

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vandetanib (Caprelsa®)

Sanofi-Aventis Deutschland 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

Stand: 30.09.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	30
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	36
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	39
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	44
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	47
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	48
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	50
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	51
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	53
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	53
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	69
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	69
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	73
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	74
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	75
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	75
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	76
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	79

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht der im Anwendungsgebiet in Deutschland zugelassenen Arzneimittel.....	9
Tabelle 3-2: Ermittlung der Inzidenz des aggressiven und symptomatischen MTC in Deutschland.....	25
Tabelle 3-3: Berechnung der Prävalenz im Verlauf der Zeit	27
Tabelle 3-4: Berechnung der Prävalenz im Verlauf der Zeit (Prognose).....	28
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	30
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
Tabelle 3-11: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	46
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	47
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	48
Tabelle 3-16: Tabellarische Übersicht über die Maßnahmen der Risikominimierung	73
Tabelle 3-17: Auflagen für das Inverkehrbringen von Vandetanib aufgrund der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ gemäß Artikel 14(7) der Verordnung (EC) Nr. 726/2004.....	74
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	76
Tabelle 3-19: Zwingend erforderliche ärztliche Leistungen gemäß aktuell gültiger Fachinformation und zugehörige Gebührenordnungspositionen gemäß des EBM	78

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Bekannte RET-getriggerte Signalkaskaden. Quelle: Abbildung modifiziert nach Spitzeweg et al. (2014) [13].	17
Abbildung 3-2: Zusammenhang zwischen krankheitsspezifischem Überleben und Tumorausbreitung zum Zeitpunkt der Diagnose basierend auf US-amerikanischen SEER-Daten (<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results database</i>) der Jahre 1973 – 2002 für Patienten mit histologisch gesichertem MTC [20].	18
Abbildung 3-3: Zusammenhänge zwischen RET-Mutationsstatus, Erkrankungsform und Erkrankungsstadium bei Diagnose [14-16, 19, 20, 23].	19
Abbildung 3-4: Jährliche Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms und seiner Formen in Deutschland [2, 30, 31, 40]	23
Abbildung 3-5: Formel zur Berechnung der Prävalenz (P_n = Prävalenz nach n Jahren; I = Jahresinzidenz; Sterberate: 30 % für Minimum, 10 % für Maximum)	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ALT	Alaninaminotransferase
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartataminotransferase
ATA	American Thyroid Association
AVP	Apothekenverkaufspreis
BSC	Best Supportive Care
CEA	Carcinoembryonic Antigen (Karzinoembryonisches Antigen)
CTN	Calcitonin
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
ESMO	European Society for Medical Oncology (Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie)
ETA	European Thyroid Association
FMTC	Familial Medullary Thyroid Cancer (familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
¹³¹ I	Radionuklid Natriumiodid
IQWiG	Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KOF	Körperoberfläche
MAPK	Mitogen activated protein kinase
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
MKI	Multityrosinkinase Inhibitor
ml	Milliliter
MTC	Medullary Thyroid Cancer (medulläres Schilddrüsenkarzinom)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

Abkürzung	Bedeutung
PASS	Post-Authorization Safety Study (Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen (nach Zulassung))
PFS	Progression free Survival (Progressionsfreies Überleben)
pg	Pikogramm
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PKV	Private Krankenversicherung
PZN	Pharmazentralnummer
QTc-Intervall	Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle im elektrischen Zyklus der Herzwellen, korrigiert gegen die Herzrate.
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand-Inhibitor
RCT	Randomized Controlled Trial
RET	REarranged during Transfection
RKI	Robert-Koch-Institut
SmPC	Summary of Product Characteristics
SEER-Datenbank	Surveillance, Epidemiology, and End Results database
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwere unerwünschte Ereignisse
TCa	Schilddrüsenkarzinome
TSH	Thyroid-stimulierendes Hormon
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
ULRR	Upper Limit of Reference Range
USA	Vereinigten Staaten von Amerika
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Vandetanib (Caprelsa®) ist gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation in dem folgenden Anwendungsgebiet zugelassen:

„Caprelsa ist indiziert für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Caprelsa ist angezeigt für Erwachsene sowie Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter.

