ist daher auch nicht eindeutig zu differenzieren, welche der zahlreichen unterschiedlichen Interventionen, die aktuell beim MTC in

Deutschland zur Anwendung kommen, welchem der beiden Oberbegriffe zuzuordnen sind und ob eine solche begriffliche Unterscheidung in dieser Indikation überhaupt sinnvoll ist.

Medikamentöse Komponenten der BSC für MTC umfassen u. a. Thyroxin, Schmerzmittel, Beruhigungs- oder Schlafmittel, Psychopharmaka, Medikamente gegen gastrointestinale Beschwerden, Bisphosphonate und – je nach Begleiterkrankungen – auch beispielsweise Antidiabetika, Herz-/Kreislaufmittel und Antibiotika. Chemotherapie zählt im Allgemeinen nicht zu den Standardmaßnahmen im Rahmen einer BSC, sondern macht im Gegenteil aufgrund der häufig schweren Nebenwirkungen unter Umständen zusätzliche BSC-Anstrengungen notwendig. In Ausnahmefällen ist die Anwendung bestimmter, auf die Linderung von Symptomen ausgerichteter Chemotherapie-Regimes möglich. Diese speziellen Chemotherapien sind dann durchaus auch Teil von BSC.

Nichtmedikamentöse unterstützende Behandlungsoptionen, die im Rahmen der BSC für MTC zum Einsatz kommen können, sind palliative Operationen, Ergotherapie, Ernährungstherapie, Physiotherapie, Psychotherapie, palliative Strahlentherapie sowie eine Reihe weiterer Maßnahmen wie Sauerstofftherapie, Phytotherapie, Akupunktur etc. (vgl. auch Abschnitt 3.3.3).

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Vandetanib**

Wie vorstehend bereits beschrieben, ist für die Zielpopulation, also Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, zum gegenwärtigen Zeitpunkt (abgesehen von Vandetanib) keine effektive oder anerkannte Behandlungsoption verfügbar. Die überwiegende Mehrheit der betroffenen Patienten verstirbt letztendlich an MTC. Da sich mit hoher Wahrscheinlichkeit früher oder später Tumor- und/oder CTN-bedingte Symptome (siehe Abschnitt 3.2.1) manifestieren 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 einen hohen und bislang unbefriedigten medizinischen Bedarf hinsichtlich einer effektiven Behandlungsoption. Eine neue Therapie bedeutet folglich dann für die Patienten einen erheblichen Zusatznutzen, wenn sie in der Lage ist, das Fortschreiten der Erkrankung und damit ihrer Begleitsymptome relevant hinauszuzögern, ein Tumorsprechen zu erreichen, und darüber hinaus auch bei Einsatz über einen langen Zeitraum hinweg gut verträglich zu sein.

Vandetanib ist ein Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor, der in der pivotalen Studie D4200C00058 (im Folgenden als **Studie 58** bezeichnet) in der Indikation „nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes MTC“ verglichen mit Placebo eine signifikante Verbesserung im primären Endpunkt "Progressionsfreies Überleben" (*Progression Free Survival*, PFS) ebenso zeigen konnte wie in den sekundären Endpunkten „Zeit bis zur Schmerzprogression“ (*Time to Worsening of Pain*, TWP), "Objektive Ansprechrates" (*Objective Response Rate*, ORR) und „Krankheitskontrollrate“ (*Disease Control Rate*, DCR).

Vandetanib wirkt selektiv als hochpotenter Antagonist des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (VEGFR-2), in geringerer Wirkstärke auch von VEGFR-1 und

-3, des Rezeptors für den epidermalen Wachstumsfaktor (EGFR) und insbesondere auch der RET (*rearranged during transfection*)-Tyrosinkinase. Vandetanib hemmt sowohl den Wildtyp als auch die meisten aktiven Mutationen von RET [68, 69], des Protoonkogens, das bei der Entstehung aller erblichen Varianten von MTC und bis zu 80% aller Fälle von sporadischem MTC ursächlich beteiligt ist. *In vitro* unterbindet Vandetanib signifikant die Proliferation von MTC-Zelllinien. Auch bei MTC-Tumoren, die keine RET-Mutation aufweisen, konnte anhand neuerer Daten gezeigt werden, dass eine Aktivierung des Wildtyp-RET-Stoffwechselwegs ursächlich an der Entartung der Zellen beteiligt ist, und dass auch zusätzliche Signalwege, inklusive des EGFR-Wegs, eine Rolle bei der Pathogenese spielen [16, 70, 71]. Da wie bei allen soliden Tumoren auch beim MTC die Angiogenese über den VEGF-Signalweg eine wichtige Rolle bei der Nährstoffversorgung des wachsenden Tumors spielt, wird in Metastasen von MTC-Patienten eine Überexpression sowohl von EGFR als auch von VEGFR beobachtet [72]. 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 unterbindet *in vitro* die EGFR-abhängige Zellproliferation und verhindert so das Überleben der Zelle. Die Erprobung von Vandetanib in klinischen Studien zur Behandlung des MTC war eine logische Konsequenz dieser Erkenntnisse.

Vandetanib wurde in der Indikation „nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes MTC“ in der Studie 58 hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Sicherheit untersucht [20]. Als primärer Endpunkt in der Studie wurde PFS gewählt, da das Gesamtüberleben in der fortgeschrittenen Erkrankungssituation unter Berücksichtigung des von Ethikkommissionen häufig in onkologischen Protokollen vorgeschriebenen möglichen Wechsels des Behandlungsarms (*Cross-Over* Design) sowie der Einflüsse der im Anschluss an die Studie verabreichten Therapien für die Wirkung der Studienmedikation als einzelne therapeutische Intervention nur von sehr begrenzter Aussagekraft ist [73, 74]. Für PFS werden die Patienten über den Zeitraum vom Behandlungsbeginn der zu beurteilenden Therapie bis zum Progress oder Tod beobachtet. Im Gegensatz zum Gesamtüberleben, für das es im Rahmen von sequentiellen Therapieschemata kaum möglich ist, den individuellen Beitrag von einzelnen Komponenten zu beurteilen, bietet dieser Parameter eine klare Aussage zur Wirkung des untersuchten Präparates [75]. In Übereinstimmung mit der CHMP-Richtlinie für die Bewertung von Anti-Krebs-Arzneimitteln beim Menschen [73] und Anlage 1 der Richtlinie [76] wird der primäre Endpunkt PFS auf der Grundlage objektiver radiologischer Befunde gemäß den RECIST-Richtlinien erhoben. Dieser Endpunkt eignet sich besonders für fortgeschrittene Krankheitsstadien [77] und bietet den Vorteil, dass auf diese Weise ausschließlich die Wirkung der Studienmedikation gemessen und nicht nur ein Rückgang, sondern auch ein Stillstand der Erkrankung als Behandlungserfolg gewertet wird (siehe dazu auch das Diskussionspapier der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, DGHO, bzgl. der frühen Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel [78]).

Da für die Patienten der Zielpopulation bislang neben einer rein symptomatisch-palliativen Grundbehandlung nur wenige Therapieoptionen mit darüber hinaus äußerst geringen



Erfolgsaussichten zur Verfügung standen, stellt eine signifikante Verbesserung dieses Parameters durch eine gut verträgliche Therapie einen eindeutigen und erheblichen klinischen Nutzen dar. Die Patienten erleben einen längerfristigen Behandlungserfolg und können in dieser Zeit ein relativ normales Leben ohne den mit einer Progression verbundenen Verlust an Lebensqualität führen. PFS wird hier folglich nicht als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben behandelt, dessen Validierung nach den strengen Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [79] in einer derart eng eingegrenzten Zielpopulation innerhalb eines ohnehin kleinen Indikationsgebietes auch gar nicht durchführbar wäre, sondern als echter patientenrelevanter Endpunkt, der in direktem Zusammenhang mit einer Verzögerung sowohl der zunehmenden Morbidität als auch des Leidens der Patienten steht. Zur Unterstützung der Daten zum primären Endpunkt PFS wurde eine Reihe weiterer patientenrelevanter Parameter (zur Begründung der Patientenrelevanz vgl. auch Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.2) als sekundäre Endpunkte herangezogen, darunter der patientenberichtete Parameter „Schmerz“, operationalisiert als Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP), die Objektive Ansprechrate (ORR), die Krankheitskontrollrate (DCR), die Dauer des objektiven Ansprechens (DOR) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben anhand des FACT-G Fragebogens). Zusätzlich wurden mehrere Morbiditätsparameter als explorative Endpunkte sowie, als Surrogatparameter für einen klinischen Progress, das biochemische Ansprechen, gemessen an den Serumspiegeln von CTN und CEA, erhoben. Als hochgradig patientenrelevant sind von den genannten vor allem auch die TWP und die ORR anzusehen; erstere, da Schmerz für Patienten mit fortgeschrittenen onkologischen Erkrankungen, so auch MTC, ein häufiges und schwerwiegendes Symptom ist [65], letztere stellt, wenn korrekt erhoben, nach Einschätzung der FDA ein direktes Maß für die antitumorale Wirksamkeit eines Medikaments dar [80].

Insbesondere in der Zusammenschau mit den patientenberichteten Endpunkten TWP und Lebensqualität zeigt sich die Patientenrelevanz des Endpunktes PFS, da die Vermeidung von Schmerzen und der Erhalt der Lebensqualität in direktem Zusammenhang mit dem Hinauszögern einer Krankheitsprogression stehen. FDA und EMA haben bereits mehrere neue Medikamente auf Basis eines verbesserten PFS zugelassen [76, 80-83].

Auch die Gesamtüberlebensrate (*Overall Survival*, OS) wurde als sekundärer Endpunkt mit erhoben; hat jedoch zum Zeitpunkt der primären Endpunktauswertung noch keine Datenreife erreicht, da bei Abschluss der Datenerhebung erst 15% der untersuchten Patienten verstorben waren. Eine endgültige Auswertung der Daten zu diesem Parameter wird erst durchgeführt werden, nachdem mindestens 50% der Patienten verstorben sind. Dieser Punkt wird für das Jahr 2016 erwartet; die Daten dürften jedoch durch den Umstand, dass allen Patienten aus beiden Behandlungsarmen (Vandetanib- und Placebo-Arm) nach Beendigung der verblindeten Behandlungsphase von Studie 58 aus ethischen Gründen der Wechsel in die *Open-Label*-Behandlung mit Vandetanib gestattet worden ist (*Cross-Over Design*), erheblich verzerrt sein. Ein weiterer Grund, warum das Gesamtüberleben für viele onkologische Studien nicht als primärer Endpunkt geeignet ist, ist die Tatsache, dass zum Nachweis von Überlebensvorteilen meist Studien mit weitaus umfangreicheren Patientenzahlen notwendig sind (siehe dazu auch das Diskussionspapier der DGHO [78]). Derartige Studien sind jedoch

in einer Indikation wie dem MTC, das die Kriterien der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des EU-Parlaments für seltene Leiden [84] in vollem Umfang erfüllt, kaum möglich.

Wie in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1, ausgeführt, zeigen die Ergebnisse der Studie 58 die außerordentliche Wirksamkeit von Vandetanib, und zwar unabhängig vom RET-Mutationsstatus. Statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserungen konnten in der Studie 58 für die Endpunkte PFS, TWP, ORR, und DCR, sowie den Surrogatendpunkt „Biochemisches Ansprechen“ bei einem direkten Vergleich von Vandetanib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Die im Rahmen der europäischen Zulassung durch die EMA eingeführte Beschränkung auf Patienten mit aggressiver und symptomatischer Erkrankung führte zum Vorschlag des IQWiG, aufgrund der Nichtabgrenzbarkeit von Patienten mit „aggressiver“ Erkrankung für das vorliegende Dossier die auswertbare Studienpopulation auf die Teilpopulation von Patienten mit symptomatischer und progressiver Erkrankung innerhalb der Zulassungsstudie einzugrenzen (genäherte Zielpopulation) [64].

Aufgrund der gezeigten Daten betrachtet AstraZeneca Vandetanib als eine Behandlungsoption mit einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten erheblichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, der Verzögerung der Schmerzprogression und der Tumorreduktion bei gleichzeitig guter Sicherheit und Verträglichkeit. Die Ergebnisse für die zusätzliche Auswertung für die genäherte Zielpopulation bestätigen das Vorliegen eines erheblichen Zusatznutzens von Vandetanib auf Basis der definierten Parameter zur Bestimmung des Zusatznutzens nach AM-NutzenV [85] (siehe auch die Darstellung und Diskussion der populationsspezifischen Studienergebnisse in Modul 4 A). So zeigte sich unter Vandetanib eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von rund 12 Monaten in der genäherten Zielpopulation. Die Zeit bis zur Schmerzprogression konnte in der gleichen Gruppe um ca. acht Monate verlängert werden [86] (siehe auch Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1).

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

MTC ist eine seltene Erkrankung nach den Kriterien der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des EU-Parlaments für seltene Leiden [84]. Dies spiegelt sich wider in der sehr geringen Verfügbarkeit epidemiologischer Daten, insbesondere, wenn man sich auf das Gebiet der Bundesrepublik Deutschland beschränkt. Zudem sind die Angaben, wie viele Patienten sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden, sehr breit gestreut [7, 27, 87]. Darüber hinaus entspricht keines der in den genannten Quellen zugrunde gelegten Kriterien für "fortgeschritten" der Definition der Patientenpopulation gemäß Zulassung von

Vandetanib, also Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium. Und schließlich hat das IQWiG im Rahmen einer Dossierbewertung bereits klargestellt, dass es Prävalenzzahlen aus dem Orphanet-Report [88], der einzigen identifizierten Quelle mit Zahlenangaben zur Prävalenz des MTC in Europa, als nicht valide erachtet [89].

Das Hauptproblem beim Versuch, einen Ansatz für eine Berechnung der Anzahl der augenblicklich in Deutschland lebenden MTC-Erkrankten zu finden, die für die Behandlung mit Vandetanib in Frage kommen, liegt neben der eingeschränkten Datenlage in der Beschreibung des Indikationsgebietes: *Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium*. Da diese Eingrenzung im Rahmen der europäischen Zulassung des Medikaments in dieser Form neu geschaffen worden ist [63], sind bislang auch noch keine Daten explizit für die betroffene Patientenpopulation erhoben worden. Insbesondere die Begriffe "aggressiv" und "symptomatisch" lassen, neben der ohnehin immer individuell durch einen Spezialisten zu treffenden Einordnung eines Tumors als "nicht resektabel", sehr viel Interpretationsspielraum. Da sich der Anteil an Patienten mit aggressiver Erkrankung mangels präziser Definition nicht genau abgrenzen lässt, folgt AstraZeneca der Empfehlung des IQWiG [64], die Population der Patienten mit „symptomatischer und progressiver“ Erkrankung als Näherung an die tatsächliche Zielpopulation heranzuziehen.

### Inzidenz des MTC

Bei Schilddrüsenkrebs handelt es sich um den häufigsten Tumor der endokrinen Organe. In Deutschland erkranken laut Robert-Koch-Institut [90] pro Jahr circa 6.100 Menschen (prognostizierte Zahl für 2012), die Angaben anderer Quellen schwanken zwischen 4.000 und 5.000 [3, 91]]. Im Vergleich mit anderen soliden Tumorarten handelt es sich jedoch um eine relativ seltene Krebsform.

Die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms variiert nach den Typen. So ist das papilläre Schilddrüsenkarzinom mit 50-80% die in Deutschland am häufigsten vorkommende, das MTC hingegen mit einem Anteil von weniger als 5% bis zu 10% der Fälle eine sehr seltene Ausprägung [2, 3, 35]. Andere Quellen gehen von einem MTC-Anteil von nur 1-3% aus [5]. Somit erfüllt das MTC die Kriterien der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des EU-Parlaments für seltene Leiden [84]. In der offiziellen deutschen Gesundheitsberichtserstattung finden sich keine Angaben speziell zum MTC. Wie die Inzidenzschätzung in Abbildung 2 illustriert, erkranken in Deutschland jährlich ca. 183-610 Patienten neu an MTC bzw. werden neu diagnostiziert. Dieser Berechnung liegen die Inzidenzschätzung des Schilddrüsenkarzinoms des RKI von jährlich circa 6.100 Erkrankungen pro Jahr und ein MTC Anteil innerhalb der Erkrankung von 3-10% zugrunde [2, 3, 35, 90]. Zahlen speziell zum aggressiven und symptomatischen bzw. progressiven und symptomatischen MTC werden weder vom Robert-Koch-Institut noch von anderen Quellen ausgewiesen.

