

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vandetanib (Caprelsa®)

Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Modul 1

**Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier**

Stand: 30.09.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATA	American Thyroid Association
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTN	Calcitonin
CYP3A4	Cytochrom P450, Isoform 3A4
EG	Europäische Gemeinschaft
EU-RMP	EU-Risk-Management-Plan
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology (Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
i.v.	intravenös
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (medullary thyroid carcinoma)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PASS	Post-Authorization Safety Study (Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen (nach Zulassung))
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PIP	Paediatric Investigation Plan
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
QTc-Intervall	Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T- Welle im elektrischen Zyklus der Herzwellen, korrigiert gegen die Herzrate
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RET	REarranged during Transfection
RMP	Risk Management Plan
RPLS	Reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
VerfO	Verfahrensordnung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Anschrift:	Potsdamer Straße 8 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Genzyme Europe B.V.
Anschrift:	Paasheuvelweg 25 1105 BP Amsterdam Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Vandetanib
Handelsname:	Caprelsa®
ATC-Code:	L01XE12
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	33619
Pharmazentralnummer (PZN)	09279707 09279713
ICD-10-GM-Code	C73
Alpha-ID	I20615

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Caprelsa[®] ist indiziert für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.</p> <p>Caprelsa[®] ist angezeigt für Erwachsene [...]^b.</p> <p>Bei Patienten, deren <i>Rearranged during Transfection</i>-(RET-)Mutationsstatus nicht bekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden (siehe wichtige Informationen in den Abschnitten 4.4 und 5.1)^c.</p>	nein	17.02.2012	A

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Auslassung der Fachinformation von Vandetanib und bedeutet „sowie Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter“. Am 16.12.2016 entschied die EMA über eine größere Änderung des bisherigen Anwendungsgebietes aufgrund des obligatorischen <i>Paediatric Investigation Plan</i> (PIP) gemäß Verordnung (EG) Nr. 1901/2006. Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die Population der Erwachsenen.</p> <p>c: Der Wortlaut der Abschnitte 4.4 und 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnitts nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation zu Caprelsa[®] zu entnehmen.</p>			

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Caprelsa[®] ist indiziert für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.</p> <p>Caprelsa ist angezeigt für [...] ^a sowie Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter.</p> <p>Bei Patienten, deren <i>Rearranged during Transfection</i>- (RET-) Mutationsstatus nicht bekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden (siehe wichtige Informationen in den Abschnitten 4.4 und 5.1) ^b.</p>	16.12.2016
<p>a: Auslassung der Fachinformation von Vandetanib und bedeutet „Erwachsene“. Am 16.12.2016 entschied die EMA über eine größere Änderung des bisherigen Anwendungsgebietes aufgrund des obligatorischen <i>Paediatric Investigation Plan</i> (PIP) gemäß Verordnung (EG) Nr. 1901/2006.</p> <p>b: Der Wortlaut der Abschnitte 4.4 und 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnitts nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation zu Caprelsa[®] zu entnehmen.</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Aggressives und symptomatisches, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom	Cabozantinib ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.</p> <p>c: Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie fand nicht statt. Entsprechend der Kriterien nach § 6 Abs. 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung ergibt sich Cabozantinib als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>		

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) fand nicht statt. Die zVT wird von Sanofi anhand der Kriterien nach § 6 Abs. 3 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) hergeleitet. Danach sind bei der Bestimmung der zVT 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 gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse 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.

Kriterium 1: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Vandetanib war die erste und bis 2014 die einzige zugelassene, spezifische medikamentöse Therapieoption zur Behandlung eines aggressiven und symptomatischen MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Aktuell sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Vandetanib und Cabozantinib zugelassen. Selpercatinib ist ebenfalls zur Behandlung des MTC zugelassen. Jedoch wird es erst nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib eingesetzt und somit kommt Selpercatinib nicht als zVT in Frage.

Vandetanib ist zugelassen zur Behandlung des aggressiven und symptomatischen MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Die Kriterien aggressiv und symptomatisch wurden 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.

Cabozantinib (Handelsname COMETRIQ[®]) ist indiziert für die Behandlung des MTC bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Das Anwendungsgebiet von Cabozantinib umfasst damit die hier relevanten erwachsenen Patienten im Anwendungsgebiet von Vandetanib vollständig.