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)“ [1].

Das vorliegende Dossier bezieht sich entsprechend dem befristeten Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) über die Nutzenbewertung von Vandetanib gemäß § 35a SGB V vom 05.09.2013 ausschließlich auf Vandetanib zur Behandlung von Erwachsenen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Vandetanib im vorliegenden Anwendungsgebiet ergibt sich entsprechend der Kriterien zur Festlegung der zVT gemäß § 6 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) Cabozantinib.

Sanofi weist darauf hin, dass Vandetanib selbst im Anwendungsgebiet ebenfalls die Kriterien zur Festlegung der zVT gemäß § 6 des 5. Kapitels VerfO erfüllt und weiterhin Eingang in aktuelle Leitlinienempfehlungen gefunden hat [2-6]. Formal ist Vandetanib damit Teil der zVT.

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Wahl der zVT fand nicht statt.

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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nach § 6 Abs. 3 im 5. Kapitel VerfO 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.
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 [1]. Bis zum Zeitpunkt der Zulassung von Vandetanib gab es keine sonstige zugelassene oder allgemein empfohlene medikamentöse Therapie in dieser Indikation.

Die derzeit in Deutschland zur Behandlung des MTC zugelassenen sind in Tabelle 3-1 dargestellt.

Tabelle 3-1: Übersicht der im Anwendungsgebiet in Deutschland zugelassenen Arzneimittel

Wirkstoff (ATC-Code)	1.1 Bezeichnung des Arzneimittels	4.1 Anwendungsgebiete
Vandetanib (L01XE12) [1]	Caprelsa®	Caprelsa ist indiziert für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Caprelsa ist angezeigt für Erwachsene sowie Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter. 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).
Cabozantinib (L01EX07) [7]	COMETRIQ® 20 mg Hartkapseln COMETRIQ® 80 mg Hartkapseln	COMETRIQ ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Bei Patienten, deren <i>rearranged during transfection</i> (RET)-Mutationsstatus unbekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über die individuelle Behandlung ein

Wirkstoff (ATC-Code)	1.1 Bezeichnung des Arzneimittels	4.1 Anwendungsgebiete
		möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden (siehe wichtige Informationen in den Abschnitten 4.4 und 5.1).
Selpercatinib (L01EX22) [8]	Retsevmo® 40 mg Hartkapseln Retsevmo® 80 mg Hartkapseln	[...]:Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen

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 [9].

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 [8]. 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 Dacarbazin-haltige Regime (Doxorubicin/Streptozocin im Wechsel mit 5-Fluorouracil [5-FU]/Dacarbazin oder 5-FU/Dacarbazin im Wechsel mit 5-FU/Streptocozin [3, 5, 6] oder eine Therapie mit dem Radionuklid Natriumiodid (¹³¹I) [3]. Weder die aufgeführten Chemotherapien noch ¹³¹I 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 Lymphknotendissektion mit kurativer Zielsetzung [3, 5, 6, 10]. 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 [11-13].

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 [14]
- Cabozantinib (Orphan-Drug; Handelsname COMETRIQ®); Beschluss vom 22.01.2015 [15]

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) [3]

- Amerikanische Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Networks* (NCCN) Version 1.2021 (Stand: 2021) [5, 6]
- Amerikanische Leitlinie der *American Thyroid Association* (ATA) (Stand 2015) [2]

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 [5, 6].

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.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet von Vandetanib wurde der Fachinformation entnommen [1]. Die Anwendungsgebiete der anderen zitierten Arzneimittel wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen [7, 8].

Die Suche zur Identifikation in Deutschland zugelassener Arzneimittel im relevanten Anwendungsgebiet wurde am 20.07.2021 mit dem Suchbegriff „medulläres Schilddrüsenkarzinom“ in der AMIce-Datenbank (<http://www.pharmnet-bund.de>) durchgeführt.