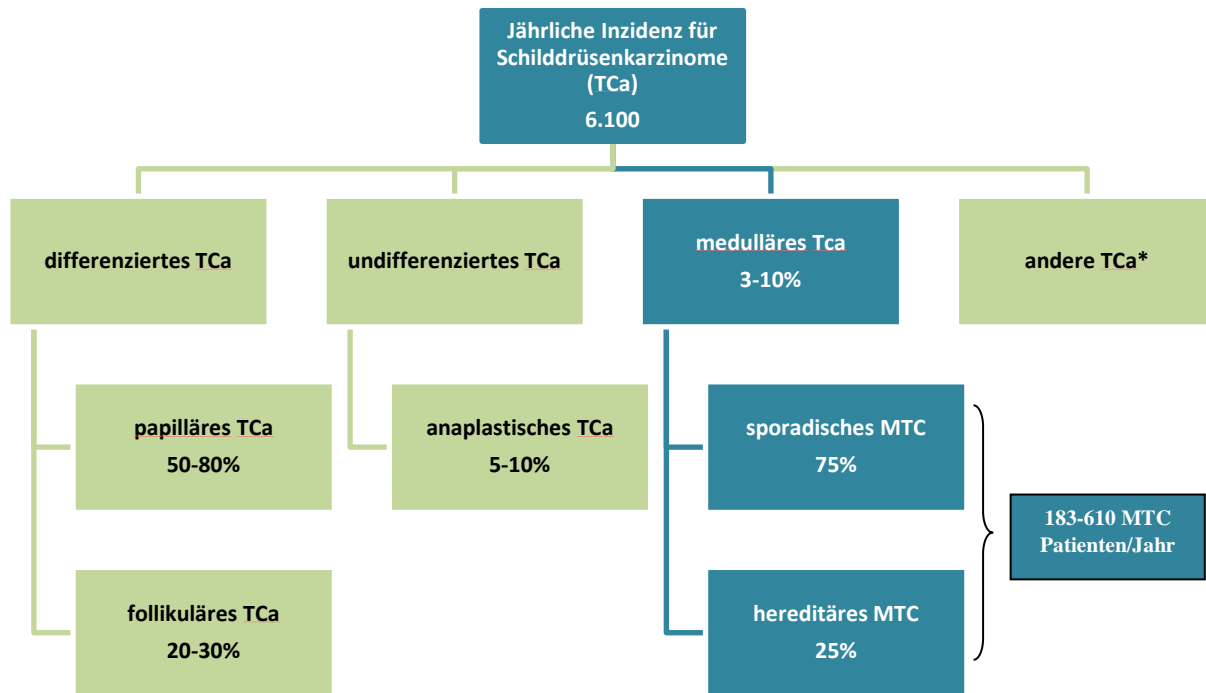


Abbildung 2: Jährliche Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms und seiner Formen in Deutschland

\*andere TCa: Plattenepithelkarzinom, Sarkom, Hämangiosarkom, Ductus-Thyreoglossus-Karzinom, Lymphom  
Quelle: [2, 3, 35, 90]

Je nach Auslegung befinden sich zwischen ca. 19% und 53% der Erkrankten in einem fortgeschrittenen Stadium. So weist z. B. das Tumorregister München für die Diagnosejahrgänge 1988 bis 2006 in den Tumorstadien T1 50% (60 Patienten) und T2 30,8% (37 Patienten), dagegen in den Tumorstadien T3 nur 4,2% (5 Patienten) und T4 15% (18 Patienten) der erfassten Population aus [7, 87]. Breiter fundierte Zahlen finden sich in einer Auswertung der Daten von insgesamt 1217 MTC-Patienten, die zwischen 1988 und 1997 in einem von 57 teilnehmenden Behandlungszentren in Deutschland registriert waren [24]: Die Geschlechterverteilung lag bei 42% Männern (Alter  $43,1 \pm 16,1$  Jahre) zu 58% Frauen (Alter  $44,4 \pm 17,6$  Jahre); die mittlere Dauer der Nachverfolgung lag bei 5,2 Jahren. 71% aller erfassten Patienten litten an sporadischem MTC und 29% an einer der erblichen Varianten (20% MEN2A, 2,5% MEN2B und 6,5% FMTC). Das mittlere Alter bei Erstdiagnose lag bei 49 Jahren für Patienten mit sporadischem MTC und bei 30 Jahren für die erblichen Formen. Hier lag die Verteilung auf die Krankheitsstadien nach UICC bei 17% in Stadium I und 30%, 45%, bzw. 8% in den Stadien II, III, und IV. 12% der Patienten starben an der Erkrankung. Die adjustierte Gesamtüberlebensrate lag bei 87% nach 5 Jahren und 76% nach 10 Jahren. Setzt man mangels detaillierterer Angaben die Stadien III und IV pauschal mit einer fortgeschrittenen Erkrankung gleich, ergibt sich somit eine Spanne zwischen 19,2% [7, 87] und 53% [24]. Aufgrund des Trends hin zu einer immer frühzeitigeren Diagnose auch von Mikrokarzinomen [5] – bedingt durch fortschreitende Verbesserungen bei den Diagnoseverfahren – ist langfristig von einem Rückgang dieses Anteils auszugehen. Eine Literaturrecherche, die mit dem Ziel, Veröffentlichungen mit verlässlicheren Zahlen zur

Epidemiologie in Deutschland speziell in diesem Teilbereich zu identifizieren in Auftrag gegeben wurde [92], brachte keine zusätzlichen Erkenntnisse.

#### Inzidenz des aggressiven und symptomatischen MTC gemäß Vandetanib Indikation

Aufgrund der mangelhaften Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz des aggressiven und symptomatischen MTC aus den vorliegenden Quellen hat AstraZeneca ergänzend zu den o. g. Auswertungen ein Delphi-Panel mit neun führenden Experten auf dem Gebiet der Behandlung des MTC in Deutschland durchgeführt [93]. Die Auswertung ergab unter Anderem, dass die Inzidenz für das MTC bei jährlich zwischen 75 und 450 Patienten (Mittelwert 221) liegt. Im Wesentlichen bestätigen sich damit die Daten zur Inzidenz des MTC in Deutschland, die mit Hilfe der Auswertung des Robert-Koch-Instituts [90] berechnet wurden.

Auf Basis der Delphi-Ergebnisse wurde berechnet, wie viele Patienten sich in einem Stadium befinden, das der Indikation von Vandetanib entspricht: *aggressives und symptomatisches MTC in nicht resektablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium*. Die durch die befragten Experten geschätzten Anteile lagen zwischen 2% und 80% (Mittelwert 32,4%; Median 25%); als Grund für die erhebliche Streuung der Angaben kann sicherlich neben der noch unklaren Definition der Begriffe "aggressiv" und "symptomatisch" gerade für die hohen Schätzzahlen auch die Beteiligung hochspezialisierter Behandlungszentren angesehen werden. Um der aus der Befragung resultierenden Unsicherheit gerecht zu werden, wird hier eine Sensitivitätsanalyse in die Berechnungen mit einbezogen. Die Durchführung einer Sensitivitätsanalyse entspricht auch der vorgeschlagenen Methode des IQWiG in seiner Nutzenbewertung vom 15.06.2012 [64]. Dadurch wird die Unsicherheit der Daten in adäquaten Umfang abgebildet [64]. In der folgenden Berechnung wird eine Spanne von 17,5% bis 32,5% für den Anteil der Inzidenz des aggressiven und symptomatischen MTC innerhalb des MTC verwendet. Dies entspricht der Spanne, welche AstraZeneca in seiner Stellungnahme vom 06.07.2012 für die Berechnung der Prävalenz zugrunde gelegt hat [94]. Da der G-BA in seinem Beschluss vom 06.09.2012 [95, 96] die Werte zur Prävalenz, welche auf Basis dieser Spanne entstanden sind, für plausibel hält, wird diese im Folgenden als realistische Spanne verwendet. Diese Werte liegen auch in plausiblen Ausmaß unterhalb der zuvor genannten Obergrenze von 53% für ein fortgeschrittenes Stadium, die mit großer Sicherheit auch noch Patienten umfasst, die keine aggressive Erkrankung aufweisen, und somit eine Überschätzung des wirklichen Anteils darstellt [7, 87]. Nach Rundung errechnet sich so eine jährliche Inzidenz von 32-199 Patienten im Indikationsgebiet von Vandetanib in Deutschland.

Tabelle 3-1: Rechenschritte zur Ermittlung der Inzidenz des aggressiven und symptomatischen MTC in Deutschland

Beschreibung	Wert	Untere Grenze*	Obere Grenze*	Rechenweg	Inzidenz	Quelle	Anm.
Jährliche Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland	6.100	-	-	-	6.100	[90]	
Bestimmung des Anteils der Inzidenz des MTC innerhalb des Schilddrüsenkarzinoms	3-10%	-	-	6.100x3% 6.100x10%	183 bis 610	[2, 3]	
Abgrenzung des Anteils des aggressiven und symptomatischen MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung in Relation zur Inzidenz des MTC		17,5%	32,5%	183x17,5% 610x32,5%	<b><u>32</u></b> <b><u>bis</u></b> <b><u>199</u></b>	[64, 93]	Auf Empfehlung des IQWiG wurde hier aufgrund der Unsicherheit der Daten eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt

\* Sensitivitätsanalyse gemäß IQWiG Nutzenbewertung und G-BA Beschluss

### Prävalenz des aggressiven und symptomatischen MTC gemäß Vandetanib-Label

Da es bisher keine Daten zur Prävalenz bezüglich der Zielpopulation von Vandetanib gibt, wird diese mit Hilfe der oben errechneten Daten zur Inzidenz hergeleitet. Dieser Weg ist in diesem Fall die bestverfügbare Evidenz zur Bestimmung der Prävalenz.

Eine maßgebliche Rolle bei der Berechnung der tatsächlich momentan in Deutschland lebenden Patienten in dieser Zielpopulation (Prävalenz) spielt die Mortalität. Hier versteht sich, dass die für das gesamte MTC aus der Literatur verfügbaren Zahlen (Gesamtüberlebensraten von 87% nach 5 Jahren und 76% nach 10 Jahren; siehe weiter oben) aufgrund der auf die schwersten Fälle eingeschränkten Indikation nicht herangezogen werden können.

Die diesbezüglichen Schätzungen der in der Delphi-Umfrage befragten MTC-Experten (genauer Wortlaut der entsprechenden Frage: „Welche durchschnittliche Lebenserwartung verbleibt Patientinnen und Patienten nach Ihrer Erfahrung, die ein aggressives und symptomatisches medulläres Schilddrüsenkarzinom mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung (Zielpopulation) aufweisen?“ [93]) lagen zwischen 12 und 72 Monaten durchschnittlich verbleibender Lebenserwartung für Patienten

in der Zielpopulation; Mittelwert (36,7 Monate) und Median (36 Monate) waren fast gleich. Für die Schätzung der Gesamtzahl wurde daher von einem durchschnittlichen Überleben von 36 Monaten ausgegangen. Da diese Schätzung dem Medianwert entspricht, sollte man davon ausgehen, dass etwa 50% einer beliebigen Beispielpopulation kürzer überleben und entsprechend 50% länger. Diese Vorgabe lässt sich durch die Annahme einer jährlichen Sterberate von 20,6% erfüllen. Allerdings sind auch diese Daten mit Unsicherheit belegt. Daher empfiehlt sich hier die Durchführung einer Sensitivitätsanalyse, wie sie auch das IQWiG im Rahmen seiner Nutzenbewertung vom 15.06.2012 für sinnvoll hält [64]. In der folgenden Berechnung wird eine Spanne der Sterberate von 10-30%, wie in Tabelle 3-2 gezeigt, angenommen, um die Unsicherheit der Daten abzubilden.

Die Gesamtpatientenzahl in der Zielpopulation lässt sich so aus der oben berechneten Zahl der Neuerkrankungen, abzüglich der in jedem Jahr Verstorbenen, berechnen. Hierzu wird eine Formel verwendet, welche die Entwicklung der Prävalenz (im Zusammenhang mit der Inzidenz) über die Zeit abbildet. Für das erste Jahr der Berechnung gilt die Annahme Inzidenz = Prävalenz. Die Formel hierzu lautet:

$$P_{n+1} = P_n + I - (P_n + I) \times \text{Sterberate}$$

( $P_n$  = Prävalenz nach n Jahren;  $I$  = Jahresinzidenz; Sterberate: 30% für Minimum, 10% für Maximum)

Bei Hochrechnung auf hinreichend hohe Werte von n (für die untere Grenze der Prävalenz ergibt sich n=12; für die obere Grenze der Prävalenz ergibt sich n= 80) ergeben sich konstante Grenzwerte für  $P$  und somit eine Spanne von insgesamt 75-1.791 Patienten in der Zielpopulation. Hierbei handelt es sich um die gesamte Zielpopulation, welche Erkrankte in GKV und PKV beinhaltet. Die GKV-relevante Zielpopulation beträgt 64 – 1.544 Patienten. Eine Erläuterung bezüglich des Rechenwegs erfolgt später in diesem Abschnitt.

Tabelle 3-2 illustriert das Vorgehen bei der Berechnung der Prävalenz für das aggressive und symptomatische MTC in Deutschland. Aufgrund der Spanne von 3-10% der Inzidenz des MTC innerhalb des Schilddrüsenkarzinoms ergeben sich analog zur Inzidenz auch für die Prävalenz untere und obere Grenzen für die Zielpopulation. Dies ist in der nachfolgenden Tabelle dementsprechend benannt worden. Der Grenzwert für die untere Grenze wird nach 12 Jahren erreicht, der obere Grenzwert nach 80 Jahren.

Tabelle 3-2: Berechnung der Prävalenz im Verlauf der Zeit

Jahr (n)	Untere Grenze Inzidenz	Untere Grenze Prävalenz	Rechnung	Abs. Wert (P)	Obere Grenze Inzidenz	Untere Grenze Prävalenz	Rechnung	Abs. Wert (P)
1	32	32	$P_1 = 32 + 32 - (32 + 32) \times 0,3$	<b>45</b>	199	199	$P_1 = 199 + 199 - (172 + 172) \times 0,1$	<b>358</b>
2	32	45	$P_2 = 45 + 32 - (45 + 32) \times 0,3$	<b>54</b>	199	358	$P_2 = 358 + 199 - (358 + 199) \times 0,1$	<b>501</b>
...	...	...	...	...	...	...	...	...
12				<b>75</b>				...
...	...	...	...	...	...	...	...	...
80				<b>75</b>				<b>1.791</b>

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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-3: Änderung der Gesamtinzidenz des Schilddrüsenkrebses in Deutschland

	Anzahl der Patienten
Erkrankungsfälle 2007	5.250
Erkrankungsfälle 2012 (Projektion)	6.100
5-Jahres-Prävalenz 2007	19.900
5-Jahres-Prävalenz 2012 (Projektion)	25.100
Erkrankungsfälle im Indikationsgebiet von Vandetanib (5-Jahres-Projektion)	Zusätzlich circa 5 – 30

Quelle: [90]

Legt man die 5-Jahres-Projektion des Robert-Koch-Instituts (Tabelle 3-3) für die Jahre 2007 bis 2012 zugrunde, wurde in Deutschland innerhalb dieses Zeitraums mit einem Anwachsen der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms gerechnet: +850 zusätzliche Neuerkrankte pro Jahr in 2012 im Vergleich zu 2007 entsprechen einer jährlichen Zunahme der Anzahl Neuerkrankter von  $850 / 5 = 170$ .

Wie bereits früher im vorliegenden Dossier dargestellt, kann man davon ausgehen, dass nur ca. 3-10% der gesamten Schilddrüsenkrebs-Patienten (entsprechend ca. 5-17 neuen inzidenten Patienten) von MTC betroffen sind und sich von diesen wiederum nur circa 17,5 – 32,5% in einem fortgeschrittenen Stadium befinden, welches der Vandetanib Indikation gerecht wird. Dies entspricht einer Spanne von 1 – 6 zusätzlichen Neuerkrankungen pro Jahr. Geht man davon aus, dass sich dieser Trend in ähnlicher Weise in den 5 Jahren nach 2012 fortsetzen wird, so kann (wiederum unter Berücksichtigung der Sterberate) dieselbe Formel wie einen Absatz zuvor verwendet werden. Dies hat den Vorteil, dass die Vorgehensweise und die



Daten kohärent mit den zuvor berechneten epidemiologischen Zahlen sind. Erhöht man also die Inzidenz um 1 bzw. 6 zusätzliche Patienten pro Jahr ergibt sich eine 5-Jahres-Inzidenz von 37 bis 229 Patienten (zuvor 32-199) im Indikationsgebiet von Vandetanib. Geht man nun von einer derzeitigen Prävalenz (wie oben dargestellt) von 75 bis 1.791 Patienten aus, ergibt sich nach 5 Jahren eine Prävalenz von 84 bis 1.884 Patienten. Tabelle 3-4 fasst die Berechnungen zusammen.

Tabelle 3-4: 5-Jahres-Entwicklung der Prävalenz im Indikationsgebiet von Vandetanib

Jahr	Untere Grenze Inzidenz	Untere Grenze Prävalenz	Obere Grenze Inzidenz	Obere Grenze Prävalenz
1	37	75	229	1.791
2	37	78	229	1.818
3	37	81	229	1.842
4	37	82	229	1.864
5	37	<b>84</b>	229	<b>1.884</b>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Vandetanib (Caprelsa®)	ca. 64-1.544

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Wie bereits in diesem Abschnitt erläutert, liegt die Prävalenz des aggressiven und symptomatischen MTC in Deutschland bei circa **75-1.791** Patienten.

Um die GKV-relevante Zielpopulation zu bestimmen sind von diesen sind noch abzuziehen:

- Patienten unter 18 Jahren; da Vandetanib gemäß den Angaben der Fachinformation derzeit nicht für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen indiziert ist. Laut Bevölkerungsberechnung des Statistischen Bundesamtes wären dies derzeit etwa 12,8 von 81,1 Mio., entsprechend 16% (Bevölkerungsprognose des statistischen Bundesamtes für 2013, [97]). Die genannten durchschnittlichen Alterszahlen bei Erstdiagnose eines MTC lassen jedoch vermuten, dass der Anteil dieser Altersgruppe

an der Inzidenz nicht relevant ist und höchstens bei den Fällen von hereditärem MTC (ca. 25% aller MTC) zahlenmäßig ins Gewicht fallen könnte. In Ermangelung konkreter Zahlen wird daher an dieser Stelle keine Reduktion der Patientenzahlen vorgenommen.

- Patienten, die nicht im Rahmen der GKV versichert sind. Der GKV Spitzenverband weist auf seinem Internetauftritt eine Zahl von 70 Mio. Versicherten aus [98]; das entspricht bei einer Gesamtbevölkerung von derzeit 81,1 Mio. [97] einem Anteil von ca. 86,2%. Mangels konkreter Zahlen zur Situation bei MTC-Patienten wird an dieser Stelle davon ausgegangen, dass dieser Anteil auch hier besteht.