Es ist anzumerken, dass in den aktuellen Leitlinien keine differenzierte Therapieempfehlung in Abhängigkeit der Kriterien „aggressiv“ und „symptomatisch“ erfolgt (siehe Kriterium 4). Vielmehr werden beide Wirkstoffe gleichwertig empfohlen. Somit kann davon ausgegangen werden, dass auch im klinischen Alltag, die individuelle Entscheidung des Arztes vorausgesetzt, Vandetanib und Cabozantinib grundsätzlich im selben Patientenkollektiv eingesetzt werden. Cabozantinib kommt damit als zVT im Anwendungsgebiet von Vandetanib in Frage.

Selpercatinib ist unter anderem zugelassen für Erwachsene und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen. Da Selpercatinib erst nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib eingesetzt wird, kommt Selpercatinib nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Nachrangig zu den genannten Multityrosinkinase-Inhibitoren (MKI) empfehlen die aktuellen Leitlinien zytotoxische Chemotherapien, z.B. Doxorubicin, Doxorubicin/Cisplatin oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dacarbazin-haltige Regime (Doxorubicin/Streptozocin im Wechsel mit 5-Fluorouracil [5-FU]/Dacarbazin oder 5-FU/Dacarbazin im Wechsel mit 5-FU/Streptocozin oder eine Therapie mit dem Radionuklid Natriumiodid (^{131}I)). Weder die aufgeführten Chemotherapien noch ^{131}I besitzen eine Zulassung zur Behandlung des MTC.

Zusammenfassend kommen gemäß Kriterium 1 Vandetanib selbst und Cabozantinib als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage.

Kriterium 2: Nicht-medikamentöse Behandlungen

Beim lokalen oder lokoregionalen MTC erfolgt grundsätzlich als erste therapeutische Maßnahme eine totale Thyreoidektomie mit zentraler sowie ggf. lateraler Lymphknotendisektion mit kurativer Zielsetzung. Eine Heilung ist beim Nachweis von mehr als 10 metastatisch befallenen zervikalen Lymphknoten oder bei Calcitonin-Werten über 1000 pg/ml nicht mehr zu erwarten.

Für die Patienten im Anwendungsgebiet von Vandetanib, d.h. mit *nicht resektabler*, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, kommt eine Operation mit kurativer Intention dagegen nicht mehr in Frage.

Zusammenfassend kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet keine nicht-medikamentöse Behandlungsoption als zVT in Frage.

Kriterium 3: G-BA Beschlüsse

Im Anwendungsgebiet MTC bei Erwachsenen mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung liegen die folgenden gültigen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V des G-BA vor:

- Vandetanib; Beschluss vom 05.09.2013
- Cabozantinib (Orphan-Drug; Handelsname COMETRIQ®); Beschluss vom 22.01.2015

Für Vandetanib wurde vom G-BA ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der damaligen zVT *Best Supportive Care* (BSC) basierend auf den Ergebnissen der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) D4200C00058 (Studie 58) vergeben.

Für Cabozantinib wurde vom G-BA ein geringer Zusatznutzen vergeben. Entsprechend der zum Zeitpunkt der Beschlussfassung gültigen Regelung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Arzneimittel zur Behandlung von *Orphan Drugs* erfolgte keine Bestimmung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens. Die Bewertung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen der RCT XL184-301, die Cabozantinib mit Placebo vergleicht

Zusammenfassend kommen gemäß Kriterium 3 sowohl Vandetanib selbst als auch Cabozantinib als zVT im Anwendungsgebiet in Frage.

Kriterium 4: Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse

Um den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse abzubilden, wurde eine orientierende Leitlinienrecherche durchgeführt. Es wurden die folgenden aktuellen und für Deutschland relevanten Leitlinien identifiziert:

- Europäische Leitlinie der *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (Stand: 2019)
- Amerikanische Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Networks* (NCCN) Version 1.2021 (Stand: 2021)
- Amerikanische Leitlinie der *American Thyroid Association* (ATA) (Stand: 2015)

Die aktuelle NCCN-Leitlinie empfiehlt Vandetanib und Cabozantinib gleichwertig als bevorzugte Therapieregime zur Behandlung sowohl des asymptomatischen als auch des symptomatischen oder progredienten metastasierten MTC.