Beschlüsse zu Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wurden auf der Internetseite des G-BA (<https://www.g-ba.de/>) recherchiert.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine orientierende Leitlinienrecherche (Stand: 21.07.2021) recherchiert. Alle relevanten Leitlinien sind in Abschnitt 3.1.4 referenziert.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 0 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. Genzyme Europe B.V. (2012): Caprelsa® 100 mg/300 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2020 [Zugriff: 25.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. (2015): Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*; 25(6):567-610.
3. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. (2019): Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; 30(12):1856-83.
4. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JW (2012): 2012 European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J*; 1(1):5-14.
5. Haddad RI, Bischoff L, Bernet V, Blomain E, Busaidy NL, Dickson P, et al. (2021): NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*;
6. Deiningner MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B, et al. (2021): Chronic myeloid leukemia, version 1.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*; 18(10):1385-415.
7. Ipsen Pharma (2014): Cometriq® 20 mg/80 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Februar 2021 [Zugriff: 22.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Lilly (2021): Retsevmo® 40 mg/80 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 14.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. European Medicines Agency (EMA) (2011): Assessment Report Caprelsa. Stand: 12.07.2021 [Zugriff: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002315/WC500123603.pdf].
10. Konstantinidis A, Stang M, Roman SA, Sosa JA (2017): Surgical management of medullary thyroid carcinoma. *Updates in surgery*; 69(2):151-60.
11. Dackiw AP (2010): The surgical management of medullary thyroid cancer. *Otolaryngologic clinics of North America*; 43(2):365-74, ix.
12. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. (2014): Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical endocrinology*; 81:1-122.

13. Machens A, Gimm O, Ukkat J, Hinze R, Schneyer U, Dralle H (2000): Improved prediction of calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma patients by quantitative lymph node analysis. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*; 88(8):1909-15.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): 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. Stand: 05.09.2013 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1807/2013-09-05_AM-RL-XII_Vandetanib_BAnz.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): 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 - Cabozantinib. Stand: 22.01.2015 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2147/2015-01-22_AM-RL-XII_Cabozantinib_2014-08-01-D-121_BAnz.pdf.

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 (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. 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). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Als Schilddrüsenkrebs (Schilddrüsenkarzinom; ICD-10: C73.0) werden bösartige Neubildungen der Schilddrüse bezeichnet. Die bösartigen Tumore der Schilddrüse stellen die Gruppe der am häufigsten auftretenden malignen Tumoren des endokrinen Systems dar. Im Vergleich mit anderen soliden Tumorarten stellen Schilddrüsenkarzinome mit einem Anteil von insgesamt etwa 1,6 % an allen neu diagnostizierten Tumornewerkrankungen in Deutschland (Stand 2016) eine relativ kleine Entität dar [1].

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 [2]. Daneben existieren weitere, weniger häufige Formen wie das anaplastische Schilddrüsenkarzinom und das im Rahmen dieses Dossiers relevante medulläre Schilddrüsenkarzinom (*Medullary Thyroid Cancer, MTC*).

Das MTC wurde 1959 erstmals als eigene Tumorentität neben den differenzierten und undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen beschrieben [3]. Das MTC geht von den parafollikulären, auch C-Zellen¹ genannten Zellen aus. Anders als die Thyreozyten entstammen diese neuroendokrinen Zellen dem Neuroektoderm und finden sich nur aufgrund entwicklungsgeschichtlicher Zusammenhänge (gewissermaßen zufällig) innerhalb der Schilddrüse [4, 5]. Neben zahlreichen weiteren Hormonen und biogenen Aminen produzieren sie das in den Calcium-Stoffwechsel involvierte Hormon Calcitonin (CTN) [4].

Innerhalb der medullären Schilddrüsenkarzinome lassen sich die sporadischen (ca. 75 % aller MTC) und die hereditären Formen (ca. 25 % aller MTC) unterscheiden [6, 7].