Somit ergibt sich eine Spanne von **64-1.544 GKV-Patienten** in der relevanten Zielpopulation.

### 3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. 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 3-6: 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®)	Erwachsene Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	Erheblicher Zusatznutzen	ca. 64-1.544

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Bei der Indikation aggressives und symptomatisches, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes MTC handelt es sich um eine seltene Erkrankung (*Orphan Indication*). Von den geschätzten 6.100 Schilddrüsenkarzinom-Neuerkrankungen in Deutschland (Prognose für 2012) haben nur ungefähr 3-10% MTC (also maximal 183 bis 610 Patienten (siehe Abschnitt 3.2.3), wovon sich circa 17,5 – 32,5% in einem Stadium gemäß Indikation von Vandetanib befinden.

Derzeit ist neben Vandetanib keine effektive oder anerkannte Behandlungsoption für fortgeschrittenes MTC verfügbar. Die Patienten leiden körperlich (z. B. Schmerzen, Durchfälle, Kachexie) und psychisch (z. B. Angst, Depression, Verlust an Selbstbestimmung); das mediane Gesamtüberleben beträgt laut Literatur 2 bis 3 Jahre. Die überwiegende Mehrheit der betroffenen Patienten verstirbt letztendlich an MTC. Das langfristige Hinauszögern einer Tumorprogression mit Erhalt einer akzeptablen Lebensqualität steht für diese Patienten an erster Stelle, da damit auch die Zunahme krankheitsbedingter Symptome hinausgezögert werden kann. Da sich mit hoher Wahrscheinlichkeit früher oder später Tumor- und/oder CTN-bedingte Symptome (siehe Abschnitt 3.2.1) manifestieren 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 einen hohen unbefriedigten medizinischen Bedarf nach einer Behandlungsoption. Eine neue Therapie bedeutet folglich dann für die Patienten einen erheblichen Zusatznutzen, wenn sie in der Lage ist, das Fortschreiten der Erkrankung und damit ihrer Begleitsymptome relevant hinauszuzögern, ein Tumoransprechen zu erreichen, und darüber hinaus auch bei Einsatz über einen langen Zeitraum hinweg gut verträglich zu sein.

Die Standardtherapie beim MTC ist die Operation in kurativer Intention. Für das fortgeschrittene bzw. metastasierte MTC existiert zu diesem Zeitpunkt neben Vandetanib keine zugelassene bzw. allgemein empfohlene Therapie.

Die aktuellen Behandlungsempfehlungen und Guidelines der *European Society for Medical Oncology* (ESMO; [32]), der *European Thyroid Association* [35] und der *American Thyroid Association* (ATA; [9]) raten vom Einsatz zytotoxischer Chemotherapie zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem MTC aufgrund der unbefriedigenden Resultate ab. Als Erstlinientherapie empfehlen die Fachgesellschaften stattdessen die Behandlung der Patienten mit TKI im Rahmen klinischer Studien und bezeichnen zum Teil ebenso wie die aktuelle Leitlinie (Version 1.2013) des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) zum Schilddrüsenkarzinom [61] explizit Vandetanib als in Betracht zu ziehende zugelassene Behandlungs-Option.

Die Therapie mit Vandetanib erfolgt durch die Einnahme einer 300 mg Tablette täglich und ermöglicht dem Patienten somit ein weitgehend normales Leben, in dem wesentlich geringere Einschränkungen durch regelmäßige vielstündige Arzt- oder Klinikbesuche bestehen, wie dies z. B. bei einer Chemotherapie der Fall ist.

Vandetanib stellt eine medizinische Innovation dar. Es ist die erste wirksame medikamentöse Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC. In der palliativen Situation weist die Therapie mit Vandetanib einen erheblichen Zusatznutzen für die Patienten auf, deren Morbidität durch das um mehr als 11 Monate (in der genäherten Zielpopulation der Patienten symptomatischer und progressiver Erkrankung um etwas ein Jahr) verlängerte progressionsfreie Überleben, eine Verringerung der Tumorlast und eine Verbesserung der Schmerzsituation im Vergleich mit der derzeit einzig möglichen Behandlungsalternative,

BSC, relevant reduziert wird. Von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) wird die durch Vandetanib erzielte Verlängerung des PFS als klinisch relevanter Zeitraum angesehen [99]. Dies gilt auch für die Verlängerung der Zeit bis zur Schmerzprogression, die aus klinischer Sicht von der DGHO als „eindrucksvoll“ und als „echter Benefit“ für die Patienten bewertet wird [100]. Dem existenziellen Bedürfnis der betroffenen Patienten nach Verminderung und Verzögerung von Leid und Verlust an Selbstbestimmung kann somit künftig erheblich besser Rechnung getragen werden als bisher. Nach Einschätzung der DGHO ist Vandetanib aus klinischer Sicht ein „absoluter Durchbruch“, da bis vor kurzem keine Therapieoption zur Verfügung stand und mit Vandetanib jetzt eine hoch effektive Behandlungsmöglichkeit existiert. Es gebe Patienten, die seit mehr als drei Jahren stabil seien, denen es extrem gut gehe und die ohne Therapie mittlerweile wahrscheinlich verstorben seien – das sei ein „unglaublicher Benefit“ [100].

Die im Rahmen der RCT unter Vandetanib beobachteten unerwünschten Ereignisse traten zwar signifikant häufiger auf, erwiesen sich in der Regel jedoch als transient und durch eine geeignete medikamentöse Behandlung gut kontrollierbar. Das Risiko von QTc-Verlängerungen und Torsade de Pointes wurde durch entsprechende Warnhinweise in der Fachinformation und Maßnahmen im Risk-Management-Plan adressiert. Auch die DHGO sieht in den kardialen Nebenwirkungen die bedrohlichsten Nebenwirkungen. Es sei allerdings erfahrenen Klinikern sehr wohl möglich, Patienten mit kardialen Vorerkrankungen herauszufiltern. Darüber hinaus seien die kardialen Nebenwirkungen durch ein engmaschiges Monitoring gut beherrschbar [100].

Tabelle 3-7: Übersicht der Endpunktauswertung in Studienpopulation und genäherter Zielpopulation mit symptomatischer und progressiver Erkrankung, die zur Nutzenbewertung herangezogen worden ist

Endpunkte	Studienpopulation (N=331)			Genäherte Zielpopulation mit progressiver und symptomatischer Erkrankung (N=186)		
	Vandetanib	Placebo	HR / OR [KI]	Vandetanib	Placebo	HR / OR [KI]
Progressions-freies Überleben (PFS)	30,5 <sup>§</sup> Monate	19,3 Monate	HR=0,46 [0,31;0,69]	28 <sup>§</sup> Monate	16 Monate	HR=0,47 [0,29;0,77]
Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP)	7,9 Monate	3,3 Monate	HR=0,61 [0,43;0,87]	11,1 Monate	3,4 Monate	HR=0,62 [0,39;0,99]
Objektive Ansprechrate (ORR)	45,0%	13,0%*	OR=5,48 [2,99;10,79]	44,4%	16,7%**	OR=4,00 [1,93;9,01]
Krankheitskontrollrate (DCR)	86,6%	71%*	OR=2,64 [1,48;4,69]	84,1%	68,3%**	OR=2,46 [1,19;5,09]
Dauer des objektiven Ansprechens (DOR)	22,2 <sup>§</sup> Monate	16,3 <sup>§*</sup> Monate	NB	21,8 <sup>§</sup> Monate	13 <sup>§**</sup> Monate	NB
Ansprechen CTN	69,3%	3%	OR=72,86 [26,22;303,2]	67,5%	3,3%	OR=60,12 [17,68;378,0]
Ansprechen CEA	51,5%	2%	OR=52,03 [15,95;320,3]	56%	0%	OR=NB***
Rate unerwünschter Ereignisse	99,6%	90,9%	OR=23,00 [2,87;184,16]	100%	95%	OR=15,67**** [0,80;308,48]

<sup>§</sup> Schätzung nach Anpassung eines Weibull-Modells, Median zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht

\* Eingeschlossen 12 Pat., die erst nach Progress in der offenen Behandlungsphase unter Vandetanib ein Tumoransprechen zeigten.

\*\* Eingeschlossen 9 Pat., die erst nach Progress in der offenen Behandlungsphase ein Tumoransprechen zeigten.

\*\*\* kein Ansprechen in der Placebogruppe progressiv und symptomatisch

\*\*\*\* Berechnet nach Durchführung einer Woolf-Haldane Korrektur (Addition von 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel)

CTN: Calcitonin; CEA: Carcinoembryonales Antigen; NB: Nicht berechnet

Angesichts der Schwere der Erkrankung und des erheblichen *medical need* in der Zielpopulation ist der Zusatznutzen von Vandetanib auch nach Abwägung der Vorteile

(erheblicher Zusatznutzen in den maßgeblichen patientenrelevanten Endpunkten TWP und PFS) und des Schadens in der Gesamtschau zum gegenwärtigen Zeitpunkt als erheblich einzustufen. Dem Zusatznutzen von Vandetanib steht zwar eine höhere gemessene Rate unerwünschter Ereignisse als unter BSC gegenüber, gleichwohl erscheint es dennoch nicht angemessen, in der Gesamtschau den aufgezeigten positiven Nutzen deshalb abzuwerten. Dafür sprechen maßgeblich drei Argumente:

- (1) Aus klinisch-therapeutischer Sicht dürfte unter allen direkt gemessenen Endpunkten die mindestens 11-monatige, in der genährten Zielpopulation ca. 1-jährige, Verlängerung des progressionsfreien Überlebens für diese unheilbaren Patienten von vorrangigem Wert sein. Auch das IQWiG betont in einer Pressemitteilung zum Thema „Brustkrebs mit Metastasen“ den Zusammenhang zwischen einem Hinauszögern der Progression und der Lebensqualität der Erkrankten [101]. In der deutschen Rechtsprechung wird ebenfalls die Symptomverzögerung bzw. eine günstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufs als Therapieziel bei fortgeschrittenen bzw. lebensbedrohlichen Erkrankungen als gleichberechtigt neben einer Verlängerung des Überlebens behandelt [102, 103].
- (2) Die Zeit bis zur Schmerzprogression (TWP) konnte in beiden ausgewerteten Populationen maßgeblich verlängert werden, in der genäherten Zielpopulation in der Vandetanib-Gruppe sogar um fast 8 Monate im Vergleich zur Placebogruppe. Die Vermeidung/Hinauszögerung von Tumorschmerzen muss als herausragendes Therapieziel bei der Behandlung von Krebspatienten in der Palliativsituation gelten.
- (3) Die unerwünschten Ereignisse waren unter Vandetanib in der Regel hinreichend gut beherrschbar und nur 12% der Patienten sowohl der Studien- als auch der genäherten Zielpopulation brachen die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse ab. Zudem konnten auch die im Kontrollarm eingesetzten Maßnahmen der BSC das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen nicht verhindern.

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 (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

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 von Patienten mit symptomatischer und progressiver Erkrankung. Für diese Patienten mit negativem RET-Mutationsstatus (bestätigt oder unbestätigt) zeigte sich ein Vorteil im Progressionsfreien Überleben von 13 Monaten (genäherte Zielpopulation) in der Vandetanib- gegenüber der Placebo-Gruppe, der jedoch statistisch nicht signifikant war (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.2.3). 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 ursächlich involvierte Tyrosinkinase (VEGFR-1, -2 und -3 sowie EGFR; vgl. die Ausführungen in Modul 2) 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. Die genannte Studie ist essentieller Bestandteil der Auflagen, die aufgrund der Zulassung des Arzneimittels unter „Besonderen Bedingungen“ gemäß Artikel 14(7) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 [104] von der EMA für Vandetanib festgelegt worden sind [63], und wird ungefähr 60% der Patienten umfassen, die innerhalb der EU mit Vandetanib behandelt werden (siehe Abschnitt 3.4.3).

Unter Berücksichtigung obiger Erwägungen und in Anbetracht der zusätzlichen Tatsache, dass es sich bei Vandetanib um die erste zugelassene zielgerichtete Behandlung für die betreffende MTC-Teilpopulation mit aggressiver und symptomatischer Erkrankung handelt, beansprucht AstraZeneca für dieses Arzneimittel für die gesamte Zielpopulation einen **erheblichen** Zusatznutzen im Vergleich zu BSC.

### 3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Aktuelle Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft [1], der ESMO [32], der European Thyroid Association [35], der ATA [9] sowie des NCCN [61] wurden direkt auf den Internetauftritten der betreffenden Organisationen identifiziert und von dort genutzt. Ebenso wurde mit dem Bericht von Orphanet zu Prävalenzen seltener Krankheiten [88] verfahren.

Zur Epidemiologie und zur Bedeutung des RET-Mutationsstatus innerhalb des MTC wurde jeweils eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und

den Cochrane-Datenbanken durchgeführt [92, 105]. Einige der zu diesen Punkten zitierten Publikationen konnten dadurch identifiziert werden.

Zur Abschätzung der Epidemiologie und Versorgungslage des MTC in Deutschland zum gegenwärtigen Zeitpunkt wurde durch AstraZeneca eine Delphi-Umfrage in Auftrag gegeben, die durch die Firma Herescon GmbH an den neun führenden mit der Behandlung von MTC betrauten Krebszentren in Deutschland durchgeführt worden ist [93].

Die Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV [106] wurde AstraZeneca durch die Geschäftsstelle des G-BA zur Verfügung gestellt. Öffentlich zugängliche Informationen zu abgeschlossenen und laufenden Nutzenbewertungsverfahren sind auf den Seiten des G-BA im Internet (<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) verfügbar.

Zitierte EU-Verordnungen und Direktiven wurden vom EUR-Lex Server (<http://eur-lex.europa.eu/>) bezogen.

Alle weiteren in diesem Abschnitt referenzierten Arbeiten wurden über eine nicht-systematische Handsuche in öffentlichen Datenbanken der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), öffentlichen allgemeinen Such- und Informationsportalen (<http://www.google.de>; <http://en.wikipedia.org>) sowie über Zitate im *Clinical Overview* zum Zulassungsverfahren von Vandetanib [107] identifiziert.

### 3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

- [1] Dralle H. Maligne Schilddrüsentumoren. In: Deutsche Krebsgesellschaft, Hrsg. Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien: W. Zuckschwerdt Verlag; 2008.
- [2] Raue F, Frank-Raue K. Multiple endocrine neoplasia type 2: 2007 update. Hormone research. 2007;68 Suppl 5:101-4. Epub 2008/02/07.
- [3] Reiners C, Dietlein M, Luster M. Struma maligna - Schilddrüsenkarzinome. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2008;133(43):2215-28.
- [4] Orlandi F, Caraci P, Mussa A, Saggiorato E, Pancani G, Angeli A. Treatment of medullary thyroid carcinoma: an update. Endocr Relat Cancer. 2001;8(2):135-47. Epub 2001/06/09.
- [5] Schmid KW. Pathogenese, Klassifikation und Histologie von Schilddrüsenkarzinomen. Der Onkologe. 2010;16:644-56.
- [6] Hazard JB, Hawk WA, Crile G, Jr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. J Clin Endocrinol Metab. 1959;19(1):152-61. Epub 1959/01/01.
- [7] Assmann G, Perren A, Schubert-Fritsche G, Engel J, Nathrath W. Epidemiologie. In: Göke B, Fürst H, Reincke M, Auernhammer CJ, Hrsg. Endokrine Tumoren. 2. Auflage. München - Wien - New York: W. Zuckschwerdt Verlag; 2008.



- [8] Frank-Raue K, Raue F. MEN-2-Syndrom: Was gibt es Neues? Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2011;4(3):8-11. Epub 2011/01/17.
- [9] Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid. 2009;19(6):565-612. Epub 2009/05/28.
- [10] 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.
- [11] Castellone MD, Santoro M. Dysregulated RET signaling in thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008;37(2):363-74, viii. Epub 2008/05/27.
- [12] de Groot JWB, Zonnenberg BA, van Ufford-Mannesse PQ, de Vries MM, Links TP, Lips CJ, et al. A phase II trial of imatinib therapy for metastatic medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(9):3466-9. Epub 2007/06/21.
- [13] 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.
- [14] Romei C, Elisei R, Pinchera A, Ceccherini I, Molinaro E, Mancusi F, et al. Somatic mutations of the ret protooncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma are not restricted to exon 16 and are associated with tumor recurrence. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(4):1619-22. Epub 1996/04/01.
- [15] Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, Vecchio G, Fusco A. Minireview: RET: normal and abnormal functions. Endocrinology. 2004;145(12):5448-51. Epub 2004/08/28.
- [16] 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.
- [17] Cleary JM, Sadow PM, Randolph GW, Palmer EL, Lynch TP, Nikiforov YE, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable medullary thyroid cancer with sunitinib. J Clin Oncol. 2010;28(23):e390-2. Epub 2010/06/23.
- [18] Eng C. RET proto-oncogene in the development of human cancer. J Clin Oncol. 1999;17(1):380-93. Epub 1999/08/24.
- [19] Karges W, Brabant G. Schilddrüsenkarzinom – Klinik und Diagnostik. Der Onkologe. 2010;16:657-65.
- [20] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 versus Placebo in Subjects with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. D4200C00058 Clinical Study Report. 2010.
- [21] Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, Prior TW, Knopp MV, Liang J, et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2010;28(14):2323-30. Epub 2010/04/07.
- [22] Ichihara M, Murakumo Y, Takahashi M. RET and neuroendocrine tumors. Cancer Lett. 2004;204(2):197-211. Epub 2004/03/12.
- [23] 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.

