

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vandetanib (Caprelsa®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.09.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: IC ₅₀ -Werte für Vandetanib für verschiedene Rezeptortyrosinkinasen	9
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Vandetanib. Summenformel: $C_{22}H_{24}BrFN_4O_2$; Molekulargewicht: 475,35 g/mol	7
Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Effekte von Vandetanib auf das MTC (in Anlehnung an Wedge et al. 2002 [24] und Morabito et al. 2009 [21])	10
Abbildung 2-3: Metabolismus von Vandetanib.	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT	Serin/Threoninkinase
ALT	Alaninaminotransferase
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
c-Kit	Tyrosinkinase
CTD	Common Technical Document
CYP3A4	Cytochrom P450, Isoform 3A4
EGF	Epidermal Growth Factor (Epidermaler Wachstumsfaktor)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Rezeptor für den epidermalen Wachstumsfaktor)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
FMO	Flavinhaltige Monooxygenase
FMTC	Familial Medullary Thyroid Cancer (Familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom)
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
M918T	Aminosäureaustausch Methionin→Threonin an Position 918
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MEK	Mitogen-aktivierte-Proteinkinase-Kinase
MKI	Multikinase-Inhibitor
MTC	Medullary Thyroid Cancer (medulläres Schilddrüsenkarzinom)
PVC	Polyvinylchlorid
PVDC	Polyvinylidenchlorid
PZN	Pharmazentralnummer
RET	REarranged during Transfection
Ret	<i>RET</i> -Rezeptortyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)

Abkürzung	Bedeutung
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (Rezeptor für den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Vandetanib (ZD6474; Handelsname Caprelsa[®]) ist ein oral anwendbarer, selektiver und hochpotenter Inhibitor mehrerer Rezeptortyrosinkinasen mit antitumoralen, antiproliferativen und antiangiogenetischen Eigenschaften. Vandetanib ist ein Chinazolinamin- und Piperidinderivat. Der systematische (IUPAC) Name lautet N-(4-Bromo-2-fluorphenyl)-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl)-methoxy]-chinazolin-4-amin.

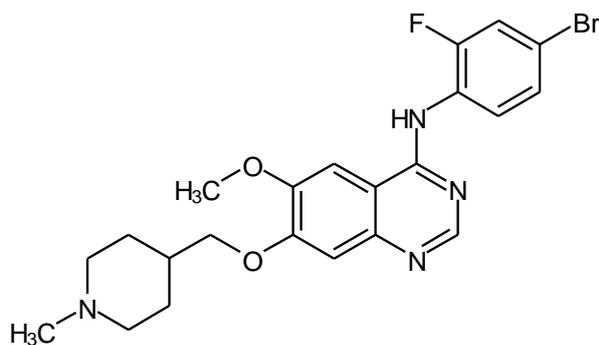


Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Vandetanib.

Summenformel: C₂₂H₂₄BrFN₄O₂; Molekulargewicht: 475,35 g/mol

Anfang der 1990er Jahre konnte gezeigt werden, dass das *REarranged during Transfection*-(*RET*-)Protoonkogen als entscheidender Gradmesser für eine Prädisposition gegenüber den erblichen Erkrankungen multiple endokrine Neoplasie (MEN) 2A, MEN2B und familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom (FMTC) [1-3] herangezogen werden kann, die für das

medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) prädisponieren. Außerdem fand man heraus, dass RET auch in den Tumoren von Patienten mit sporadischem MTC sehr häufig mutiert ist, und dass Patienten mit RET-Mutationen, insbesondere der verbreiteten M918T-Mutation, ein erhöhtes Risiko haben, ein regionales Übergreifen des Krebses auf die Lymphknoten, Fernmetastasen und einen schlechteren Krankheitsverlauf zu erleiden [4]. Die berichtete Inzidenz von RET-Mutationen bei sporadischem MTC liegt bei bis zu 80%; es können jedoch inter-tumorale Heterogenitäten und Unterschiede in den molekularen Charakteristiken zwischen dem Primärtumor und den Metastasen auftreten [4-6]. Als Ursache hierfür wird entweder eine klonale Evolution innerhalb des Karzinoms (MTC stellt einen relativ langsam wachsenden Tumor dar) oder ein polyklonaler Ursprung diskutiert [5, 7]. Neuere Daten deuten an, dass bei Tumoren ohne RET-Mutation der Wildtyp-RET-Signalweg relevant aktiviert ist und dass weitere Signalwege wie der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) ebenfalls eine Rolle bei der Pathogenese des MTC spielen [8-10]. Wie bei allen soliden Tumoren wird ein substanzielles Tumorwachstum erst durch Angiogenese, gesteuert durch den Signalweg des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF), ermöglicht, entsprechend wird übermäßige Expression sowohl von EGFR als auch von vaskulärem endothelialem Wachstumsfaktor Rezeptor (VEGFR) in Metastasen von Patienten mit MTC berichtet [11].