¹ Ursprünglich von „Clear“ abgeleitet, da sie sich in der lichtmikroskopischen Betrachtung (bei üblicher Aufarbeitung) weitgehend „leer“ darstellen. Die Produktion von Calcitonin durch diese Zellen war zu diesem Zeitpunkt noch nicht etabliert.

Sporadisches MTC

Sporadische Schilddrüsenkarzinome entstehen durch spontane somatische Mutationen in C- Zellen der Schilddrüse (häufig auch im RET-Gen; siehe unten) [4]. Sie treten daher zumeist unilateral auf. Da die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Mutation kumulativ über die Zeit ansteigt, liegt der Erkrankungsgipfel zwischen der 5. und 6. Lebensdekade, d. h. im höheren Lebensalter als bei den hereditären Formen [6]. Da zudem grundsätzlich alle Menschen unabhängig von zusätzlichen das Risiko erhöhenden ungünstigen Umweltfaktoren eine solche spontane Mutation erleiden können, ist die sporadische MTC mit einem Anteil von rund 75 % an allen MTC-Fällen am häufigsten [6].

Hereditäres MTC

Beim hereditären MTC liegt die das MTC verursachende Mutation bereits in der Keimbahnebene vor und ist damit in allen Körperzellen des Patienten nachweisbar. Es bilden sich unabhängig voneinander an verschiedenen Stellen der Schilddrüse C-Zell-Tumore. Praktisch allen hereditären Fällen liegt eine Mutation im RET-Protoonkogen (siehe unten) zugrunde [8].

Innerhalb der allesamt autosomal dominant vererbten hereditären MTC werden Unterformen unterschieden, die in Assoziation mit den Multiplen Endokrinen Neoplasien (MEN) stehen (MEN 2A, MEN 2B und das familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinom FMTC) [9]. Die Multiplen Endokrinen Neoplasien umfassen eine Gruppe genetisch bedingter Syndrome, die mit pathologisch erhöhter Proliferation endokriner Organe einhergehen. Ein MTC tritt bei praktisch allen unbehandelten Patienten mit Multiplen Endokrinen Neoplasien 2 Typ A (MEN2A) und 2 Typ B (MEN2B) auf [10].

Auch wenn es sich um ein hereditäres MTC handelt, entspringt lediglich ein kleinerer Teil einer in der Familie bereits vorhandenen Mutation (beim MEN2B etwa 25 %); bei einem großen Teil der hereditären Fälle handelt es sich um *de novo*-Mutationen auf Keimbahnebene (bei MEN2B rund 75 %) [10].

Klinisch unterscheiden sich die hereditären und sporadischen Fälle bezogen auf das medulläre Schilddrüsenkarzinom kaum [6]. Die Aggressivität des MTC ist jedoch je nach Mutation unterschiedlich ausgeprägt [10, 11]. In der Medizin wird ein Tumor als aggressiv beschrieben, wenn dieser sich schnell entwickelt, wächst und streut [12].

Die RET-Rezeptortyrosinkinase

RET ist ein Akronym für *REarranged during Transfection*. Die Bezeichnung ist der Entdeckungsgeschichte geschuldet und führt häufig zu Missverständnissen. Es handelt sich dabei um eine bei allen Menschen vorkommende physiologische Rezeptortyrosinkinase, deren Aktivierung unter anderem die nachgeschalteten RAS-Mitogen-Activated-Protein-Kinase (MAPK)- und Phosphoinositid-3-Kinase-(PI3K)-AKT-Signalkaskaden aktiviert (siehe auch Abbildung 3-1). Wie Tiermodelle zeigen, spielt RET vor allem in der Embryonalentwicklung eine zentrale Rolle, insbesondere auch für die aus dem Neuroektoderm entstammenden Zellen.

Die spätere physiologische Bedeutung von RET in den C-Zellen ist bis heute noch nicht vollständig geklärt.