- [24] Raue F. German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry. German MTC/MEN Study Group. Medullary Thyroid Carcinoma/Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. 1998;383(5):334-6.
- [25] Sippel RS, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Current management of medullary thyroid cancer. Oncologist. 2008;13(5):539-47. Epub 2008/06/03.
- [26] Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, et al. 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. Clin Endocrinol (Oxf). 1998;48(3):265-73. Epub 1998/05/14.
- [27] Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. Cancer. 2006;107(9):2134-42. Epub 2006/10/05.
- [28] Cohen R, Buchsenschutz B, Estrade P, Gardet P, Modigliani E. [Causes of death in patients suffering from medullary thyroid carcinoma: report of 119 cases] - English Abstract. Presse Med. 1996;25(37):1819-22. Epub 1996/11/30. Causes de mortalité chez les patients atteints de cancer Médullaire de la thyroïde. GETC. Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine.
- [29] Mann B, Karsten C, Hotz H, Buhr HJ. Medulläres Schilddrüsenkarzinom. Der Onkologe. 2000;6:651-9.
- [30] Barbet J, Champion L, Kraeber-Bodere F, Chatal JF. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(11):6077-84. Epub 2005/08/11.
- [31] Giraudet AL, Al Ghulzan A, Auperin A, Leboulleux S, Chehboun A, Troalen F, et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. Eur J Endocrinol. 2008;158(2):239-46. Epub 2008/01/31.
- [32] Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23(Suppl 7):vii110-vii9.
- [33] Gawlik T, d'Amico A, Szpak-Ulczo S, Skoczylas A, Gubala E, Chorazy A, et al. The prognostic value of tumor markers doubling times in medullary thyroid carcinoma - preliminary report. Thyroid research. 2010;3(1):10. Epub 2010/11/05.
- [34] Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB, Kievit J, Schoones JW, Romijn JA, et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;72(4):534-42. Epub 2009/07/01.
- [35] Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JWA. 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer. European Thyroid Journal. 2012;1(1):5-14.
- [36] Moser E, Barke A, Digel W, Freudenberg N, Räddecke J, Reincke M. Empfehlungen zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Freiburg: Schilddrüsenkarzinom. 2002.
- [37] Dackiw AP. The surgical management of medullary thyroid cancer. Otolaryngologic clinics of North America. 2010;43(2):365-74, ix. Epub 2010/06/01.
- [38] Vordermark D, Pelz T, Sieker F. Die Rolle der externen Strahlentherapie bei der Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms. Der Onkologe. 2010;16:695-700.

- [39] Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T. Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid*. 1996;6(4):305-10. Epub 1996/08/01.
- [40] Fersht N, Vini L, A'Hern R, Harmer C. The role of radiotherapy in the management of elevated calcitonin after surgery for medullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2001;11(12):1161-8. Epub 2002/08/21.
- [41] Hyer SL, Vini L, A'Hern R, Harmer C. Medullary thyroid cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2000;26(7):686-90. Epub 2001/02/24.
- [42] Sherman SI. Advances in Chemotherapy of Differentiated Epithelial and Medullary Thyroid Cancers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(5):1493-9.
- [43] Bendalis GmbH. Fachinformation Doxorubicin Bendalis 10 mg/50 mg. 2008.
- [44] Gordin A, Lamberg BA, Pelkonen R, Almqvist S. Somatostatin inhibits the pentagastrin-induced release of serum calcitonin in medullary carcinoma of the thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1978;8(4):289-93. Epub 1978/04/01.
- [45] Iwase Y, Maitani Y. Octreotide-targeted liposomes loaded with CPT-11 enhanced cytotoxicity for the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Molecular pharmaceutics*. 2011;8(2):330-7. Epub 2010/12/21.
- [46] O'Byrne KJ, O'Hare N, Sweeney E, Freyne PJ, Cullen MJ. Somatostatin and somatostatin analogues in medullary thyroid carcinoma. *Nuclear medicine communications*. 1996;17(9):810-6. Epub 1996/09/01.
- [47] Frank-Raue K, Ziegler R, Raue F. The use of octreotide in the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Hormone and metabolic research Supplement series*. 1993;27:44-7. Epub 1993/01/01.
- [48] Modigliani E, Cohen R, Joannidis S, Siame-Mouro C, Guliana JM, Charpentier G, et al. Results of long-term continuous subcutaneous octreotide administration in 14 patients with medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36(2):183-6. Epub 1992/02/01.
- [49] Zlock DW, Greenspan FS, Clark OH, Higgins CB. Octreotide therapy in advanced thyroid cancer. *Thyroid*. 1994;4(4):427-31. Epub 1994/01/01.
- [50] Berná L, Cabezas R, Mora J, Torres G, Estorch M, Carrio I. <sup>111</sup>In-octreotide and <sup>99m</sup>Tc(V)-dimercaptosuccinic acid studies in the imaging of recurrent medullary thyroid carcinoma. *The Journal of endocrinology*. 1995;144(2):339-45. Epub 1995/02/01.
- [51] Vainas I, Drimonitis A, Boudina M, Kaprara A, Iakovou I, Salem N, et al. The therapeutic value of SST-A octreotide alone or with adjuvant treatment in patients with advanced medullary thyroid carcinoma and positive (<sup>111</sup>In)-octreotide scan (Abstract). *Hellenic journal of nuclear medicine*. 2005;8(1):43-7. Epub 2005/05/12.
- [52] Yaish P, Gazit A, Gilon C, Levitzki A. Blocking of EGF-dependent cell proliferation by EGF receptor kinase inhibitors. *Science*. 1988;242(4880):933-5. Epub 1988/11/11.
- [53] 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.
- [54] Sorafenib Tosylate in Treating Patients With Metastatic, Locally Advanced, or Recurrent Medullary Thyroid Cancer [Online-Datenquelle]. 2012 [Zugriffsdatum: 11.02.2013]. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00390325>.

- [55] Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer (EXAM) [Online-Datenquelle]. 2012 [Zugriffsdatum: 11.02.2013]. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00704730>.
- [56] Sunitinib Malate in Treating Patients With Iodine-Refractory Recurrent or Metastatic Thyroid Cancer [Online-Datenquelle]. 2012 [Zugriffsdatum: 11.02.2013]. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00519896>.
- [57] A Trial of Pasireotide and Everolimus in Adult Patients With Radioiodine-Refractory Differentiated and Medullary Thyroid Cancer [Online-Datenquelle]. 2012 [Zugriffsdatum: 11.02.2013]. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01270321>.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Approval Letter NDA 203756. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, 2012.
- [61] Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, Dickson P, Duh Q-Y, Ehya H, et al. Thyroid Carcinoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). 2013;Version 1.2013:1-98.
- [62] 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.
- [63] 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).
- [64] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vandetanib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A12-09. Köln: IQWiG-Berichte. 2012.
- [65] Lübke S. Auf dem Wege zu einem europäischen Standard für „best supportive care“. *Im Focus Onkologie.* 2003;1-2:50-5.
- [66] Salzwimmer M. Best Supportive Care bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. *Wien Med Wochenschr.* 2008;158(9-10):278-82. Epub 2008/06/19.
- [67] Gartner V, Hassler M. Focus Palliativmedizin: Wo ist der Unterschied? - Palliative Care vs. Best Supportive Care. *Spectrum Onkologie* [Internet]. 2009 [Zugriffsdatum: 26.07.2011]; (02/09). Verfügbar unter: [http://www.medmedia.at/medien/spectrumonkologie/artikel/2009/09/8139\\_02-09\\_Wo.php](http://www.medmedia.at/medien/spectrumonkologie/artikel/2009/09/8139_02-09_Wo.php).
- [68] 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.
- [69] 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.
- [70] 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.
- [71] 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.
- [72] 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.
- [73] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95. London: European Medicines Agency; 2012.
- [74] Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa). vfa-Beitrag zur G-BA Diskussionsrunde "Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel". Berlin: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.; 2010.
- [75] Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. Deutsche Krebsgesellschaft, 2008.
- [76] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). METHODOLOGICAL CONSIDERATIONS FOR USING PROGRESSION-FREE SURVIVAL (PFS) AS PRIMARY ENDPOINT IN CONFIRMATORY TRIALS FOR REGISTRATION - APPENDIX 1 TO THE GUIDELINE ON THE EVALUATION OF ANTICANCER MEDICINAL PRODUCTS IN MAN. London: European Medicines Agency, 2008.
- [77] McCain jr. JA. The Ongoing Evolution of Endpoints in Oncology. *Managed Care* [Internet]. 2010 [Zugriffsdatum: 11.10.2011]; May, 2010(Supplement). Verfügbar unter:  
<http://www.nxtbook.com/nxtbooks/medimedia/oncologyendpoints/index.php?startid=Cover1>.
- [78] Ehninger G, Folprecht G, Arnold A. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel - Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. In: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Hrsg. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO); 2010.
- [79] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Köln: IQWiG, IQWiG-Berichte – Jahr: 2011. 2011.
- [80] Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Food and Drug Administration (FDA). 2007:1-19.
- [81] Di Leo A, Bleiberg H, Buyse M. Overall survival is not a realistic end point for clinical trials of new drugs in advanced solid tumors: a critical assessment based on recently reported phase III trials in colorectal and breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(10):2045-7. Epub 2003/05/14.
- [82] Gastineau T. FDA Guidance Document Focuses on Cancer Trial Endpoints. *Applied Clinical Trials Online* [Internet]. 2006 [Zugriffsdatum: 01.12.2011]. Verfügbar unter:  
<http://appliedclinicaltrialsonline.findpharma.com/appliedclinicaltrials/article/articleDetail.jsp?id=324334>.

- [83] Mayfield E. Progression-Free Survival: Patient Benefit or Lower Standard? NCI Cancer Bulletin. 2008.
- [84] VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009, ABl. L 18 2009.
- [85] Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV), 2010.
- [86] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 versus Placebo in Subjects with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer - Consolidated post-hoc Analyses for benefit assessment pursuant to Section 35a of the German Social Code Book V (SGB V). Post-hoc Analyses D4200C00058. 2013.
- [87] Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C73: Schilddrüsenkarzinom Krankheitsbild2008 [Zugriffsdatum: 24.08.2011]. Verfügbar unter: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C73\\_02\\_20080319\\_krank.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C73_02_20080319_krank.pdf).
- [88] Prävalenz seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben. Alphabetische Liste der Krankheiten oder Krankheitsgruppen [Online-Datenquelle]. 2012 [Zugriffsdatum: 24.10.2012]. Verfügbar unter: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen\\_seltener\\_Krankheiten\\_Alphabetische\\_Liste.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf).
- [89] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pirfenidon – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Köln 2011.
- [90] Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: Robert-Koch-Institut, Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2012.
- [91] Holmer C, Lehmann K. Einführung Schilddrüsenkarzinom. eLearning der Chirurgischen Klinik I, Charité [Internet]. 2009 [Zugriffsdatum: 21.12.2011]. Verfügbar unter: <http://chilearning.charite.de/index.php?id=139>.
- [92] Lensch M. Systematische Recherche zur Bestimmung relevanter publizierter Literatur zur Epidemiologie des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) in Deutschland: Rechercheprotokoll und Bericht. München: 2012.
- [93] Herescon GmbH. Therapieoptionen und deren Kosten bei Best Supportive Care in der Therapie eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Patientinnen und Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Hannover: Delphi-Umfrage. 2012.
- [94] AstraZeneca GmbH. Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im Bewertungsverfahren zu Vandetanib (Caprelsa®). 2012.
- [95] 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, 2012.
- [96] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vandetanib. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012.

- [97] Statistisches Bundesamt. 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Zahlen für 2013 berechnet nach Variante 6-W1. 2009 [Zugriffsdatum 2012 13. Dezember]; Verfügbar unter: <http://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>.
- [98] GKV Spitzenverband. Wir über uns. 2012 [Zugriffsdatum 2012 13. Dezember]; Verfügbar unter: [http://www.gkv-spitzenverband.de/gkv\\_spitzenverband/wir ueber uns/wir ueber uns.jsp](http://www.gkv-spitzenverband.de/gkv_spitzenverband/wir_ueber_uns/wir_ueber_uns.jsp).
- [99] Wörmann B, Schmoll HJ, Fassnacht M, Müller S, Spitzweg C. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V - Vandetanib. In: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Hrsg. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO); 2012.
- [100] Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Vandetanib. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012.
- [101] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Brustkrebs mit Metastasen: Wie Frauen auch mit einer schweren Erkrankung leben können. Köln: IQWiG Pressemitteilungen 2012. 2012.
- [102] Bundesverfassungsgericht (BVerfG): Leitsatz zum Beschluss des Ersten Senats vom 6. Dezember 2005 - 1 BvR 347/98 -, 1 BvR 347/98 2005.
- [103] LSG Baden-Württemberg: Möglichkeit der Inanspruchnahme einer Substanz ohne oder außerhalb ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung (off-label-use) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung - Bestehen eines Anspruchs auf Versorgung mit dem Medikament Herceptin - Behandlung von Patienten mit metastasierendem Mammakarzinom, L 5 KR 4180/05 ER-B 2005.
- [104] VERORDNUNG (EG) Nr. 726/2004 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur, 2004.
- [105] 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.
- [106] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2011-B-025. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011.
- [107] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Vandetanib (ZD6474) for the Treatment of Medullary Thyroid Carcinoma (MTC). Clinical Overview. 2010.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Das folgende Kapitel beinhaltet unter anderem die Datengrundlage zur Errechnung der Kosten für Vandetanib und die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie BSC. Die Berechnungen in diesem Kapitel nehmen die Kommentare des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung vom 15.06.2012 [1] bzw. der ersten Beschlussfassung des G-BA vom 21.09.2012 [2] auf. Die vorliegende Ausarbeitung basiert auf jeweils letztverfügbaren Daten, welche geringfügig von den im vorhergehenden Dossier verwendeten abweichen können.

Da es bisher keinerlei Untersuchungen zu den Kosten von BSC für Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC gab, wurde eine Delphi-Befragung von neun deutschen Experten der Fachrichtungen Endokrinologie, Onkologie und Strahlentherapie in der Behandlung des MTC in Auftrag gegeben. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden Daten über therapeutische Maßnahmen im klinischen Alltag von MTC-Patienten als Bestandteil der BSC-Versorgung und deren Kosten gesammelt und mit Hilfe der Delphi-Methode überprüft, ob die Ergebnisse nach Ansicht der befragten Spezialisten einen repräsentativen Überblick geben [3].

Zusätzlich erfolgte auch eine Auswertung hinsichtlich der Kosten der Begleitmedikation der 28 deutschen Patienten aus Studie 58 [4]. Von diesen Patienten wurden 19 mit Vandetanib behandelt und 9 befanden sich im Placebo-Arm; alle erhielten zusätzlich BSC. Eine palliative Chemotherapie war unter den Bedingungen einer verblindeten Therapiestudie für alle Patienten ausgeschlossen und fand in diesen Daten entsprechend keine Berücksichtigung. Da es sich um eine international angelegte Studie handelt, war der Umfang der BSC-Begleittherapien geringer als in Deutschland üblich. Daraus resultiert, dass die daraus gewonnenen Daten mit hoher Sicherheit eine Unterschätzung der tatsächlichen Kosten für BSC in Deutschland darstellen.

Die beiden betrachteten Methoden zeigen die Größe der Variabilität, die die individuelle Versorgung der aggressiven und symptomatischen MTC Patienten gemäß *Best Supportive Care* aufweist; entsprechend groß ist auch die Spannbreite der dadurch verursachten Kosten. Die Behandlung gemäß BSC erfolgt kontinuierlich und ist ausgerichtet an den täglichen Bedürfnissen des einzelnen Patienten in der palliativen Situation. Auch das IQWiG und der G-BA erkennen im Rahmen der Nutzenbewertung an, dass BSC zu einem sehr hohen Grad patientenindividuell ist, was eine Darstellung einheitlicher Verbräuche und Kosten erschwert [1, 2].

Da, wie oben ausgeführt, aus Unternehmenssicht unter Berücksichtigung aller bisher gesammelten Daten für alle Patientengruppen innerhalb der Zielpopulation ein therapeutisch relevanter Zusatznutzen vorliegt, wird im Folgenden nicht zwischen einzelnen Patientengruppen differenziert.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr</b>	<b>Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)</b>
Vandetanib (Caprelsa®) 300 mg	Erwachsene Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	kontinuierlich, 1x täglich eine Filmtablette oral	kontinuierlich	Bis zum Progress der Erkrankung bzw. bis zu 365 Tage/Jahr
<i>Best Supportive Care*</i>		kontinuierlich, täglich nach Bedarf	kontinuierlich	365 Tage/Jahr

\* Im strengen Sinne existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie [5]. Das zu bewertende Arzneimittel Vandetanib wird ergänzend zur *Best Supportive Care* gegeben.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Vandetanib wird bis zum Progress der Erkrankung oder bis zum Auftreten von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen gegeben [6], im günstigsten Falle also bis zu 365 Tage pro Jahr für einen nicht definierten Zeitraum. Gesicherte Daten über die mittlere und maximale Anwendungsdauer werden erst zum Abschluss der Studie 58 vorliegen.

Auch die Behandlung gemäß BSC erfolgt kontinuierlich und ist ausgerichtet an den täglichen Bedürfnissen des einzelnen Patienten in der palliativen Situation.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Vandetanib (Caprelsa®)	Erwachsene Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	365
<i>Best Supportive Care*</i>		365

\* Im strengen Sinne existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie [5]. Das zu bewertende Arzneimittel Vandetanib wird ergänzend zur *Best Supportive Care* gegeben.

Eine kontinuierliche Fortführung der Therapie mit Vandetanib sollte erfolgen, bis ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt wird oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen keine weitere Behandlung erlauben [4, 6].