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

Pharmakodynamik von Vandetanib

Vandetanib hemmt als Adenosintriphosphat-(ATP-)Analogon kompetitiv verschiedene Rezeptortyrosinkinase [16], weshalb es bisweilen auch als Multikinase-Inhibitor (MKI) bezeichnet wird. Eine inhibitorische Wirkung ist insbesondere für die VEGFR-1 bis 3, den EGFR sowie die *RET*-Rezeptortyrosinkinase¹ (Ret) nachgewiesen (Siehe auch Tabelle 2-3).

¹ RET von „*REarranged during Transfection*“. Diese Bezeichnung stammt aus der Entdeckungsgeschichte des Proteins [17]. Entgegen eines durch diese Bezeichnung häufigen Missverständnisses, handelt es sich bei der *RET*-Rezeptortyrosinkinase *nicht* um ein durch eine Mutation verändertes, sondern um ein normales, physiologisches Protein. Erst Mutationen im RET-Gen (ca. 55.000 Basenpaare verteilt auf 21 Exons auf Chromosom 10q11.2) führen zu einem veränderten Rezeptorprotein und damit ggf. zu Pathologien.

Tabelle 2-3: IC₅₀-Werte für Vandetanib für verschiedene Rezeptortyrosinkinasen

Rezeptortyrosinkinase	IC ₅₀ [nM Vandetanib]	Verhältnis IC ₅₀ / IC ₅₀ (RET)
Ret	100	1
VEGFR-1	1.600	16
VEGFR-2	40	0,4
VEGFR-3	110	1,1
EGFR	500	5
MEK	>10.000 ^{a)}	n.b.
c-Kit	>20.000 ^{a)}	n.b.
AKT	>100.000 ^{a)}	n.b. ^{b)}

^{a)} IC₅₀-Werte versehen mit der Angabe „größer als“ beschreiben die experimentelle Situation. Das heißt, dass mit der höchstmöglich eingesetzten Vandetanib-Konzentration keine halbmaximale Hemmung erzielt werden konnte. Dies zeigt, dass Vandetanib die ausgewählten Rezeptortyrosinkinasen spezifisch hemmt.

^{b)} Quelle: Cabanillas et al. (2014) [18]

n.b. = nicht bestimmt,

Der genaue Wirkmechanismus von Vandetanib beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC ist unbekannt [19]. Abbildung 2-2 gibt einen schematischen Überblick über die derzeit angenommenen wesentlichen Effekte. Vandetanib hemmt die VEGF-stimulierte endotheliale Zellmigration, Zellproliferation, das Überleben von Zellen und die Bildung neuer Blutgefäße in *in-vitro*-Modellen der Angiogenese [20]. Darüber hinaus inhibiert Vandetanib die EGF-stimulierte EGFR-Tyrosinkinase in Tumor- und Endothelzellen. Vandetanib verhindert *in vitro* die EGFR-abhängige Zellproliferation und das Überleben der Zellen [21].

Vorrangig ist Vandetanib jedoch ein hochpotenter Inhibitor sowohl des Wildtyps als auch der meisten aktiven Mutanten der Ret und unterbindet *in vitro* signifikant die Proliferation von MTC-Zelllinien [22, 23]. *In vivo* reduziert die Gabe von Vandetanib die durch Tumorzellen induzierte Angiogenese, die Tumorgefäßpermeabilität sowie die Mikrogefäßdichte des Tumors und verhindert das Tumorstadium einer Reihe menschlicher Xenograft-Tumormodelle in athymischen Mäusen. Vandetanib hemmt *in vivo* auch das Wachstum von MTC-Xenograft-Tumoren [24].