Die von der aktuellen NCCN-Leitlinie für Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus ebenfalls als „bevorzugte Regime“ empfohlenen Wirkstoffe Selpercatinib und Pralsetinib sind in Deutschland im Anwendungsgebiet von Vandetanib nicht zugelassen und kommen demnach gemäß Kriterium 1 nicht als zVT in Frage. Ebenso kommen, wie unter Kriterium 1 beschrieben, die als „weitere Regime“ empfohlenen Darcabazin-basierten Chemotherapieregime nicht als zVT in Frage.

Auch in der amerikanischen Leitlinie der ATA werden Vandetanib und Cabozantinib als systemische Therapieoptionen für Patienten mit signifikanter Tumorlast und symptomatischem oder progredientem metastasiertem MTC empfohlen. In Übereinstimmung mit den Leitlinien der ESMO und der NCCN ist keine der beiden Optionen gegenüber der anderen zu präferieren.

Zusammenfassend sind Vandetanib und Cabozantinib nach dem allgemein anerkannten Stand medizinischer Erkenntnisse der Therapiestandard im Anwendungsgebiet.

Fazit zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Sowohl Vandetanib als auch Cabozantinib erfüllen die Kriterien 1 bis 4 zur Bestimmung der zVT im hier relevanten Anwendungsgebiet der Behandlung eines aggressiven und symptomatischen MTC bei Erwachsenen mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Somit ergibt sich für Vandetanib im vorliegenden Anwendungsgebiet Cabozantinib als zVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Der medizinische Nutzen von Vandetanib ist mit der Zulassung durch die Europäische Kommission bereits belegt. Im Jahr 2013 wurde für Vandetanib im vorliegenden Anwendungsgebiet „Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung“ vom G-BA ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT *Best Supportive Care* vergeben. Der Beschluss wurde vom G-BA befristet, da die Europäische Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) unter anderem die Vorlage von Daten einer Studie zum RET-Mutationsstatus bei Patienten mit aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC forderte¹.

Inzwischen steht neben Vandetanib mit Cabozantinib eine weitere zielgerichtete Therapieoption für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Im Jahr 2015 wurde vom G-BA für Cabozantinib ein geringer Zusatznutzen vergeben. Cabozantinib hat neben Vandetanib außerdem Eingang in die führenden Leitlinien gefunden und ist in der Versorgung mittlerweile etabliert. Damit stellt Cabozantinib die aktuelle zVT im Anwendungsgebiet dar.

Es konnte keine RCT im Anwendungsgebiet identifiziert werden, die Vandetanib mit der aktuellen zVT Cabozantinib vergleicht.

¹ Der Beschluss zu Vandetanib vom 09.05.2013 (Vorgangsnummer 2013-03-15-D-059) wurde vom G-BA befristet. Auszug aus den Tragenden Gründen: „Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA unter anderem, dass Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten von Studien, u.a. einer Studie zum RET-Mutationsstatus bei Patienten mit sporadischem medullärem Schilddrüsenkarzinom, vorgelegt werden. Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen.“

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Um der Befristungsaufgabe des G-BA zum Beschluss vom 09.05.2013 nachzukommen, werden die Ergebnisse der nichtinterventionellen Studie 104, einer Post-Authorization Safety Study (PASS), mit Vandetanib bei Patienten mit RET-positivem und RET-negativem Mutationsstatus ergänzend im Dossier dargestellt. Wie in Abschnitt 4.4.1 im Modul 4 beschrieben, ist die Aussagekraft der Studie auf Grund verschiedener Faktoren limitiert. Insgesamt gibt die Studie 104 keinen Hinweis auf einen geringeren oder höheren Nutzen von Vandetanib in Abhängigkeit des RET-Mutationsstatus. In der Studie verstarben insgesamt 27 Patienten, 20/64 (31,3 %) Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus und 7/27 (25,9 %) Patienten mit negativem RET-Mutationsstatus. In beiden Gruppen ist jeweils ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 24,6 Monaten zu verzeichnen. Auch hinsichtlich des Tumoransprechens zeigt sich insgesamt kein Hinweis auf eine geringere oder höhere Wirksamkeit von Vandetanib in Abhängigkeit des RET-Mutationsstatus. Die Verträglichkeit von Vandetanib ist ebenfalls zwischen den beiden Gruppen vergleichbar.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der medizinische Nutzen von Vandetanib ist mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission bereits nachgewiesen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse der nicht-interventionellen Studie 104 liefern keinen Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit und Sicherheit von Vandetanib in Abhängigkeit des RET-Mutationsstatus, die Studie 104 ist zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet. Da auch sonst keine geeignete Studie für einen Vergleich von Vandetanib gegenüber der aktuellen zVT Cabozantinib im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert wurde, ist ein Zusatznutzen von Vandetanib gegenüber Cabozantinib nicht belegt.