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. 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 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Vandetanib (Caprelsa®)	DDD = 300 mg = 1 Filmtablette à 300 mg bzw. 3 Filmtabletten à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Filmtabletten à 300 mg bzw 1.095 Filmtabletten à 100 mg/Patient (12,167 Packungen mit je 30 Filmtabletten à 300 mg bzw. 36,5 Packungen mit je 30 Filmtabletten à 100 mg)
<i>Best Supportive Care*</i>	Patientenindividuell (siehe unten)

\* Im strengen Sinne existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie [5]. Das zu bewertende Arzneimittel Vandetanib wird ergänzend zur *Best Supportive Care* gegeben.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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).*

### Vandetanib

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Vandetanib stützen sich auf die empfohlene Tagesdosis von 300 mg und einer Packungsgröße von 30 Filmtabletten/Packung [6]. Da von einer Dauerbehandlung ausgegangen wird, werden pro Jahr 365 Filmtabletten oder 12,167 Packungen dieser Tablettenstärke verbraucht. Während der Behandlung kann aufgrund von Nebenwirkungen die Notwendigkeit einer Dosisreduktion auf 200 mg bzw. 100 mg täglich auftreten (vgl. Abschnitt 3.4.1), dafür steht eine Tablette mit der Wirkstärke 100 mg zur Verfügung. Aufgrund der empfohlenen Tagesdosis von 300 mg orientieren sich die folgenden Kostenberechnungen an diesem Wert.

### Best Supportive Care

Für *Best Supportive Care* ist durch die individuelle Variabilität der Inanspruchnahme verschiedener Medikamente und zusätzlichen Behandlungsoptionen eine einheitliche Darstellung des Jahresdurchschnittsverbrauchs nicht möglich. Dabei ist die Inanspruchnahme von BSC sowohl patientenindividuell als auch im Zeitverlauf bei einem einzelnen Patienten sehr unterschiedlich. Für jeden einzelnen Patienten werden individuelle Therapieprogramme umgesetzt. Einziger allgemeingültiger Bestandteil einer BSC für alle MTC-Patienten ist die Substitution der Schilddrüsenhormone, welche sich jedoch in der Dosierung wieder für jeden Patienten unterscheidet. Häufig angewandt werden ansonsten auch Schmerzmittel und Präparate für den Magen-Darm-Trakt sowie eine Supplementation mit Kalzium, Spurenelementen und Vitaminen. Hinzu kommt eine Reihe nichtmedikamentöser Therapien wie Physiotherapie, Psychotherapie, Bestrahlung etc. (vgl. Abschnitt 3.3.3), deren Anwendung sich generell nicht als DDD darstellen lässt.

Ein Überblick zum anteiligen Verbrauch einzelner Arzneimittel und anderer Bestandteile von BSC lässt sich aus dem oben beschriebenen Delphi Panel herleiten. Tabelle 3-11 zeigt eine Übersicht der im Rahmen der Auswertung berücksichtigten Bestandteile von BSC beim aggressiven und symptomatischen MTC in Deutschland, sowie den Anteil der Patienten die laut Experten diese Bestandteile im Rahmen von BSC in Anspruch nehmen.

Tabelle 3-11: Bestandteile und Inanspruchnahme von BSC beim aggressiven und symptomatischen MTC in Deutschland

<b>Medikament/Behandlungsoption</b>	<b>Anteil der Patienten, die das jeweilige Medikament/die jeweilige Behandlungsoption im Rahmen von BSC in Anspruch nehmen (in Prozent)</b>
Analgetika	39,44
Opiate	31,11
Laxanzien	5,56
Antidepressiva	9,44
Antidiarrhoika	56,67
Antiemetika	21,67
Antiepileptika	4,22
Antithrombotika	21,11
Diuretika	5,63
Immunstimulanzien	0,89
Mittel gegen funktionelle GI-Störungen	17,22
Neuroleptika	3,11
Sedativa	8,11
Bisphosphonate zur Therapie von Knochenmetastasen	27,78
Ergotherapie	15,33
Ernährungstherapie	16,11
Operation mit palliativer Zielsetzung. Schonung der Luft- und Speiseröhre	10,33
Physiotherapie	29,22
Psychotherapie	11,11
Sonstiges: Sauerstoffgabe	2,78
Chemotherapie	18,33
perkutane Strahlentherapie	28,75

Quelle: [3]

Wie sich der Tabelle entnehmen lässt, sind die hier aufgeführten Medikamente und Maßnahmen im Gegensatz zu Vandetanib keine zielgerichtete Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms selbst. Es handelt sich bei den unter BSC eingeleiteten Maßnahmen vor allem um Maßnahmen zur Linderung der Schmerzen sowie zur Beherrschung der Symptome des MTC.

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. 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 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 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (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
Vandetanib (Caprelsa®)	6.185,22 €/Packung (N1, 30 Filmtabletten à 300 mg)	5.385,33 €/Packung (≈Monatsverbrauch)
<i>Best Supportive Care*</i>	Patientenindividuell unterschiedlich	Nicht zutreffend

\* Im strengen Sinne existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie [5]. Das zu bewertende Arzneimittel Vandetanib wird ergänzend zur *Best Supportive Care* gegeben.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

#### Vandetanib

Der Apothekenabgabepreis (AVP) von Vandetanib beträgt 6.185,33 € pro Packung mit 30 Filmtabletten; die Kosten für die GKV liegen aufgrund des Herstellerabgaberabattes von 16% und des Apothekenabgabepreises von 2,05 € bei 5.385,33 € pro Packung. Dieser Preis stellt den Stand zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers dar.

#### Best Supportive Care

Die Inanspruchnahme von *Best Supportive Care* ist individuell stark unterschiedlich, da sie ganz auf die persönlichen Erfordernisse und Beschwerden der Patienten ausgerichtet ist. Tabelle 3-13 zeigt die mittleren Kosten für BSC, die mit Hilfe des Delphi-Panels erhoben worden sind. Die Tabelle zeigt zusätzlich auch die ermittelten Kosten für BSC aus Studie 58. Diese werden jedoch nur deskriptiv verwendet. Da es sich bei Studie 58 um eine internationale Studie handelt, reflektieren die dort ermittelten Kosten nicht die deutsche Behandlungsrealität. Die deutsche Behandlungsrealität für BSC im Rahmen des aggressiven und symptomatischen MTC kann zu diesem Zeitpunkt ausschließlich durch die Daten des Delphi-Panels dargestellt werden.

Tabelle 3-13. Übersicht: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Quellen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Festpreis oder Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Delphi-Umfrage zur Inanspruchnahme BSC in Deutschland*</b>		
<b>Best Supportive Care insgesamt</b> bei geschätzten 64-1.544 Patienten gemäß Delphi-Umfrage <b>Summe aus 1), 2) und 3)</b>	<b>Geschätzte Jahreskosten: im Mittel 11.554,43 € pro Patient</b>	<b>Nicht zu bestimmen, siehe Text</b>
<b>1) Best Supportive Care, davon als medikamentöse Therapie</b> bei geschätzten 64-1.544 Patienten gemäß Delphi-Umfrage	Geschätzte Jahreskosten: im Mittel 1.420,40 € pro Patient	Nicht zu bestimmen, siehe Text
<b>2) Best Supportive Care, davon als ergänzende nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen</b> bei geschätzten 64-1.544 Patienten gemäß Delphi-Umfrage	Geschätzte Jahreskosten: im Mittel 7.256,14 € pro Patient	Nicht zu bestimmen, siehe Text
<b>3) Best Supportive Care, davon als palliative Chemotherapie oder perkutante Strahlentherapie</b> bei geschätzten 64-1.544 Patienten gemäß Delphi-Umfrage	Geschätzte Jahreskosten: im Mittel 2.877,89 € pro Patient	Nicht zu bestimmen, siehe Text
<b>Studie 58 (internationale Studiendaten)</b>		
<b>Best Supportive Care</b> bei 18 Patienten aus Studie 58	Geschätzte Kosten im Jahresmittel: 2.163,76 € (individuelle Kosten pro Patient und Jahr von 56,72 € bis 9.007,44 €)	Nicht zu bestimmen, siehe Text
<b>Best Supportive Care</b> bei 5 der 18 Patienten ohne Behandlung mit Vandetanib	Geschätzte Kosten im Jahresmittel: 3.273,04 € (individuelle Kosten pro Patient und Jahr von 206,69 € bis 9.007,44 €)	Nicht zu bestimmen, siehe Text
<b>Best Supportive Care</b> bei 13 der 18 Patienten unter Behandlung mit Vandetanib	Geschätzte Kosten im Jahresmittel: 1.737,11 € (individuelle Kosten pro Patient und Jahr von 56,72 € bis 7.732,72 €)	Nicht zu bestimmen, siehe Text

\*Als einzige mögliche Quelle zur Abschätzung der Kosten für BSC in Deutschland werden die Daten der Delphi-Befragung [3] zugrunde gelegt

### Delphi-Umfrage

Wie bereits mehrfach erläutert existiert keine Evidenz zu den Ressourcenverbräuchen bei der Behandlung von Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC im Rahmen von BSC. Im vorliegenden Fall musste folglich auf die Daten des Expertenpanels zurückgegriffen

werden, die im Rahmen der Delphi-Befragung erhoben worden sind. Es handelt sich somit um die bestverfügbare Evidenz.

Der G-BA bestätigte im Beratungsgespräch auf die Frage nach der Kalkulation der Jahrestherapiekosten für BSC, dass „für diese methodische Frage derzeit keine konkreten Vorgaben des G-BA vorliegen“ und dass die genannten beispielhaften Maßnahmen weder vollständig sind noch eine Wertung im Sinne der Evidenz, aber bei der Ermittlung der Kosten mit berücksichtigt werden sollten [5]. Diesem Vorschlag ist AstraZeneca im Dossier nachgekommen. Ferner verweist der G-BA darauf, dass AstraZeneca „plausible und nachvollziehbare Schätzungen aufgrund typischer Behandlungsverläufe sowie Sensitivitätsanalysen“ darlegen sollte [5].

AstraZeneca hat umfangreiche Befragungen mit neun Schilddrüsenkarzinom-Experten in Deutschland durchgeführt, um ein Bild zu erhalten, was unter BSC in diesem Erkrankungsstadium bei MTC zu verstehen ist.

Tabelle 3-14 fasst die Werte für die Kostenberechnung zusammen. Die Preise für diese Präparate wurden als DDD aus dem Arzneiverordnungsreport 2012 ermittelt und gemäß den Anteilen an der Patientenpopulation hochgerechnet [3]. Die Preise für zusätzliche Therapieoptionen (wie z. B. Physiotherapie) wurden durch das Delphi-Panel generiert [3].

Tabelle 3-14: Kostenberechnung für BSC nach Delphi-Umfrage

Medikament/ Behandlungsoption	Gewichteter Marktpreis in € und DDD pro Tag	Anteil der Patienten, die das jeweilige Medikament/die jeweilige Behandlungsoption im Rahmen von BSC in Anspruch nehmen (in Prozent)	Gewichtete Kosten pro Tag in € (DDD*BSC Anteil)	Gewichtete Kosten pro Jahr in €(365 Tage)
Analgetika	1,3	39,44	0,51	187,14
Opiate	2,75	31,11	0,86	312,25
Laxanzien	0,76	5,56	0,04	15,46
Antidepressiva	0,54	9,44	0,05	18,75
Antidiarrhoika	2,1	56,67	1,19	434,38
Antiemetika	1,4	21,67	0,3	110,88
Antiepileptika	2,3	4,22	0,1	35,42
Antithrombotika	0,56	21,11	0,12	43,11
Diuretika	0,17	5,63	0,01	3,57
Immunstimulanzien	56,36	0,89	0,5	183,08
Mittel gegen funktionelle GI- Störungen	0,36	17,22	0,06	22,39
Neuroleptika	3,31	3,11	0,1	37,54
Sedativa	0,55	8,11	0,05	16,43
			<b>Summe</b>	<b>1.420,40</b>
Bisphosphonate zur Therapie von Knochenmetastasen	12,97	27,78	3,6	1.315,19
Ergotherapie	5	15,33	0,77	279,77
Ernährungstherapie	66,57	16,11	10,72	3914,42
Operation mit palliativer Zielsetzung. Schonung der Luft- und Speiseröhre	21,56	10,33	2,23	812,76
Physiotherapie	3,94	29,22	1,15	420,21
Psychotherapie	2,41	11,11	0,27	97,56
Sonstiges: Sauerstoffgabe	41,02	2,78	1,14	416,23
			<b>Summe</b>	<b>7.256,14</b>
Chemotherapie	37,29	18,33	6,84	2.494,87
perkutane Strahlentherapie	3,65	28,75	1,05	383,02
			<b>Summe</b>	<b>2.877,89</b>
Gesamt			<b>Summe</b>	<b>11.554,43</b>



**Studie 58**

Für die Kostenermittlung von BSC wurden zunächst die Daten zur Begleitmedikation der 28 deutschen Patienten aus Studie 58 zugrunde gelegt. Von diesen Patienten wurden 19 mit Vandetanib behandelt und 9 befanden sich im Placebo-Arm; die Behandlung im Rahmen der Studie erfolgte im Zeitraum von 2007 (Einschluss des letzten Patienten: 19.10.2007) bis 2009 (*Data Cut-off*: 31.07.2009)[4].

Da davon auszugehen ist, dass die Studienpatienten weder 2007 noch 2009 über den Zeitraum eines vollen Jahres behandelt wurden, wurden nur die Daten aus dem Jahr 2008 von 18 Patienten, welche auch im Jahr 2009 noch an der Studie teilnahmen, für die Kostenermittlung herangezogen. Von diesen 18 Patienten wurden 13 mit Vandetanib behandelt und 5 befanden sich im Placebo-Arm.

Für die Ermittlung der Kosten von BSC der Studienpatienten wurde die gesamte Begleitmedikation ungeachtet der Indikation eingeschlossen, da anhand der verfügbaren Daten nicht unterschieden werden konnte, ob behandelte Begleiterkrankungen unter Umständen durch MTC und die bereits erfolgten onkologischen Behandlungen hervorgerufen oder verstärkt wurden.

Die Preise der angewandten Präparate wurden soweit möglich als Festbetrag angegeben [7]. Wenn kein Festbetrag gefunden werden konnte, erfolgte die Ermittlung des Apothekenverkaufspreises gemäß der aktuellen Version der „Roten Liste“ (aktuelle Version für Abonnenten online verfügbar unter <http://www.rote-liste.de>; Zugriff: 10.01.2012) bzw. für nicht darin enthaltene Medikamente direkt beim preiswertesten Anbieter aus dem Internet.

Kosten für nichtmedikamentöse Therapien konnten mangels Angaben nicht berücksichtigt werden.

Auf Grund zahlreicher Limitationen werden die Ergebnisse dieser Auswertung im vorliegenden Dossier nicht für die Berechnung der Kosten für BSC in Deutschland für Patienten gemäß des Vandetanib Labels herangezogen.

Insbesondere treten durch das internationale Studiendesign Limitationen in Bezug der Interpretation der Daten zu den Ressourcenverbräuchen unter BSC auf. Die Behandlung mit BSC ist im internationalen Vergleich verschieden und lässt damit nur bedingt einen Rückschluss auf die Situation in Deutschland zu.

Zudem wurden Leistungen, welche in Deutschland unter BSC fallen, in der Studie nicht berücksichtigt, wodurch die Daten verzerrt sind und nicht die deutsche Behandlungsrealität abbilden.

### 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 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. 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.*

Tabelle 3-15: 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
<b>Vandetanib (Caprelsa®) +BSC</b>	Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastatischem Stadium	Regelmäßige Überwachung der Herzfunktion per EKG und Kontrolle der Blutwerte K, Ca, Mg und TSH	Zu Beginn der Behandlung, nach 1, 3, 6 und 12 Wochen, ab da alle 3 Monate im ersten Jahr der Behandlung. In den folgenden Jahren nach Bedarf.	Im ersten Jahr der Behandlung 8x, in den folgenden Jahren nach Bedarf.
<b>Best Supportive Care*</b>		Nicht zutreffend		

\* Im strengen Sinne existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie [5]. Das zu bewertende Arzneimittel Vandetanib wird ergänzend zur *Best Supportive Care* gegeben.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Als vorbeugende Maßnahme gegen das Risiko der Verlängerung des QT-Intervalls unter Einnahme von Vandetanib sollen gemäß Fachinformation im ersten Behandlungsjahr zu Beginn der Behandlung sowie nach 1, 3, 6 und 12 Wochen, danach alle 3 Monate, ein EKG und eine Untersuchung der Spiegel von Kalium, Kalzium, Magnesium und TSH im Blut vorgenommen werden. In den folgenden Behandlungsjahren erfolgen diese Untersuchungen nur bei Bedarf [6].

Die Darstellung der Vergleichstherapie *Best Supportive Care* schließt per Definition alle Leistungen zur Behandlung mit ein.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Einheit in Euro</b>
EKG	7,96 €
Blutuntersuchung	16,92 €

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Kosten für EKG und Blutuntersuchung wurden aus der aktuellen Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs [8] mit dem in 2013 gültigen aktuellen Orientierungspunktwert von 0,035363 € pro Punkt berechnet. Es wurden folgende Werte zugrunde gelegt: EKG 225 Punkte (EBM-Ziffer 27320), Blutprobe 340 Punkte (EBM-Ziffer 32.2 fachärztlicher Internist mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Fallpunktzahl allgemein Versicherte EBM-Ziffer 32.2 140 Punkte plus EBM-Ziffer 32.3 200 Punkte) plus Bestimmung der Parameter Kalium 0,25 €(EBM-Ziffer 32081), Kalzium 0,25 €(EBM-Ziffer 32082), Magnesium 1,40 €(EBM-Ziffer 32248) und TSH 3,00 €(EBM-Ziffer 32101).