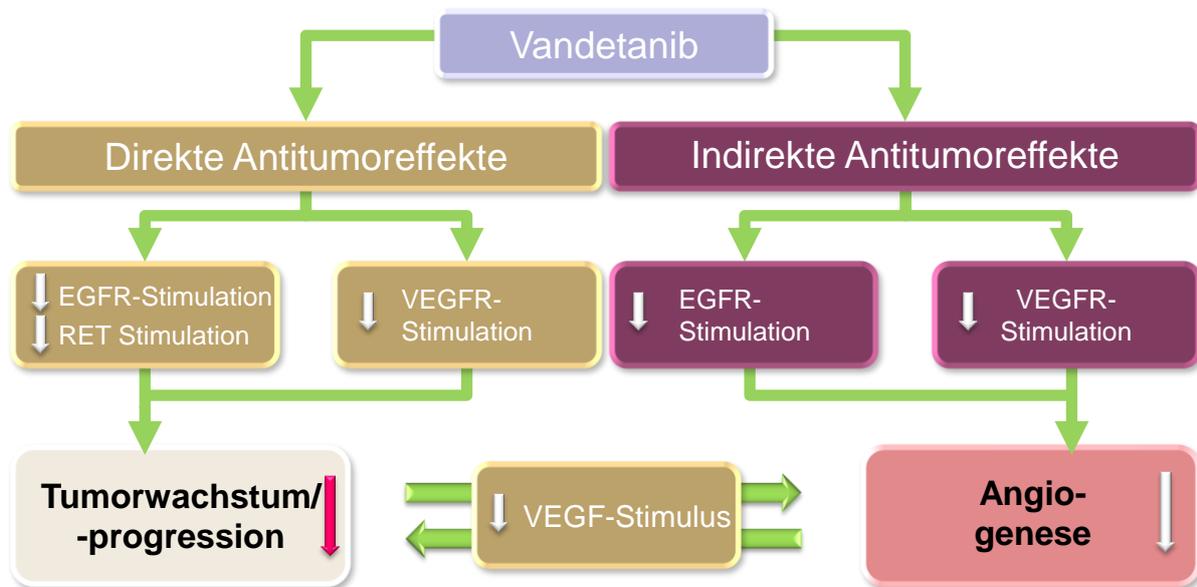


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Effekte von Vandetanib auf das MTC (in Anlehnung an Wedge et al. 2002 [24] und Morabito et al. 2009 [21])

Aus den vorliegenden Daten lässt sich sowohl eine direkte also auch indirekte Wirkung von Vandetanib *in vivo* auf den Tumor annehmen. Durch die Hemmung von EGFR, VEGFR und Ret entfällt ein starker Stimulus für das Zellwachstum und die Tumorprogression des MTC. Die Hemmung von EGFR und VEGFR sorgt zudem für eine Hemmung der Angiogenese, so dass die Versorgung des Tumors suboptimal ist. Durch die Hemmung des Tumorwachstums wird auch die vom Tumor selbst induzierte VEGF-Produktion gehemmt, was ebenfalls die Gefäßneubildung und reziprok das Tumorwachstum hemmt.

Die pharmakodynamischen Eigenschaften von Vandetanib wurden *in vitro* (s. Tabelle 2-3) und *in vivo* an Mausmodellen untersucht.