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

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

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

Als Schilddrüsenkrebs (Schilddrüsenkarzinom; ICD-10: C73.0) werden bösartige Neubildungen der Schilddrüse bezeichnet. Unter dem Begriff Schilddrüsenkrebs werden verschiedene maligne Krankheitsentitäten zusammengefasst. Die in Deutschland mit Abstand größte Gruppe stellen die vom eigentlichen Schilddrüsenepithel, den Thyreozyten, ausgehenden Adenokarzinome (differenzierte Schilddrüsenkarzinome), die wiederum in das sogenannte papilläre (78 % bei Frauen, 68 % bei Männern) und das follikuläre Schilddrüsenkarzinom (11 % bei Frauen, 14 % bei Männern) unterteilt werden. Daneben existieren weitere, weniger häufige Formen wie das anaplastische Schilddrüsenkarzinom und das im Rahmen dieses Dossiers relevante MTC.

MTC ist eine seltene Ausprägung (5 – 10 %) des Schilddrüsenkarzinoms. Innerhalb der medullären Schilddrüsenkarzinome lassen sich die sporadischen (ca. 75 % aller MTC) und die hereditären Formen (ca. 25 % aller MTC) unterscheiden.

Die Prognose bei MTC ist im Allgemeinen günstig, wenn die Erkrankung bereits in einem frühen Stadium behandelt wird. Die frühzeitige chirurgische Entfernung der Schilddrüse ist die Therapie der Wahl und die einzige Chance auf Heilung und Vermeidung einer Metastasierung. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt nach Behandlung durchschnittlich bei 60 – 70 %, bei Patienten mit Fernmetastasen jedoch nur bei etwa 40 – 78 % mit einer medianen Gesamtüberlebensrate von 2 – 3 Jahren. Das MTC kann über längere Zeit symptomlos bleiben, sodass die Diagnosestellung häufig erst bei fortgeschrittener Erkrankung erfolgt. Bei geschätzten 35 – 50 % der Erkrankten erstreckt sich der Tumor bereits bei der Erstdiagnose über den Bereich der Schilddrüse hinaus; 10 – 15 % haben bereits Fernmetastasen.

Ein fortschreitendes MTC breitet sich in der Mehrzahl aller Fälle auf regionale Lymphknoten aus und metastasiert bevorzugt in Leber, Lunge und Knochen. Bei den Patienten tritt in der Folge eine Vielzahl an Symptomen auf, die entweder durch vom Tumor produzierte humorale Faktoren, oder durch die anatomische lokale Situation des Tumors bzw. der Metastase verursacht sind. So verursacht ein sich lokal am Hals ausbreitender Tumor Symptome wie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Heiserkeit und Atemnot oder auch Hautläsionen. Durch Knochenmetastasen können Schmerzen und Instabilitäten der Knochensubstanz bis hin zu Kompressionsfrakturen verursacht werden, die zusammen eine Intensität erreichen können, welche die Behandlung mit Opiaten und/oder Bisphosphonaten erforderlich macht. Durchfall und *Flush*-Syndrom sind häufig auftretende Symptome, die durch humorale Faktoren verursacht werden können. Durch Metastasen können zudem auch Schmerzen und Funktionsstörungen der Leber verursacht werden.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Therapieziele beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC sind die Verlängerung des Überlebens, die Verhinderung einer Progression der Erkrankung und die Kontrolle von Symptomen, die durch die Erkrankung hervorgerufen werden. Die Progression der Erkrankung geht mit zunehmender Morbidität des Patienten einher. Der langfristige Erhalt einer akzeptablen Lebensqualität steht für diese Patienten an erster Stelle. Mit hoher Wahrscheinlichkeit manifestieren sich früher oder später Symptome, wie z. B. Druck auf die Speise- bzw. Luftröhre, was zu Schluckbeschwerden beim Essen, Heiserkeit und zu Atemnot führen kann und spätestens bei Auftreten von Knochenmetastasen entstehen Schmerzen, deren Intensität selbst durch den Einsatz von Opiaten oft nur noch unzureichend begegnet werden kann. Deshalb gibt es in Deutschland einen hohen therapeutischen Bedarf nach einer krankheitsspezifischen medikamentösen Behandlungsoption.