Der gemäß Fachinformation nicht obligatorische, sondern nur empfohlene RET Test ist im Falle der Durchführung einmalig in Rechnung zu bringen. In der Regel erfolgt die Diagnostik dieser Erkrankung im stationären Bereich. Nach Erfahrungen in vergleichbaren onkologischen Indikationen (z. B. NSCLC) fallen diese Kosten daher zu 80-90% auch dort an und werden über den OPS-Code [9] abgerechnet (OPS-Code: 1-992, aufgesplittet über die Codenummern 1-992.0 oder 1-992.1; in Abhängigkeit von der Anzahl der durchgeführten diagnostischen Untersuchungen). Eine vermeintliche Diskrepanz mit der vorwiegend ambulant erfolgenden Therapie mit Vandetanib besteht nicht: wie unter 3.2.2 dargelegt, ist die

obligatorische Ersttherapie zur Behandlung eines neu diagnostizierten MTC die chirurgische Entfernung der Schilddrüse. Diese erfolgt stationär; der im Interesse der Patienten als im Rahmen der vollständigen Diagnostik durchzuführende empfohlene RET-Mutationstest wird in den meisten Fällen mit der Operation verknüpft und somit ebenfalls stationär durchgeführt. Es handelt sich damit nicht um eine regelhafte Leistung im vertragsärztlichen Sektor der GKV, deren Kosten hier berücksichtigt werden kann. Wie auch der G-BA verweist, liegt derzeit keine spezifische Gebührenordnungsposition für die Testung der RET-Mutation vor [2]. Daher sollte im ambulanten Bereich, wo die verbleibenden ca. 10-20% der Patienten den Test durchführen lassen könnten, entsprechend des Beschlusses der Gebührenkommission des BV Pathologie die Abrechnung analog der EGFR-Abrechnung erfolgen [10] Daher können Kosten von rund 300 € pro Untersuchung angenommen werden, ermittelt nach dem zweifachen Satz folgender EBM- Ziffern:

EBM 11320 "Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation mittels Hybridisierung menschlicher DNA" 780 Punkte +

EBM 11321 "Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation mittels Amplifikation menschlicher DNA mittels Polymerase-Kettenreaktion" 630 Punkte +

EBM 11322 "Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation mittels Sequenzierung menschlicher DNA" 2825 Punkte.

Der zweifache Satz ergibt sich dadurch, dass im Regelfall eine Sequenzierung des *RET*-Gens von beiden Enden her erforderlich ist, um alle potenziell relevanten Exone abzudecken. Nachfolgend werden die Kosten dieses Tests für die Maximalzahl von 20% der Patienten berücksichtigt. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist nicht bekannt, ob diese Zahl die Verhältnisse beim MTC korrekt wiedergibt, da der Test in der ambulanten Versorgung derzeit noch keine Routineleistung von Laboratorien ist.

*Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-6 (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 3-17: 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
<b>Vandetanib (Caprelsa®) + BSC</b>	Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	EKG	63,68 €	4.075,52 € bis 98.321,92 €
		Blutuntersuchung	135,36 €	8.663,04 € bis 208.995,84 €
		Molekularpathologische Untersuchung des RET-Status bei 20% der Patienten (empfohlen gemäß FI)	59,37 € (einmaliger Betrag)	3.799,68 € bis 91.667,28 €
<b>Best Supportive Care*</b>		Nicht zutreffend		

\* Im strengen Sinne existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie [5]. Das zu bewertende Arzneimittel Vandetanib wird ergänzend zur *Best Supportive Care* gegeben.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-5, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-6) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: 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 <sup>a</sup>
Vandetanib (Caprelsa <sup>®</sup> ) + BSC	Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	Vandetanib Therapiekosten: 65.521,52 €	4.193.377,28 €bis 101.165.226,88€
		BSC unter Vandetanib: 8.864,22 €	567.310,08 €bis 13.686.355,68 €
		Zusatzkosten (EKG und Blutuntersuchung plus Molekular- pathologie für 20% der Patienten): im Mittel des ersten Jahres (empfohlen gemäß FI) : 258,41 €	16.538,24 €bis 398.985,04 €
		<b>Gesamt: im Mittel des ersten Jahres: 74.644,15 €</b>	4.777.225,60 €bis 115.250.567,60 €
<i>Best Supportive Care*</i>		11.554,43 €	739.483,52 €bis 17.840.039,92 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-6 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>* Im strengen Sinne existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie [5]. Das zu bewertende Arzneimittel Vandetanib wird ergänzend zur <i>Best Supportive Care</i> gegeben.</p>			

Die Jahrestherapiekosten der Vandetanib-Behandlung summieren sich bei einer Filmtablette täglich pro Jahr auf 65.521,52 € pro Patient. Hinzu kommen die Kosten für BSC unter Vandetanib in Höhe von 8.864,22 € pro Patient/Jahr hinzu. Bei der Berechnung der Kosten für *Best Supportive Care* unter Behandlung mit Vandetanib ist bereits berücksichtigt worden, dass parallel keine palliative Chemotherapie gegeben wird und gemäß Delphi-Umfrage voraussichtlich der Bedarf an Opiaten um 15%, an sonstigen Analgetika um 20% und für Strahlentherapie um 29,17% sinken wird. Diese Anteile wurden aus den BSC-Kosten für Patienten unter Behandlung mit Vandetanib heraus gerechnet. Neu hinzu kommen Kosten für im ersten Behandlungsjahr erforderliche EKGs mit 63,68 € und Blutuntersuchungen mit 135,36 € sowie die empfohlene molekularpathologischen Untersuchung bei 10-20% der Patienten. Daraus resultieren im Mittel **74.644,15 € Jahrestherapiekosten pro Patient**. Für die Zielpopulation insgesamt (ca. 64-1.544 Patienten) entstehen somit im Mittel

Jahrestherapiekosten im ersten Behandlungsjahr von 4.777.225,60 € bis 115.250.567,60 € welche in den Folgejahren durch den Wegfall der zusätzlichen Untersuchungen (RET-Test, EKGs, Blutuntersuchungen; vgl. Tabelle 3-17) auf 74.385,74 € pro Patient bzw. auf 4.760.687,36 € bis 114.851.582,56 € für die Zielpopulation sinken.

Gleichzeitig würden so in der genäherten Zielpopulation pro Patient ein ganzes Lebensjahr progressionsfreien Überlebens gewonnen und die Schmerzprogression um insgesamt nahezu 8 Monate hinausgezögert werden.

In der Vergleichstherapie entstehen für die *Best Supportive Care* im Mittel Kosten von 11.554,43 € pro Patient und Jahr. Daraus resultieren im Mittel 739.483,52 € bis 17.840.039,92 € Jahrestherapiekosten in der Zielpopulation.

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

Eine Prognose der Versorgungsanteile von Vandetanib innerhalb des in 3.2.3 beschriebenen Anwendungsgebietes ist allein aufgrund der dort geschilderten Unschärfen hinsichtlich der Zahlen zur Prävalenz und Inzidenz dieser seltenen Erkrankung äußerst schwierig. Es ist allerdings sicher, dass es sich um eine sehr kleine und spezifische Zielpopulation handelt. Vandetanib erfüllt faktisch alle Kriterien zur Klassifizierung als *Orphan Drug* gemäß Verordnung (EG) Nr.141/2000 des EU-Parlaments für seltene Leiden [11].

Wie in Tabelle 3-5 angegeben, ist momentan von einer Gesamtzahl von 64-1.544 GKV-Patienten mit MTC im durch die Indikation festgelegten Anwendungsgebiet von Vandetanib in Deutschland auszugehen. Die Ergebnisse der Expertenbefragung im Rahmen der Delphi-Umfrage [3] lassen annehmen, dass bei den führenden behandelnden Ärzten in diesem Gebiet ein hohes Interesse am *In-Label* Einsatz eines TKI (i.e. Vandetanib) zur Behandlung der Patienten besteht. Da in der augenblicklich gegebenen Versorgungssituation in Deutschland keine zugelassene Behandlungsoption mit vergleichbarer Wirkung für die Patienten zur Verfügung steht, ist davon auszugehen, dass Vandetanib nach Markteintritt (15.03.2012) und insbesondere nach erneuter Bewertung schnell einen hohen Marktdurchsatz erzielen wird. Statistische Daten zum Anteil an Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen (vgl. Abschnitt 3.4.1 [6]) kein Vandetanib erhalten dürfen, stehen nicht zur Verfügung. Legt man ersatzweise die Expertenschätzungen aus der Delphi-Umfrage zugrunde, könnten mehr als

50% der Patienten in der Zielgruppe behandelt werden; umgerechnet auf die GKV-Zahlen wären dies rund 32-772 Patienten im ersten Jahr. Es ist davon auszugehen, dass die Behandlung der Patienten vorwiegend ambulant erfolgt. Unter der Annahme, dass die durch die Nebenwirkungen von Vandetanib bedingte Rate an Therapieabbrüchen ähnlich der in Studie 58 beobachteten bei ca. 12% liegen wird, würde die Behandlung bei rund 28-679 Patienten kontinuierlich über das ganze Jahr fortgesetzt.

Langfristig ist eine signifikante Änderung der Prävalenz nicht zu erwarten, da (wie in Abschnitt 3.2.3 ausgeführt) der Trend zur effizienteren Diagnose und der dadurch zu erwartende Anstieg der Gesamtinzidenz durch den damit verknüpften sinkenden Anteil an Patienten in fortgeschrittenem Erkrankungsstadium durch leicht steigende Patientenzahlen ausgeglichen wird und sich somit nicht auf die Patientenzahl in der Zielgruppe mit aggressivem und symptomatischem MTC im nicht resektablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium auswirken dürfte. Da sich die Behandlung der Patienten mit Vandetanib vermutlich, jedoch auch in zurzeit noch nicht quantifizierbarem Ausmaß (vgl. Abschnitt 3.2.2 sowie Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.1.1), lebensverlängernd auswirken wird, könnte die Gesamtzahl behandelter GKV-Patienten längerfristig leicht ansteigen.

Derzeit werden mindestens sechs weitere unterschiedliche TKI in klinischen Studien im Indikationsgebiet des MTC untersucht [12-17]. Da der Delphi-Umfrage zufolge über 54% der MTC-Patienten der befragten Zentren nach Angabe der Experten auch für die Therapie im Rahmen einer klinischen Studie in Betracht kommen würden, kann man davon ausgehen, dass die Zahl der regulär mit Vandetanib behandelten Patienten im Rahmen der GKV sich noch um eine beträchtliche Zahl von Studienteilnehmern verringert. Außerdem ist davon auszugehen, dass innerhalb einer noch nicht abzuschätzenden Zeitspanne hinsichtlich der Behandlung der Zielpopulation von Vandetanib eine Wettbewerbssituation mit anderen neu zugelassenen Präparaten entstehen wird, welche sich vermutlich signifikant, jedoch in mangels Vergleichsdaten nicht vorhersagbarem Ausmaß, auf die Versorgungsanteile mit dem zu bewertenden Arzneimittel auswirken wird. Mit Cabozantinib (Exelixis Inc.) wurde ein weiterer TKI als erstes mögliches Wettbewerbsprodukt der nahen Zukunft in den USA bereits zugelassen [18].

*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.*

Die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten verringern sich gemäß der oben genannten Zahl der aufgrund der Versorgungssituation zu erwartenden tatsächlichen Menge der mit Vandetanib behandelten GKV-Patienten (28-679 anstelle der der Berechnung zugrunde liegenden 64-1.544) im ersten Jahr auf einen entsprechenden Betrag. Dieser könnte in den Folgejahren zunächst durch die erwartete leichte Zunahme der Zahl behandelter Patienten ebenfalls leicht ansteigen, bevor sich durch die antizipierte Wettbewerbssituation eine im Moment noch nicht quantifizierbare Änderung einstellen dürfte.



Die Jahrestherapiekosten pro Patient bleiben von den möglichen Annahmen zu den Versorgungsanteilen unberührt.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) unter Berücksichtigung der erwarteten Entwicklung der Versorgungslage und von Therapieabbruchern nach dem ersten Behandlungsjahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (28-679 Patienten, siehe Text)
Vandetanib (Caprelsa®) + BSC	Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC in nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium	Vandetanib + BSC Therapiekosten: 65.521,52 €	1.834.602,56 €bis 44.489.112,08 €
		BSC unter Vandetanib: 8.864,22 €	248.198,16 €bis 6.018.805,38 €
<i>Best Supportive Care*</i>		11.554,43 €	323.524,04 €bis 7.845.457,97 €

\* Im strengen Sinne existiert keine zweckmäßige Vergleichstherapie [5]. Das zu bewertende Arzneimittel Vandetanib wird ergänzend zur *Best Supportive Care* gegeben

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Zur Abschätzung der Epidemiologie und Versorgungslage des MTC in Deutschland zum gegenwärtigen Zeitpunkt und zur Unterstützung der anhand der Literaturrecherche zur Epidemiologie [19] erlangten Erkenntnisse wurde durch AstraZeneca eine Delphi-Umfrage in Auftrag gegeben, die durch die Firma Herescan an den 9 führenden mit der Behandlung von MTC betrauten Krebszentren in Deutschland durchgeführt wurde [3].

Unterstützende Informationen hinsichtlich der Zusammensetzung der *Best Supportive Care* bei MTC wurden aus Primär-Patientendaten der Studie 58 [4] ermittelt.

Die Informationen zum EBM sowie die Arzneimittelinformationen der Roten Liste wurden direkt unter den jeweiligen *Online*-Adressen abgerufen. Die aktuelle Arzneimittel-Festbetragsliste wurde vom Internetauftritt des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) unter <http://www.dimdi.de/dynamic/de/amg/fbag/downloadcenter/2012/4-quartal/festbetrage-201210.xls> bezogen.

Die Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV [5] wurde AstraZeneca durch die Geschäftsstelle des G-BA zur Verfügung gestellt.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vandetanib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A12-09. Köln: IQWiG-Berichte. 2012.
- [2] 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, 2012.
- [3] Herescon GmbH. Therapieoptionen und deren Kosten bei Best Supportive Care in der Therapie eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Patientinnen und Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Hannover: Delphi-Umfrage. 2012.
- [4] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 versus Placebo in Subjects with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. D4200C00058 Clinical Study Report. 2010.
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2011-B-025. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011.
- [6] 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).
- [7] Arzneimittel-Festbeträge für das vierte Quartal 2012. In: GKV Spitzenverband, Hrsg. Berlin: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI); 2012.
- [8] Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2013 [Online-Datenquelle]. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2013 [Zugriffsdatum: 06.02.2013]. Verfügbar unter: <http://www.kbv.de/8156.html>.
- [9] OPS Version 2012. Systematisches Verzeichnis. Operationen- und Prozedurenschlüssel Internationale Klassifikation der Prozeduren in der Medizin (OPS). Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI); 2011.
- [10] Bundesverband Pathologie. Kosten im ambulanten Bereich für RET-Mutation. 2012 Personal Communication: 22.08.2012.
- [11] VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009, ABl. L 18 2009.
- [12] Sorafenib Tosylate in Treating Patients With Metastatic, Locally Advanced, or Recurrent Medullary Thyroid Cancer [Online-Datenquelle]. 2012 [Zugriffsdatum: 11.02.2013]. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00390325>.

- [13] Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer (EXAM) [Online-Datenquelle]. 2012 [Zugriffsdatum: 11.02.2013]. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00704730>.
- [14] Sunitinib Malate in Treating Patients With Iodine-Refractory Recurrent or Metastatic Thyroid Cancer [Online-Datenquelle]. 2012 [Zugriffsdatum: 11.02.2013]. Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00519896>.
- [15] Gefitinib in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Thyroid Cancer That Did Not Respond to Iodine Therapy [Online-Datenquelle]. 2011 [Zugriffsdatum: 11.02.2013]. Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00095836>.
- [16] Imatinib in Combination With Dacarbazine and Capecitabine in Medullary Thyroid Carcinoma [Online-Datenquelle]. 2013 [Zugriffsdatum: 11.02.2013]. Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00354523>.
- [17] Study Of AG-013736 In Patients With 131I-Refractory Thyroid Cancer [Online-Datenquelle]. 2012 [Zugriffsdatum: 11.02.2013]. Verfügbar unter: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00389441>.
- [18] Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Approval Letter NDA 203756. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, 2012.
- [19] Lensch M. Systematische Recherche zur Bestimmung relevanter publizierter Literatur zur Epidemiologie des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) in Deutschland: Rechercheprotokoll und Bericht. München: 2012.

### 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.*

Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung werden im Folgenden der Fach- und Gebrauchsinformation (SmPC) von Caprelsa® [1] entnommen.

#### Anwendungsgebiete (4.1 der SmPC)

Vandetanib (Caprelsa®) ist indiziert für die Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

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 der SmPC).

#### Dosierung, Art und Dauer der Anwendung (4.2 der SmPC)

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.

#### Dosierung

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

Falls eine Dosis ausgelassen wird, sollte sie genommen werden, sobald der Patient dies bemerkt. Wenn der Zeitraum bis zur nächsten Dosis weniger als 12 Stunden beträgt, sollte der Patient die ausgelassene Dosis nicht einnehmen. Patienten sollten keine doppelte Dosis (zwei Dosen zur selben Zeit) einnehmen, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Patienten, die mit Caprelsa<sup>®</sup> behandelt werden, muss der Patientenpass ausgehändigt werden, und sie müssen über die Risiken von Caprelsa<sup>®</sup> informiert werden (siehe auch Packungsbeilage).

#### Dauer der Anwendung

Vandetanib kann angewendet werden, bis Patienten mit MTC nicht mehr von der Behandlung profitieren.

#### Dosisanpassungen

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 QT-Intervalls im EKG soll die Gabe von Caprelsa<sup>®</sup> 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 SmPC). 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 SmPC).

#### Besondere Patientengruppen

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht nachgewiesen. Deshalb ist Vandetanib für Kinder und Jugendliche nicht indiziert.