Pharmakokinetik von Vandetanib

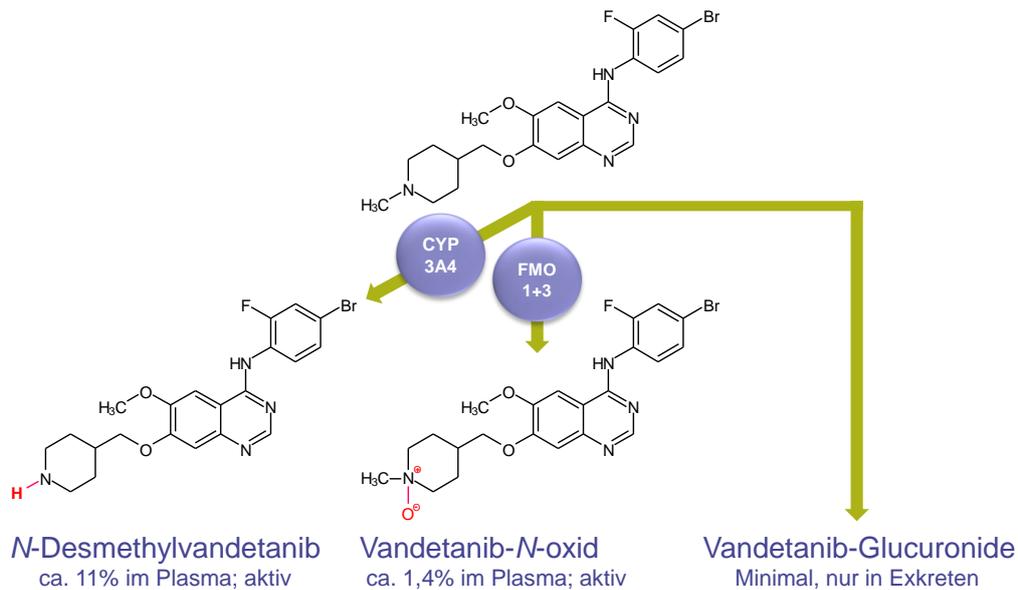


Abbildung 2-3: Metabolismus von Vandetanib.

Nach oraler Gabe von Vandetanib erfolgt eine langsame Resorption und es treten maximale Plasmakonzentrationen typischerweise durchschnittlich 6 Stunden nach der Einnahme auf, mit einer Streubreite von 4-10 Stunden. Nach Mehrfachgabe akkumuliert Vandetanib auf ungefähr das 8-fache, wobei der *steady state* ungefähr ab 2 Monaten erreicht ist [19].

Vandetanib bindet an menschliches Serumalbumin und an α 1-saures Glykoprotein. In *ex vivo* - Plasmaproben von Patienten mit Kolorektalkarzinom während der Exposition im *steady state* nach einer Gabe von 300 mg einmal täglich, beträgt die mittlere prozentuale Proteinbindung 93,7 % (Bereich 92,2 bis 95,7 %). Bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom findet sich bei einer 300-mg-Dosis ein Verteilungsvolumen von ca. 7450 Litern.

Nach oraler Einnahme von ^{14}C -Vandetanib wurden unverändertes Vandetanib und die Metaboliten Vandetanib-N-oxid und N-Desmethylvandetanib in Plasma, Urin und Fäzes nachgewiesen. N-Desmethylvandetanib wird hauptsächlich über das Cytochrom-P450-System 3A4 (CYP3A4), Vandetanib-N-oxid durch flavinhaltige Monooxygenasen (FMO1 und FMO3) gebildet (siehe Abbildung 2-3). Bei MTC-Patienten ist die Pharmakokinetik von Vandetanib bei der 300-mg-Dosis durch eine Clearance von etwa 13,2 l/h und eine Plasma-Halbwertszeit von ca. 19 Tagen gekennzeichnet. Über einen Erfassungszeitraum von 21 Tagen wurden nach einer Einzeldosis von ^{14}C -Vandetanib ungefähr 69 % (davon 44 % in den Fäzes und 25 % im Urin) wiedergefunden. Die Ausscheidung der Testdosis war langsam, und basierend auf der Plasmahalbwertszeit ist eine weitere Ausscheidung über 21 Tage hinaus zu erwarten [19].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: 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
<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>			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Als Quelle der Angaben in Tabelle 2-4 wurde die aktuelle Fachinformation zu Caprelsa® herangezogen (Stand: Januar 2020) [19].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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.

Tabelle 2-5: 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>	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Als Quelle der Angaben in Tabelle 2-4 wurde die aktuelle Fachinformation zu Caprelsa® herangezogen (Stand: Januar 2020) [19].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Für die spezifischen Angaben zum Arzneimittel, Beschreibung des Anwendungsgebietes und des Wirkmechanismus von Vandetanib wurde die aktuelle Fachinformation zu Caprelsa® herangezogen (Stand: Januar 2020) [19].