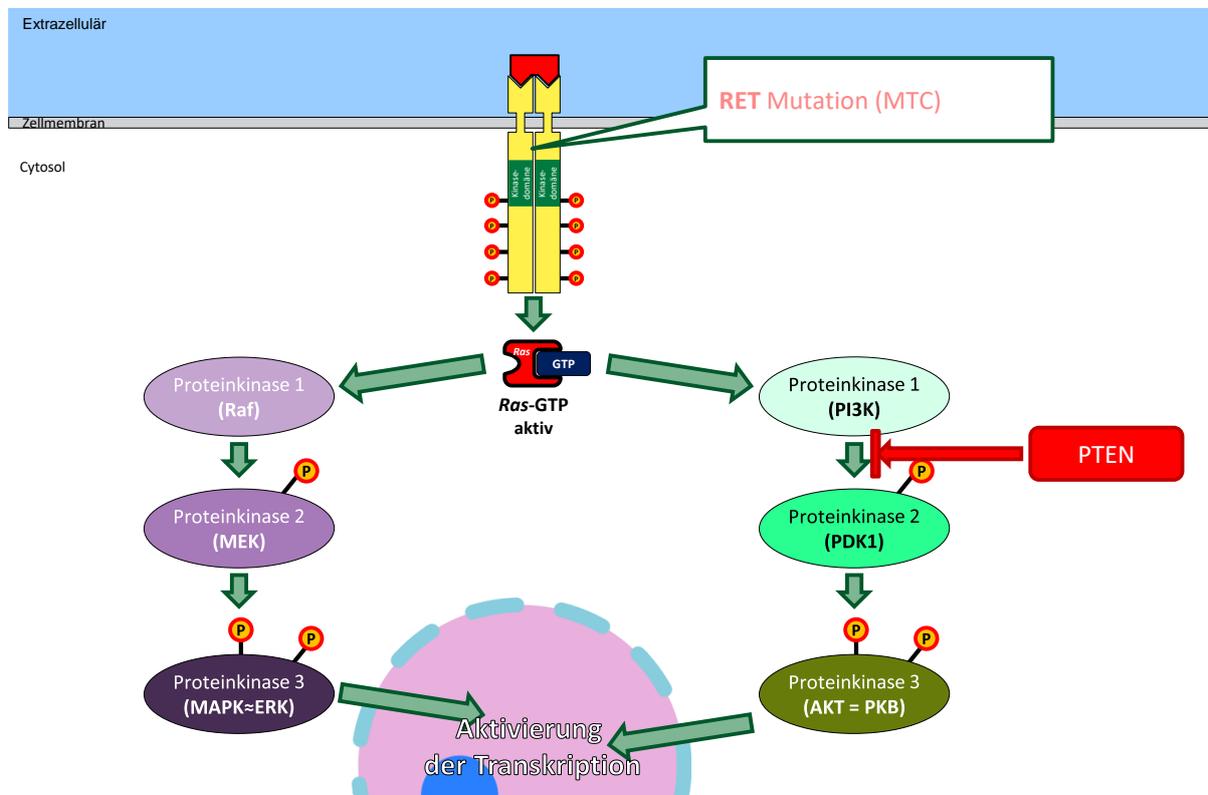


Abbildung 3-1: Bekannte RET-getriggerte Signalkaskaden. Quelle: Abbildung modifiziert nach Spitzweg et al. (2014) [13].

Mutationen, die zu einer unphysiologischen Aktivierung der Tyrosinkinasefunktion des RET-Proteins in C-Zellen führen, fördern die Entwicklung und Progression des MTC erheblich. MTCs bei denen sich eine solche Mutation auf dem Gen der RET-Rezeptortyrosinkinase (10q11.2) findet, werden als „**RET-positiv**“ bezeichnet. Dies trifft auf nahezu alle hereditären MTC und auf 40 – 80 % der sporadischen Fälle zu [8, 9, 14-16]. Einige Punktmutationen sind dabei besonders häufig und zeigen eine Phänotyp / Genotyp-Korrelation. So findet sich bei 95 % der MEN2B-Fälle und bei bis zu 80 % der RET-positiven, sporadischen MTC die Mutation M918T, die stets mit einem besonders aggressiven Erkrankungsverlauf assoziiert ist [14-18].