##### *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*

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  $\geq 30$  bis  $< 50$  ml/min) und schwerer Niereninsuffizienz (Clearance unter 30 ml/min) bei Behandlungsbeginn bis zu 1,5, 1,6 bzw. 2-fach erhöht ist (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC). 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 SmPC). 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 Leberfunktion*

Vandetanib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen (Serum-Bilirubin höher als das 1,5-fache des oberen Normwerts) empfohlen, da nur begrenzte Daten von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vorliegen und die Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen wurden (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

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 SmPC).

#### Art der Anwendung

Für Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken haben, können die Vandetanib-Tabletten in einem halben Glas mit kohlensäurefreiem Wasser aufgelöst 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 (4.3 der SmPC)

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der 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 SmPC).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der SmPC).

#### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (4.4 der SmPC)

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

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, es sei denn, alle Risikofaktoren wurden korrigiert, die zu den Torsades beitragen. 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, 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, unausgeglichem 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 Abschnitte 4.3 und 4.5 der SmPC).

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

Patienten, bei denen eine Verlängerung des QTc-Intervalls auf  $\geq 500$  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 und 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 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 Abschnitt 4.1. und 5.1 der SmPC).

#### *Hautreaktionen*

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. Schwerwiegendere Hautreaktionen (wie Stevens-Johnson-Syndrom) können systemische



Glukokortikoide und einen dauerhaften Abbruch der Vandetanib-Therapie erforderlich machen.

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, wie 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 SmPC).

#### *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 SmPC).

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Vandetanib wird nicht für die Anwendung bei Patienten 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 SmPC).

#### *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 Normwerts) 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 SmPC).

#### *Erhöhungen der Alaninaminotransferase*

Erhöhungen der Alaninaminotransferase treten häufig bei Patienten auf, die mit Vandetanib behandelt werden. Ein Großteil der Erhöhungen geht unter fortgesetzter Therapie mit Vandetanib zurück, andere gehen üblicherweise nach einer Unterbrechung der Therapie von 1-2 Wochen 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 SmPC).

#### *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 Caprelsa<sup>®</sup> verschreiben, müssen mit der Arzt-Information und den Behandlungsrichtlinien vertraut sein. Der verschreibende Arzt muss die Risiken der Caprelsa<sup>®</sup>-Therapie mit dem Patienten besprechen. Mit jeder Verschreibung wird dem Patienten der Patientenpass ausgehändigt.

#### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Abschnitt 4.5 der SmPC)

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

#### *Effekte von Vandetanib auf andere Arzneimittel*

*In-vitro*-Daten lassen vermuten, dass Vandetanib ein moderater CYP3A4-Induktor ist. Da bisher keine klinischen Wechselwirkungsstudien durchgeführt wurden, sollte eine Kombination von Vandetanib mit CYP3A4-Substraten, besonders Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate, Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus oder antineoplastische Wirkstoffe wie Docetaxel und Bortezomib, mit Vorsicht erfolgen.

Vandetanib ist ein schwacher Inhibitor der Effluxpumpe P-Glykoprotein (P-gp). Die gleichzeitige Anwendung von Vandetanib und Arzneimitteln, die über P-gp ausgeschieden werden, wie Dabigatran oder Digoxin, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen. Bei Patienten, die Dabigatran oder Digoxin und Vandetanib erhalten, können eine verstärkte klinische und biologische Überwachung und bei Bedarf entsprechende Dosisanpassungen notwendig sein.

Vandetanib ist ein Inhibitor des organischen Kationentransporters 2 (OCT2). Deshalb kann Vandetanib das Potenzial haben, die Elimination von Arzneimitteln zu vermindern, die bekanntermaßen über OCT2 ausgeschieden werden, und die Exposition des Patienten gegenüber diesen Arzneimitteln zu erhöhen. Metformin ist ein Substrat von OCT2 und bei Patienten, die Vandetanib und Metformin (oder andere Substrate von OCT2) erhalten, können eine sorgfältigere Beobachtung und eine mögliche Dosisanpassung von Metformin nötig sein.

Die Wirkung von Protonenpumpenhemmern auf die gastrointestinale Resorption von Vandetanib wurde nicht untersucht. Vandetanib zeigt eine pH-abhängige Löslichkeit, daher kann die gleichzeitige Gabe von Vandetanib und Protonenpumpenhemmern die Exposition eines Patienten gegenüber Vandetanib verringern. Die gleichzeitige Anwendung mit diesen therapeutischen Klassen wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

#### *Effekte anderer Arzneimittel auf Vandetanib*

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden erhöhte die gleichzeitige Gabe von Vandetanib (Einzeldosis von 300 mg) und Itraconazol (Mehrfachdosen von 200 mg, 1-mal täglich), einem potenten CYP3A4-Inhibitor, die Vandetanib-Exposition im Plasma um etwa 9%. Da die Itraconazol-Dosis unter der empfohlenen Minimaldosis lag, die nötig ist, um CYP3A4 zu inhibieren (d. h. 400 mg 1-mal täglich), sollte die Kombination von Itraconazol und anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Ritonavir und Clarithromycin) mit Vandetanib mit Vorsicht erfolgen.

In einer klinischen Studie mit gesunden männlichen Probanden war die Vandetanib-Exposition bei einer gleichzeitigen Gabe mit dem potenten CYP3A4-Induktor Rifampicin um 40% vermindert. Deshalb sollte die Gabe von Vandetanib mit Rifampicin und anderen potenten CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital und Johanniskraut) vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC).

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

- Kontraindizierte Kombinationen (siehe 4.3 der SmPC): 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 (Abschnitt 4.6 der SmPC)

#### *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 SmPC).

Wenn Vandetanib während der Schwangerschaft angewendet oder wenn die Patientin schwanger wird, während sie Vandetanib erhält, 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 SmPC).

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 SmPC).

### Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der SmPC)

Studien zu den Auswirkungen von Vandetanib auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht durchgeführt. Es ist jedoch über Erschöpfung und verschwommenes Sehen berichtet worden. Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, müssen beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

### Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8 der SmPC)

#### *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 3-20, 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 3-20: Nebenwirkungen und Systemorganklasse

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	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
Endokrine Erkrankungen		Hypothyreose	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitabnahme, Hypokalzämie	Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Dehydratation, Hyponatriämie	Malnutrition
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnia, Depression	Angst	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysästhesie, Schwindel	Tremor, Lethargie, Bewusstseinsverlust, Gleichgewichtsstörungen, Dysgeusie	Konvulsion, Klonus, Gehirnodeme
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen, Strukturveränderung der Hornhaut (einschließlich Ablagerungen auf der Hornhaut und Hornhauttrübungen)	Sehstörung, Halos, Photopsie, Glaukome, Konjunktivitis, Augentrockenheit, Keratopathie	Katarakt, Akkomodationsstörungen
Herzerkrankungen	Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG (*) (**)		Herzinsuffizienz, akutes Herzversagen, Frequenz- und Rhythmusstörungen, Reizleitungsstörungen, ventrikuläre Arrhythmien und Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Hypertensive Krisen, ischämische zerebrovaskuläre Störungen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Epistaxis, Hämoptyse, Pneumonitis	Respiratorisches Versagen, Aspirationspneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie	Colitis, Mundtrockenheit, Stomatitis, Dysphagie, Obstipation, Gastritis, gastrointestinale Hämorrhagie	Pankreatitis, Peritonitis, Ileus, intestinale Perforation, fäkale Inkontinenz
Leber- und Gallenerkrankungen		Cholelithiasis	

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Reaktion aufgrund von Lichtempfindlichkeit, Ausschlag und andere Hautreaktionen (darunter Akne, trockene Haut, Dermatitis, Pruritus), Nagelerkrankungen	Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom, Alopezie	Bullöse Dermatitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie, Nephrolithiasis	Dysurie, Hämaturie, Nierenversagen, Pollakisurie, Harndrang	Chromaturie, Anurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Erschöpfung, Schmerzen, Ödeme	Pyrexie	beeinträchtigte Wundheilung
Untersuchungen	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  $\geq 500$  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).

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

#### Überdosierung (Abschnitt 4.9 der SmPC)

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.



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 SmPC).

#### Dauer der Haltbarkeit (Abschnitt 6.3 der SmPC)

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 4 Jahre.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (Abschnitt 6.4 der SmPC)

Nicht über 30 °C lagern.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung (Abschnitt 6.6 der SmPC)

Es existieren keine besonderen Anforderungen.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Mitgliedsstaaten haben sicherzustellen, dass alle unten beschriebenen Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels umgesetzt werden [2]:

Bevor das Arzneimittel in einem Mitgliedsland in den Verkehr gebracht wird, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Zustimmung der zuständigen Behörden in den Mitgliedsstaaten zu den Inhalten und dem Format der Schulungsmaterialien einholen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass zum Zeitpunkt der Markteinführung und danach allen Ärzten, die erwartungsgemäß Vandetanib anwenden und/oder verschreiben, Schulungsmaterial zur Verfügung gestellt wird.

Das Schulungsmaterial soll folgendes enthalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) [1] und Packungsbeilage
- Schulungsmaterial für Ärzte [3]
- Patientenpass (Wortlaut wie mit dem CHMP vereinbart)[4]

Das Schulungsmaterial für Ärzte soll folgende Kernbotschaften enthalten:

- Vandetanib verlängert das QTc-Intervall und kann Torsade de pointes und plötzlichen Herztod auslösen
- Vandetanib darf nicht bei Patienten angewendet werden:
  - deren QTc-Intervall im EKG größer als 480 ms ist
  - die ein kongenitales Long-QTc-Syndrom haben
  - die Torsade de pointes in der Vergangenheit hatten, sofern nicht alle Risikofaktoren, die zu den Torsade de pointes beigetragen haben, korrigiert wurden
- Die Notwendigkeit von EKG, Messungen des Kalium-, Kalzium- und Magnesiumspiegels sowie des thyroid-stimulierenden Hormons (TSH) sowie die Häufigkeit und Anlässe zu denen diese vorgenommen werden sollen.
- Patienten, deren korrigiertes QTc-Intervall im EKG sich einmalig auf mindestens 500 ms erhöht, sollten Vandetanib absetzen. Die Gabe kann mit reduzierter Dosierung wieder aufgenommen werden, nachdem das QTc-Intervall im EKG nachweislich wieder den gleichen Status wie vor der Behandlung erreicht hat und der Elektrolythaushalt ausgeglichen worden ist.
- 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.
- Dass Vandetanib ein posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) auslösen könnte, welches auch als reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS) bekannt ist
- PRES sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Verwirrtheit oder eine Veränderung der mentalen

Funktion auftreten. Ein MRT des Gehirns sollte bei jedem Patienten mit Krampfanfällen, Konfusion oder veränderter mentaler Funktion durchgeführt werden.

- Den Beratungsbedarf für Patienten über die Risiken der QTc-Intervall-Verlängerung und PRES sowie die zu beachtenden Symptome und Anzeichen und die entsprechenden Maßnahmen
- Die Bedeutung und Benutzung des Patientenpasses

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.3 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.*

Für die üblichen Maßnahmen zur Risikominderung sind die Vorteile und Risiken, die mit der Anwendung von Vandetanib einhergehen, in der Fachinformation [1] beschrieben.

Folgende Maßnahmen werden zur Risikominderung ergriffen [5]:

- In der Fachinformation werden die Vorteile und Risiken der Anwendung von Vandetanib dargestellt. Sie bietet für Vandetanib klinisch relevante Informationen über Indikation, Wirkung, Dosierung und im Zusammenhang stehende Unerwünschte Ereignisse. Sie gibt zudem Anweisungen für den fachgerechten Einsatz von Vandetanib durch die Beschreibung der Patientenüberwachung während der Behandlung, Kontraindikationen, Warnhinweise und Sicherheitsmaßnahmen sowie Dosisbeschränkungen für bestimmte Populationen und Wechselwirkungen, um das Risiko für das Auftreten von Unerwünschten Ereignissen zu verringern.
- In Übereinkunft mit den lokalen Behörden wird für Patienten eine Packungsbeilage mit Informationen für den Anwender beigelegt.
- Alle Ärzte, die Vandetanib verordnen, müssen mit der Ärztinformation und den Behandlungsrichtlinien vertraut sein. Ein verordnender Arzt ist verpflichtet, die Risiken einer Therapie mit Vandetanib mit dem Patienten zu diskutieren. Der Patient erhält bei jeder Verordnung den Patientenpass.

- AstraZeneca empfiehlt Ärzten und Patienten, zusätzliches Schulungsmaterial zu PRES und QTc-Verlängerung/Torsades de pointes zu Rate zu ziehen.
- AstraZeneca informiert Patienten, Ärzte und Pflegekräfte sowie Außendienstmitarbeiter über bestehende und neue Anweisungen, um sicherzustellen, dass das Produkt gemäß den Angaben der Fachinformation verschrieben wird. Zusätzlich zu den Instruktionen, die die Fachinformation den Ärzten und Pflegekräften für die richtige Anwendung von Vandetanib bietet, beabsichtigt AstraZeneca fortlaufend umfassend und zeitnah über Neuigkeiten, auch bezüglich bestehender und neuer Angaben in der Fachinformation, zu informieren.
- Die Außendienstmitarbeiter von AstraZeneca sind hinsichtlich Kenntnis und inhaltlichem Verständnis der Angaben aus der Fachinformation auf einem hohen Ausbildungsstand. AstraZeneca verpflichtet sich, die fortlaufende Weiterbildung seiner Außendienstmitarbeiter zu gewährleisten, um sicherzustellen, dass diese den bestimmungsgemäßen Einsatz von Vandetanib verstehen und entsprechend weitervermitteln können.

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung [6]

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	<b>Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine und ergänzende)</b>	<b>Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken (Routine und ergänzende)</b>
Verminderter Appetit Zerebrovaskuläre Ereignisse Cholelithiasis	Für alle Risiken aus dieser Gruppe: Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	Im Abschnitt 4.8 der SmPC wird darauf hingewiesen, dass eine Verminderung des Appetits sehr häufig und zerebrovaskuläre Ereignisse sowie Cholelithiasis häufig auftreten.
Diarrhö	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	Im Abschnitt 4.4 der SmPC wird angegeben, dass Diarrhö sowohl ein Symptom der Grunderkrankung als auch eine Nebenwirkung von Vandetanib ist. Es werden Hinweise auf zusätzliches EKG-Monitoring des QTc-Intervalls, der Elektrolyte und der darüber hinaus erforderlichen Überwachung gegeben, sobald Diarrhö neu auftritt oder sich verschlechtert. Empfehlungen für die Behandlung von Diarrhö und Maßnahmen im Falle von schwerer Diarrhö (CTCAE Grad 3-4) werden ebenfalls gegeben. Im Abschnitt 4.8 der SmPC wird darauf hingewiesen, dass Diarrhö sehr häufig auftritt.
Dysphagie	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	Im Abschnitt 4.8 der SmPC wird angegeben, dass Dysphagie häufig auftritt.
Herzinsuffizienz	Zusätzlich zu routinemäßigen Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung werden die Ärzte kontaktiert und ein verstärktes <i>Follow-up</i> mit zielgerichteten <i>Follow-up</i> Fragebögen für Ärzte eingerichtet	Im Abschnitt 4.4 der SmPC wird angegeben, dass bei Patienten unter Behandlung mit Vandetanib Herzinsuffizienz beobachtet worden ist. Eine vorübergehende oder permanente Unterbrechung der Behandlung kann bei Patienten mit Herzinsuffizienz notwendig sein. Es ist möglich, dass die Herzinsuffizienz bei Absetzen der Behandlung nicht reversibel ist; einige Fälle waren tödlich.  Im Abschnitt 4.8 der SmPC wird darauf hingewiesen, dass Herzinsuffizienz gelegentlich auftritt.
Hypertonie	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	Im Abschnitt 4.4 der SmPC wird angegeben, dass Hypertonie, einschließlich hypertensiver Krisen, bei Patienten unter Behandlung mit Vandetanib beobachtet worden sind. Es werden Informationen gegeben zur Überwachung und Kontrolle der

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	<b>Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine und ergänzende)</b>	<b>Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken (Routine und ergänzende)</b>
		Hypertonie sowie zu Maßnahmen, die bei hohem Blutdruck ergriffen werden sollten, der nicht mit medizinischen Interventionen kontrolliert werden kann. Im Abschnitt 4.8 der SmPC wird darauf hingewiesen, dass Hypertonie sehr häufig auftritt.
Hypokalzämie	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	Im Abschnitt 4.4 der SmPC wird angegeben, dass der Kalziumspiegel im Serum im Normbereich gehalten werden sollte, um das Risiko einer QTc-Verlängerung im EKG zu verringern. Im Abschnitt 4.8 der SmPC wird darauf hingewiesen, dass Hypokalzämie sehr häufig auftritt.
Infektionen	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	Im Abschnitt 4.8 der SmPC werden folgende Infektionen aufgeführt: Sehr häufig: Nasopharyngitis, Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege und Harnwegsinfektionen. Häufig: Pneumonie, Sepsis, Influenza, Cystitis, Sinusitis, Laryngitis, Follikulitis, Furunkel, Pilzinfektionen, Pyelonephritis. Gelegentlich: Appendizitis, Staphylokokken-Infektion, Divertikulitis, Zellulitis, Abszess der Abdominalwand.
Interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis	Zusätzlich zu routinemäßigen Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung werden die Ärzte kontaktiert und ein verstärktes <i>Follow-up</i> mit zielgerichteten <i>Follow-up</i> Fragebögen eingerichtet	Im Abschnitt 4.8 der SmPC wird angegeben, dass Interstitielle Lungenerkrankung bei Patienten beobachtet wurde, die mit Vandetanib Monotherapie behandelt wurden. Es wird angenommen, dass diese unerwünschte Reaktion bei Patienten, die mit Vandetanib gegen MTC behandelt werden, gelegentlich auftritt. Es wird darauf hingewiesen, dass Pneumonitis häufig auftritt.
Intestinale Perforation und/oder Obstruktion	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	Im Abschnitt 4.8 der SmPC wird angegeben, dass eine intestinale Perforation und Ileus gelegentlich ist.
Pankreatitis	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	Im Abschnitt 4.8 der SmPC wird angegeben, dass Pankreatitis gelegentlich auftritt.
Phototoxizität	Zusätzlich zu routinemäßigen	Im Abschnitt 4.4 der SmPC werden