In Deutschland sind Cabozantinib (COMETRIQ[®]) und Vandetanib die einzigen zugelassenen medikamentösen Therapien zur Behandlung des MTC.

Für Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC und nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung stehen seit 2012 Vandetanib und seit 2014 außerdem Cabozantinib als zielgerichtete medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung. Beide Wirkstoffe werden von aktuellen und für Deutschland relevanten Leitlinien gleichwertig empfohlen. Dies zeigt, dass der für das MTC zugelassene Wirkstoff Cabozantinib Vandetanib im Versorgungsalltag nicht ersetzt, sondern sich vielmehr beide Wirkstoffe im Versorgungsalltag gleichwertig etabliert haben.

In der aktuellen Leitlinie der ESMO wird empfohlen, die Entscheidung über die Erstlinientherapie mit Vandetanib oder Cabozantinib abhängig von der Toxizität für die Patienten individuell zu treffen. Eine Auswahl an verschiedenen Therapien ist somit auch bei seltenen Erkrankungen wie dem MTC medizinisch sinnvoll und notwendig.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Aggressives und symptomatisches, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom	95 – 1.135
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Aggressives und symptomatisches, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom	Erwachsene Patienten mit aggressivem und symptomatischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom	Zusatznutzen nicht belegt	95 – 1.135
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Aggressives und symptomatisches, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom	54.609,23 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Aggressives und symptomatisches, nicht resektables, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom	Cabozantinib (COMETRIQ®) Hartkapseln	Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	70.025,64 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Caprelsa® sind in der Fach- und Gebrauchsinformation dargelegt. Die folgenden Angaben geben überwiegend die qualitätsgesicherte Anwendung bei erwachsenen Patienten wieder.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte durch einen Arzt veranlasst und überwacht werden, der mit der Behandlung des MTC und mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs sowie mit der Auswertung von Elektrokardiogrammen (EKG) Erfahrung hat.

Pro Verschreibung ist nur eine Abgabe erlaubt. Für jede weitere Abgabe ist eine neue Verschreibung erforderlich.

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

Patienten, die mit Vandetanib behandelt werden, muss der Patientenpass ausgehändigt werden, und sie müssen über die Risiken von Vandetanib informiert werden (siehe auch Packungsbeilage).

Dosierung bei erwachsenen Patienten mit MTC

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

Dosisanpassungen bei erwachsenen Patienten mit MTC

Das QTc-Intervall sollte vor Behandlungsbeginn sorgfältig ausgewertet werden. Im Falle einer Toxizität des Grades 3 oder höher nach *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) oder einer Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG soll die Gabe von Vandetanib zumindest zeitweilig ausgesetzt werden und in einer reduzierten Dosierung wieder aufgenommen werden, wenn keine Toxizität mehr vorliegt oder sich bis zum CTCAE-Grad 1 verbessert hat (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die tägliche 300-mg-Dosis kann auf

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

200 mg (zwei 100-mg-Tabletten) und danach bei Bedarf auf 100 mg reduziert werden. Der Patient muss entsprechend überwacht werden. Bedingt durch die 19-tägige Halbwertszeit können Nebenwirkungen einschließlich einer Verlängerung des QTc-Intervalls möglicherweise nicht schnell überwunden werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen***Ältere Patienten***

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Es liegen nur begrenzte Daten mit Vandetanib bei Patienten älter als 75 Jahre mit MTC vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion bei erwachsenen Patienten mit MTC

Eine pharmakokinetische Studie mit Probanden mit leichter, mittelschwerer und schwerer Niereninsuffizienz zeigt, dass die Vandetanib-Exposition nach einer Einzeldosis bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≥ 30 bis < 50 ml/min) und schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) bei Behandlungsbeginn bis zu 1,5-, 1,6- bzw. 2-fach erhöht ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