Findet sich auf keinem der beiden Allele des RET-Gens eine Mutation im Tumor spricht man von einem „RET-negativen“-MTC. In diesen RET-negativen Fällen, wird auch eine für die Pathogenese verantwortliche RET-Aktivierung über andere, bislang unbekannte Mechanismen diskutiert [17, 18].

Prognose und Krankheitsverlauf des MTC

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 % [19], bei Patienten mit Fernmetastasen jedoch nur bei etwa 40 – 78 % mit einer medianen Gesamtüberlebensrate von 2 – 3 Jahren [20, 21]. Das MTC kann über längere Zeit symptomlos bleiben, sodass die Diagnosestellung häufig erst bei fortgeschrittener Erkrankung erfolgt [19]. 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 (siehe auch Abbildung 3-2) [19, 20]. Bei etwa 50 % aller MTC-Patienten flammt die Erkrankung nach Operation erneut auf [19]. Annähernd 90 % aller Patienten mit metastasierter Erkrankung sterben letztendlich am fortgeschrittenen Krebs [21, 22].

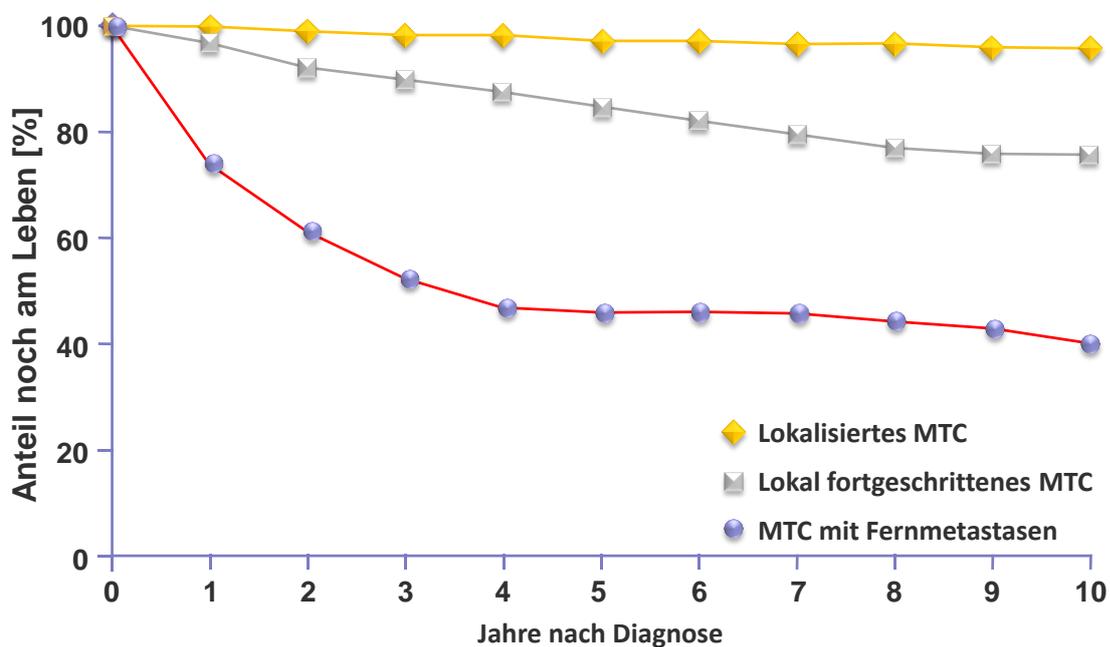


Abbildung 3-2: Zusammenhang zwischen krankheitsspezifischem Überleben und Tumorausbreitung zum Zeitpunkt der Diagnose basierend auf US-amerikanischen SEER-Daten (*Surveillance, Epidemiology, and End Results database*) der Jahre 1973 – 2002 für Patienten mit histologisch gesichertem MTC [20].