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	<b>Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine und ergänzende)</b>	<b>Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken (Routine und ergänzende)</b>
	Pharmakovigilanz-maßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung werden die Ärzte kontaktiert und ein verstärktes <i>Follow-up</i> mit zielgerichteten <i>Follow-up</i> Fragebögen eingerichtet	Informationen gegeben, welche Vorsichtsmaßnahmen bei Sonnenexposition zu ergreifen sind. Im Abschnitt 4.8 der SmPC wird angegeben, dass Reaktionen aufgrund von Lichtempfindlichkeit sehr häufig auftreten.
Pneumonie	Routinemäßige Pharmakovigilanz-maßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	Im Abschnitt 4.8 der SmPC wird angegeben, dass Pneumonie häufig auftritt.
Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	Zusätzlich zu routinemäßigen Pharmakovigilanz-maßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung werden die Ärzte kontaktiert und ein verstärktes <i>Follow-up</i> mit zielgerichteten <i>Follow-up</i> Fragebögen eingerichtet. Einsatz von Schulungsmaterial für Ärzte und Patienten sowie Durchführung von jährlichen Befragungen bei Verschreibern von Vandetanib, um die Wirksamkeit des Schulungsmaterials zu beurteilen.	Abschnitt 4.4 der SmPC enthält folgende Informationen: PRES ist ein Syndrom, das durch ein subcorticales vasogenes Ödem hervorgerufen wird und durch ein MRT des Gehirns diagnostiziert werden kann. Es wurde selten bei einer Behandlung mit Vandetanib in Kombination mit Chemotherapie beobachtet. PRES trat auch bei Patienten auf, die ausschließlich mit Vandetanib Monotherapie behandelt wurden. 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 allen Patienten durchgeführt werden, die Krampfanfälle, Verwirrtheit oder eine veränderte mentale Funktion zeigen. Abschnitt 4.8 der SmPC weist darauf hin, dass PRES bei Patienten aufgetreten ist, die mit Vandetanib Monotherapie behandelt worden sind. Es ist zu erwarten, dass diese Nebenwirkung bei Patienten, die Vandetanib gegen MTC erhalten, gelegentlich auftritt. Zur Verringerung des Risikos werden Maßnahmen (Schulungsmaterial) zur Steigerung der Aufmerksamkeit der Verordner bezüglich PRES und der Notwendigkeit eines MRTs bei Symptomen, die auf PRES hindeuten, ergriffen. Damit Patienten die Symptome von PRES erkennen können, werden Patientenpässe ausgegeben. Alle

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	<b>Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine und ergänzende)</b>	<b>Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken (Routine und ergänzende)</b>
		potentiellen Verordner erhalten vor und nach der Markteinführung ausreichend Patientenpässe, um diese bei jeder Verordnung an ihre Patienten auszugeben.
QT-Verlängerung / Torsade de pointes	Zusätzlich zu routinemäßigen Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung werden die Ärzte kontaktiert und ein verstärktes <i>Follow-up</i> mit zielgerichteten <i>Follow-up</i> Fragebögen eingerichtet. Außerdem Einsatz von Schulungsmaterial für Ärzte und Patienten sowie die Durchführung von jährlichen Befragungen bei Verschreibern von Vandetanib, um die Wirksamkeit des Schulungsmaterials zu beurteilen.	<p>Im Abschnitt 4.4 der SmPC wird angegeben: Vandetanib in einer Dosierung von 300 mg verursacht eine beträchtliche und Dosis-abhängige Verlängerung des QTc-Intervalls (Mittelwert 28 msek, Median 35 msek). Torsade de pointes und ventrikuläre Tachykardie wurden gelegentlich berichtet für Patienten, die täglich 300 mg Vandetanib erhielten. Das Risiko für Torsades kann bei Patienten mit einem Ungleichgewicht der Elektrolyte erhöht sein.</p> <p>Es werden weitere Details zum Auftreten und den Eigenschaften der beobachteten QTc-Verlängerung unter Vandetanib genannt und Vorsichtsmaßnahmen für den Gebrauch von Vandetanib aufgeführt.</p> <p>Im Abschnitt 4.5 der SmPC ist angegeben: Es ist nachgewiesen worden, dass Vandetanib das QTc-Intervall im EKG verlängert. Gelegentlich wurde von Torsade de pointes berichtet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von Vandetanib mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen ebenfalls das QTc-Intervall verlängern und/oder Torsade de pointes hervorrufen, kontraindiziert oder – in Abhängigkeit von möglichen alternativen Therapien - nicht zu empfehlen.</p> <p>In Abschnitt 4.8 der SmPC wird angegeben: Die Verlängerung des QTc-Intervalls tritt sehr häufig auf. Zur Verringerung des Risikos werden Maßnahmen (Schulungsmaterial) zur Steigerung der Aufmerksamkeit der Verordner bezüglich der Verlängerung des QTc-Intervalls und von Torsade de pointes ergriffen. Damit Patienten die Symptome einer Verlängerung des QTc-Intervalls und von Torsade de pointes erkennen können, werden Patientenpässe ausgegeben. Alle</p>



<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	<b>Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine und ergänzende)</b>	<b>Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken (Routine und ergänzende)</b>
		potentiellen Verordner erhalten vor und nach der Markteinführung ausreichend Patientenpässe, um diese bei jeder Verordnung an ihre Patienten auszugeben.
Nierentoxizität	Zusätzlich zu routinemäßigen Pharmakovigilanz-maßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung werden die Ärzte kontaktiert und ein verstärktes <i>Follow-up</i> mit zielgerichteten <i>Follow-up</i> Fragebögen eingerichtet.	Im Abschnitt 4.8 der SmPC wird angegeben, dass Proteinurie und Nephrolithiasis sehr häufig auftreten; Dysurie, Hämaturie, Niereninsuffizienz, Pollakisurie und Harndrang sind häufig; Chromaturie und Anurie treten gelegentlich auf.
Toxische epidermale Nekrolyse, toxischer Hautausschlag, exfoliative Dermatitis und andere Hautreaktionen	Zusätzlich zu routinemäßigen Pharmakovigilanz-maßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung werden die Ärzte kontaktiert und ein verstärktes <i>Follow-up</i> mit zielgerichteten <i>Follow-up</i> Fragebögen eingerichtet.	Abschnitt 4.4 der SmPC gibt Informationen über die Behandlung von leichten, mittleren und schweren Hautreaktionen und Maßnahmen, die bei Sonnenexposition angewandt werden sollten. Im Abschnitt 4.8 wird die Häufigkeit wie folgt angegeben: Sehr häufig: Photosensitivität, Ausschlag und andere Hautreaktionen (einschließlich Akne, trockene Haut, Dermatitis, Pruritus), Störungen der Nägel Häufig: Palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom und Alopezie Gelegentlich: Blasendermatitis
Gewichtsverlust	Routinemäßige Pharmakovigilanz-maßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	Im Abschnitt 4.8 der SmPC wird angegeben, dass Gewichtsverlust häufig auftritt.

<b>Wichtige potentielle Risiken</b>	<b>Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine und ergänzende)</b>	<b>Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken (Routine und ergänzende)</b>
Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung</p> <p>Weitere Studien zur Untersuchung möglicher Wechselwirkungen mit Vandetanib sind geplant für:</p> <p><b>Vandetanib mit Digoxin</b></p> <p><b>Vandetanib mit Metformin</b></p> <p><b>Vandetanib mit Omeprazol (Protonenpumpeninhibitor) oder Ranitidin (Histamin-Antagonist)</b></p> <p><b>Vandetanib mit Midazolam</b></p>	<p>Abschnitt 4.4 der SmPC gibt an: Die Anwendung von Vandetanib zusammen mit Substanzen, die für eine Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG bekannt sind, ist kontraindiziert oder nicht zu empfehlen.</p> <p>Der gleichzeitige Einsatz von Vandetanib und Ondansetron ist nicht zu empfehlen.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Vandetanib mit starken CYP3A4-<i>Inducern</i> (wie Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenobarbital) sollte vermieden werden.</p> <p>Abschnitt 4.5 der SmPC adressiert pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen und betont im Besonderen:</p> <p>Wenn es keine geeignete alternative Behandlung gibt, können nicht empfohlene Kombinationen von Präparaten mit Vandetanib eingesetzt werden, wenn eine zusätzliche Überwachung des QTc-Intervalls per EKG erfolgt, die Elektrolyte kontrolliert werden und weitere Maßnahmen ergriffen werden, sobald Diarrhö einsetzt oder sich verschlechtert.</p>
Leberinsuffizienz	Zusätzlich zu routinemäßigen Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung werden die Ärzte kontaktiert und ein verstärktes Follow-up mit zielgerichteten <i>Follow-up</i> Fragebögen durchgeführt	Keine speziellen Maßnahmen zur Verringerung des Risikos bekannt.
Reproduktionstoxizität	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung; <i>Follow-up</i> für alle Schwangerschaften, die unter Behandlung mit Vandetanib berichtet werden	Informationen zu Frauen im gebärfähigen Alter, Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität sind in der SmPC im Abschnitt 4.6 enthalten.

<b>Wichtige noch ausstehende Informationen</b>	<b>Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine und ergänzende)</b>	<b>Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken (Routine und ergänzende)</b>
Langzeitanwendung	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	Keine speziellen Maßnahmen zur Verringerung des Risikos bekannt.
Anwendung während der Schwangerschaft	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	Im Abschnitt 4.2 der SmPC wird angegeben: Wenn Vandetanib während der Schwangerschaft angewendet wird oder eine Patientin unter Vandetanib schwanger wird, sollte sie über die Möglichkeit von fetalen Abnormitäten oder ein vorzeitiges Ende der Schwangerschaft informiert werden. Die Behandlung von schwangeren Frauen sollte nur dann fortgesetzt werden, wenn die Vorteile für die Mutter das Risiko für den Fötus überwiegen. Es gibt keine Daten über den Einsatz von Vandetanib bei stillenden Frauen. Vandetanib und/oder seine Metaboliten treten bei Ratten in die Milch über und konnten im Plasma der Welpen nach Verabreichung an stillende Ratten nachgewiesen werden. Stillen während der Behandlung mit Vandetanib ist kontraindiziert.
Anwendung bei älteren Patienten	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	Im Abschnitt 4.2 der SmPC ist angegeben, dass keine Anpassung der Startdosis bei älteren Patienten erforderlich ist. Es liegen nur begrenzt Daten über den Einsatz von Vandetanib bei Patienten mit MTC über 75 Jahren vor.
Anwendung in nicht-kaucasischen Patientenpopulationen	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	Keine speziellen Maßnahmen zur Verringerung des Risikos bekannt.
Anwendung bei Patienten mit Herzschäden	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	Keine speziellen Maßnahmen zur Verringerung des Risikos bekannt.
Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	Im Abschnitt 4.2 der SmPC ist angegeben, dass Vandetanib für den Einsatz bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht zu empfehlen ist (Serum-Bilirubin mehr als das 1,5fache des oberen Normwertes), da nur eingeschränkte Daten über Patienten mit Leberfunktionsstörungen verfügbar sind und Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen sind.

<b>Wichtige noch ausstehende Informationen</b>	<b>Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine und ergänzende)</b>	<b>Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken (Routine und ergänzende)</b>
		Pharmakokinetische Daten von Freiwilligen deuten darauf hin, dass keine Änderung der Startdosis für Patienten mit leichter, mittlerer oder schwerer Leberfunktionsstörung erforderlich ist.
Anwendung bei Patienten mit mittleren bis schweren Nierenfunktionsstörungen	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung	Im Abschnitt 4.2 der SmPC ist angegeben, dass keine Änderung der Startdosis für Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung erforderlich ist. Es liegen nur eingeschränkte Daten über den Einsatz von 300 mg bei Patienten mit mittlerer Nierenfunktionsstörung vor: die Dosis musste bei 5 von 6 Patienten auf 200 mg gesenkt werden. Die Startdosis könnte bei Patienten mit mittlerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance $\geq 30$ und $< 50$ ml/min) auf 200 mg gesenkt werden; Sicherheit und Wirksamkeit sind für 200 mg jedoch nicht nachgewiesen. Vandetanib ist für den Einsatz bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen nicht zu empfehlen (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min), da nur eingeschränkte Daten über Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen verfügbar sind und Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen sind.
Anwendung im pädiatrischen Bereich	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen, Signalidentifikation und Begutachtung  Zwei pädiatrische Studien (IRUZACT0004 und IRUZACT0098) werden gerade durchgeführt.	Sicherheit und Wirksamkeit für Kinder sind nicht nachgewiesen. Deshalb ist Vandetanib für den Einsatz bei pädiatrischen Patienten nicht indiziert.

Die routinemäßigen Pharmakovigilanz-Maßnahmen für Vandetanib umfassen:

- Bewertung durch einen global für die Sicherheit zuständigen Arzt (*Global Safety Physician*), der die Aufgabe hat, eine umgehende Identifizierung, Begutachtung und Nachverfolgung von möglichen Schlüsselfällen für Vandetanib sicherzustellen (z. B. Berichte über unerwartete, schwerwiegende unerwünschte Reaktionen [*Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions*; SUSAR])
- Routinemäßiger Signal-Management Prozess

- Regelmäßige Meetings zur Sicherheitsüberwachung von Vandetanib
- Meetings zur Beurteilung des Sicherheitsüberwachungsprozesses
- *Periodic Safety Update Reports* (PSURs)

Zusätzlich wird zum Zeitpunkt der Markteinführung und danach allen Ärzten, die erwartungsgemäß Vandetanib anwenden und/oder verschreiben, Schulungsmaterial zur Verfügung gestellt [3] (siehe Abschnitt 3.4.2).

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

#### **3.4.4 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.*

Die Zulassung von Vandetanib erfolgte unter „Besonderen Bedingungen“ gemäß Artikel 14 (7) der Verordnung (EC) Nr. 726/2004 [7]. Infolge dessen wurden AstraZeneca (als Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen) durch die EMA folgende Maßnahmen auferlegt [6], die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation und dem RMP spezifizierten Anforderungen hinausgehen [1, 5]:

Tabelle 3-22: Auflagen für das Inverkehrbringen von Vandetanib aufgrund der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ gemäß Artikel 14(7) der Verordnung (EC) Nr. 726/2004

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
<p>Eine offene Studie, die auf einem mit der EMA abgestimmten und genehmigten Protokoll basiert, in der RET-negative und RET-positive Patienten verglichen werden, die ein sporadisches medulläres Schilddrüsenkarzinom haben und mit Vandetanib behandelt werden. Es ist geplant, dass die Studie ungefähr 60% der Patienten umfassen wird, 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</p>	Dezember 2015

oder aufgrund einer Kontraindikation kein Vandetanib erhalten, eingeschlossen und nachverfolgt werden.

Ausschlusskriterien: Begrenzt auf Kontraindikationen, die im Abschnitt 4.3 der SmPC aufgelistet sind.

Daten, die mit der Studie erhoben werden sollen:

- Vorgeschichte und körperliche Untersuchung
- RET-Mutationsstatus
- Patienten, bei denen für die Aufnahme keine Gewebebiopsie zwecks Feststellung des RET-Status nötig ist

RET-Mutationsstatus:

Für die Aufnahme der Patienten ist eine frische Gewebebiopsie zwecks Feststellung des RET-Status nicht erforderlich. Der Prüfer sollte jedoch dringend aufgefordert werden, eine zeitnahe 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 worden sind. 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.

Der RET-Mutationsstatus sollte gemäß einer vordefinierten Mutationsanalyse bewertet werden, wobei Test-Typ und zu analysierende Exons im Protokoll vordefiniert werden.

- Sicherheitsbewertungen bei jedem Besuch, einschließlich Informationen über QT-Verlängerung
- 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

<p>und Vandetanib über 14 Monate erhielten. Die Gesamtdauer der Studie wird voraussichtlich 38 Monate betragen.</p> <p>Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> <li>• Objektive Ansprechrate, Progressionsstatus und DCR in der Gesamtpopulation, RET-mutations-negative und RET-mutations-positive Patienten</li> <li>• Sicherheitsanalysen in der Gesamtpopulation, für RET-mutations-negative und RET-mutations-positive Patienten</li> </ul>	
---	--

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 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) [6], dem *EU Risk Management Plan* (RMP) [5], der Fachinformation zu Vandetanib [1] und Anhang IV zum EPAR [2].

Zitierte EU-Verordnungen und Direktiven wurden vom EUR-Lex Server (<http://eur-lex.europa.eu/>) bezogen.

### 3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

- [1] 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).

- [2] Assessment Report Caprelsa - Anhang IV: Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umgesetzt werden müssen [Online-Datenquelle]. European Medicines Agency. 2012. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Conditions\\_imposed\\_on\\_member\\_states\\_for\\_safe\\_and\\_effective\\_use/human/002315/WC500123604.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/002315/WC500123604.pdf).
- [3] AstraZeneca GmbH. Wichtige Informationen für medizinische Fachkräfte über die ernstesten Risiken im Zusammenhang mit CAPRELSA®-Tabletten. 2011.
- [4] AstraZeneca GmbH. Patientenpass: CAPRELSA® (Vandetanib). 2011.
- [5] AstraZeneca Pharmaceuticals LP. European Union Risk Management Plan for Caprelsa (Vandetanib). 7. Auflage 2011.
- [6] 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).
- [7] VERORDNUNG (EG) Nr. 726/2004 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur, 2004.