- Klinische Daten lassen vermuten, dass keine Änderung der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich ist. Mit 300 mg liegen für Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz begrenzte Daten vor: bei 5 von 6 Patienten musste die Dosierung auf 200 mg erniedrigt werden.
- Die Anfangsdosis könnte bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz auf 200 mg reduziert werden; Sicherheit und Wirksamkeit mit 200 mg sind allerdings nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
- Vandetanib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz empfohlen, da Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nur begrenzt vorliegen und Sicherheit und Wirksamkeit bisher nicht nachgewiesen wurden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Vandetanib wird nicht für die Anwendung bei erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen mit Leberfunktionsstörungen empfohlen (Serum-Bilirubin höher als das 1,5-Fache des oberen Referenzwerts [*Upper Limit of Reference Range*, ULRR]; dieses Kriterium trifft nicht zu auf Patienten mit Meulengracht-Krankheit und Alaninaminotransferase [ALT], Asparataminotransferase [AST] oder alkalische Phosphatase [AP] höher als das 2,5-Fache des ULRR oder höher als das 5-Fache des ULRR, wenn dies durch den Arzt mit Lebermetastasen in Verbindung gebracht wird), da nur begrenzte Daten von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vorliegen und die Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen wurden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Art der Anwendung**

Für Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken haben, können die Vandetanib-Tabletten in einem halben Glas mit kohlensäurefreiem Wasser dispergiert werden. Es dürfen keine anderen Flüssigkeiten verwendet werden. Die Tablette wird unzerdrückt in das Wasser gegeben und so lange gerührt, bis die Tablette vollständig dispergiert ist (ca. 10 Minuten). Die entstandene Dispersion sollte sofort getrunken werden. Reste im Glas werden ggf. erneut mit einem halben Glas Wasser gemischt und getrunken. Die Flüssigkeit kann auch über Nasen-Magen-Sonden oder Magensonden gegeben werden.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Kongenitales Long-QTc-Syndrom.
- Patienten mit einem QTc-Intervall von über 480 ms.
- Die gleichzeitige Anwendung von Vandetanib und den folgenden Arzneimitteln, die bekanntermaßen ebenfalls das QTc-Intervall verlängern und/oder Torsade de pointes induzieren: Arsenhaltige Arzneimittel, Cisaprid, Erythromycin intravenös (i.v.), Toremfen, Mizolastin, Moxifloxacin, Antiarrhythmika der Klasse IA und III (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Im Hinblick auf die assoziierten Risiken ist es wichtig, die Behandlung mit Vandetanib auf Patienten mit einem wirklichen Bedarf für eine Therapie, d. h. mit einem symptomatisch-aggressiven Verlauf der Erkrankung, zu beschränken. Eine symptomatische Erkrankung oder eine progressive Erkrankung allein ist nicht ausreichend für die Notwendigkeit einer Behandlung mit Vandetanib. Die Änderungsrate in Biomarkerspiegeln wie die des CTN und/oder des 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.

Es bestehen folgende besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:

- QTc-Verlängerung und Torsade de pointes
- Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, PRES (Reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom RPLS)
- *Rearranged during transfection*-(RET)-Status
- Hautreaktionen
- Diarrhö
- Hämorrhagie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Herzinsuffizienz
- Hypertonie
- Aneurysmen und Arteriendissektionen
- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
- Erhöhungen der Alaninaminotransferase
- Interstitielle Lungenerkrankung
- CYP3A4-Induktoren
- CTN unter 500 pg/ml

Patientenpass

Alle Ärzte, die Vandetanib verschreiben, müssen mit der Arzt-Information und den Behandlungsrichtlinien vertraut sein. Der verschreibende Arzt muss die Risiken der Vandetanib-Therapie mit dem Patienten besprechen. Mit jeder Verschreibung wird dem Patienten der Patientenpass ausgehändigt.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

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

Ärzte

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)
- Schulungsmaterial, einschließlich
 - Hinweisen über Risiken, die bei einer Therapie mit Vandetanib auftreten können.
 - QTc-Verlängerung und Torsade de pointes
 - Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Zahn- und Knochenentwicklungsstörungen bei Kindern und Jugendlichen
- Dosierungsfehler bei Kindern und Jugendlichen
 - Dosierungsempfehlung für Ärzte zur Therapie von Kindern und Jugendlichen
- Einnahmeplan/Therapie-Tagebuch für Kinder und Jugendliche bzw. deren Eltern oder Pflegekräfte
- Gebrauchsinformation
- Patientenpass

Patienten/Eltern/Pflegekräfte

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

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