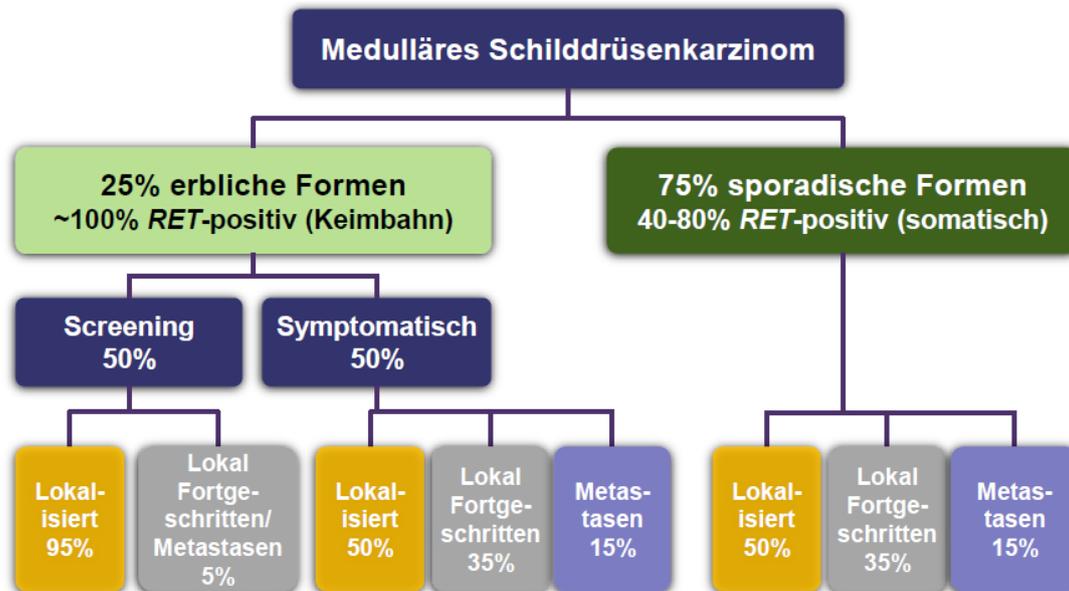


Abbildung 3-3: Zusammenhänge zwischen RET-Mutationsstatus, Erkrankungsform und Erkrankungsstadium bei Diagnose [14-16, 19, 20, 23].

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 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 [22, 24].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Das MTC ist eine vergleichsweise seltene Ausprägung innerhalb der Gesamtheit der Schilddrüsenkarzinome. Ein Überblick über die zur Behandlung des MTC in Deutschland zur Verfügung stehenden Therapieoptionen wurde in Abschnitt 3.1.2 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 [19, 21]. Die Patienten der Zielpopulation von Vandetanib, d.h. 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.

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 [10]. 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 CTN- und/oder Tumor-bedingte Symptome, wie z. B. Druck auf die Speise- bzw. Luftröhre, was zu Schluckbeschwerden beim Essen, Heiserkeit und zu Atemnot führen kann [22, 24] 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.

Behandlungsoptionen

Wie bereits in Abschnitt 3.1.2 im Detail beschrieben, sind in Deutschland Cabozantinib (COMETRIQ®) und Vandetanib die einzigen zugelassenen medikamentösen Therapien zur Behandlung des MTC.

Bei Fernmetastasen muss entschieden werden, ob diese chirurgisch entfernt werden, oder (vorerst) nur beobachtet werden sollen [10]. Eine Heilung durch chirurgische Resektion von Metastasen ist allerdings sehr unwahrscheinlich und die chirurgische Entfernung von Metastasen wird eher zur Linderung von Symptomen eingesetzt. Weitere grundsätzliche Therapieoptionen zur Behandlung von Fernmetastasen sind Radiotherapie, zytotoxische Chemotherapie oder Thyrosinkinaseinhibitoren [10].