Zur Beschreibung des Wirkmechanismus wurden ergänzend verschiedene Fachpublikationen hinzugezogen, die zum Teil im *Clinical Overview* (Modul 2.5 des CTD) zu Vandetanib zitiert wurden. Ergänzende Informationen wurden verschiedenen Publikationen aus wissenschaftlichen Zeitschriften entnommen. Die Artikel wurden mit Hilfe einer orientierenden Literaturrecherche in PubMed identifiziert (Stand der Suche 11.05.2021).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC, et al. (1993): Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Human molecular genetics*; 2:851-6.
2. Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, et al. (1994): A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature*; 367:375-6.
3. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, et al. (1993): Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature*; 363:458-60.
4. Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, et al. (2008): Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 93:682-7.
5. Eng C (1999): RET proto-oncogene in the development of human cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 17:380-93.
6. Marsh DJ, Learoyd DL, Andrew SD, Krishnan L, Pojer R, Richardson AL, et al. (1996): Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Clinical endocrinology*; 44:249-57.
7. Eng C, Mulligan LM, Healey CS, Houghton C, Frilling A, Raue F, et al. (1996): Heterogeneous mutation of the RET proto-oncogene in subpopulations of medullary thyroid carcinoma. *Cancer research*; 56:2167-70.
8. Gorla L, Mondellini P, Cuccuru G, Micciche F, Cassinelli G, Cremona M, et al. (2009): Proteomics study of medullary thyroid carcinomas expressing RET germ-line mutations: identification of new signaling elements. *Molecular carcinogenesis*; 48:220-31.
9. Cerrato A, De Falco V, Santoro M (2009): Molecular genetics of medullary thyroid carcinoma: the quest for novel therapeutic targets. *Journal of molecular endocrinology*; 43:143-55.
10. Croyle M, Akeno N, Knauf JA, Fabbro D, Chen X, Baumgartner JE, et al. (2008): 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 research*; 68:4183-91.
11. Rodríguez-Antona C, Pallares J, Montero-Conde C, Inglada-Pérez L, Castelblanco E, Landa I, et al. (2010): Overexpression and activation of EGFR and VEGFR2 in medullary thyroid carcinomas is related to metastasis. *Endocrine-related cancer*; 17:7-16.
12. Kodama Y, Asai N, Kawai K, Jijiwa M, Murakumo Y, Ichihara M, et al. (2005): The RET proto-oncogene: a molecular therapeutic target in thyroid cancer. *Cancer science*; 96:143-8.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Machens A, Lorenz K, Dralle H (2009): Constitutive RET tyrosine kinase activation in hereditary medullary thyroid cancer: clinical opportunities. *Journal of internal medicine*; 266:114-25.
14. Lodish MB, Stratakis CA (2008): RET oncogene in MEN2, MEN2B, MTC and other forms of thyroid cancer. *Expert review of anticancer therapy*; 8:625-32.
15. Wells SA, Jr., Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. (2012): Vandetanib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 30(2):134-42.
16. Carlomagno F (2012): Thyroid Cancer: Role of RET and Beyond. *Eur Thyroid J*; 1(1):15-23.
17. Ibáñez CF (2013): Structure and physiology of the RET receptor tyrosine kinase. *Cold Spring Harb Perspect Biol*; 5(2):a009134.
18. Cabanillas ME, Hu MI, Jimenez C, Grubbs EG, Cote GJ (2014): Treating medullary thyroid cancer in the age of targeted therapy. *Int J Endocr Oncol*; 1(2):203-16.
19. Genzyme Europe B.V. (2012): Fachinformation für Caprelsa® 100 mg/300 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2020 [Zugriff: 25.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Pozo K, Zahler S, Ishimatsu K, Carter AM, Telange R, Tan C, et al. (2018): Preclinical characterization of tyrosine kinase inhibitor-based targeted therapies for neuroendocrine thyroid cancer. *Oncotarget*; 9(102):37662-75.
21. Morabito A, Piccirillo MC, Falasconi F, De Feo G, Del Giudice A, Bryce J, et al. (2009): Vandetanib (ZD6474), a dual inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) and epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinases: current status and future directions. *The oncologist*; 14(4):378-90.
22. Knowles PP, Murray-Rust J, Kjaer S, Scott RP, Hanrahan S, Santoro M, et al. (2006): Structure and chemical inhibition of the RET tyrosine kinase domain. *The Journal of biological chemistry*; 281:33577-87.
23. Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, Ciardiello F, Tortora G, Vecchio G, et al. (2002): ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer research*; 62:7284-90.
24. Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, Kendrew J, Chester R, Jackson JA, et al. (2002): ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. *Cancer research*; 62(16):4645-55.