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Vandetanib ist seit 2012 zur Behandlung des aggressiven und symptomatischen MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung zugelassen und ist damit nicht nur der erste Thyrosinkinaseinhibitor, der im Anwendungsgebiet zugelassen wurde, sondern war auch die erste über eine symptomatische Therapie hinausgehende medikamentöse Behandlungsmöglichkeit im Anwendungsgebiet. Damit besteht mit Vandetanib inzwischen eine mehrjährige Erfahrung bei Patienten mit aggressivem und symptomatischem 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 (siehe auch Abschnitt 3.1.2) [10, 25-27]. 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 [25]. Eine Auswahl an verschiedenen Therapien ist somit auch bei seltenen Erkrankungen wie dem MTC medizinisch sinnvoll und notwendig.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

MTC ist eine seltene Erkrankung nach den Kriterien der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des EU-Parlaments für seltene Leiden. Dies spiegelt sich in der sehr geringen Verfügbarkeit epidemiologischer Daten insgesamt und somit auch speziell für Deutschland relevanten Daten wider. Es wurden keine Quellen identifiziert, welche die zugrunde gelegten Kriterien für "fortgeschritten" der Definition der Patientenpopulation gemäß Zulassung von Vandetanib erfüllen, also Patienten mit aggressivem und symptomatischem MTC im nicht resektablen lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium.

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 Arzneimittels in dieser Form neu geschaffen worden ist [28], sind bislang auch noch keine Daten explizit für die betroffene Patientenpopulation erhoben worden. Insbesondere die Begriffe "aggressiv" und "symptomatisch" lassen, neben der ohnehin bei jedem Patienten 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 Sanofi der Empfehlung des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) [29], die Population der Patienten mit „symptomatischer und progressiver“ Erkrankung als Näherung an die tatsächliche Zielpopulation heranzuziehen.

Inzidenz des MTC insgesamt

Bei Schilddrüsenkrebs handelt es sich um den häufigsten Tumor der endokrinen Organe. In Deutschland erkranken laut Robert-Koch-Institut (RKI) pro Jahr circa 8.800 Menschen neu an Schilddrüsenkrebs insgesamt (prognostizierte Zahl für 2020) [1]. 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 [30, 31] und erfüllt die Kriterien der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des EU-Parlaments für seltene Leiden. Andere Quellen gehen von einem MTC-Anteil von nur 1 – 3% aus [5]. Betrachtet man die Zahlen der einzelnen Landeskrebsregister in Deutschland liegt für das Klinische Krebsregister Berlin/Brandenburg mit 2,5 % der niedrigste Anteil des MTC an den inzidenten Fällen vor und für das Krebsregister Niedersachsen mit 7,5 % der höchste Wert vor [32-37].

In der Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Cabozantinib im Anwendungsgebiet MTC hat das IQWiG eine Spanne von 3 – 5 % als plausibel bewertet und der G-BA folgt dieser Einschätzung in seinem Beschluss [38, 39]. Da auch die Angaben der Landeskrebsregister sich in diesem Rahmen bewegt, wird für die Berechnung des Anteils der neuerkrankten MTC-Patienten an allen Patienten mit Schilddrüsenkarzinom eine Spanne von 3 – 5 % herangezogen. Wie die Inzidenzschätzung in Abbildung 3-4 illustriert, erkranken in Deutschland jährlich ca. 264 – 440 Patienten neu an MTC bzw. werden neu diagnostiziert. Dieser Berechnung liegen die Inzidenzschätzung des Schilddrüsenkarzinoms des RKI von jährlich circa 8.800 Neuerkrankungen pro Jahr (prognostizierte Zahl für 2020) und ein **MTC-Anteil an allen Schilddrüsenkarzinom-Erkrankungen von 3 – 5 %** zugrunde [1, 32-38].

Zahlen speziell zum aggressiven und symptomatischen bzw. progressiven und symptomatischen MTC werden weder vom RKI noch von anderen Quellen ausgewiesen.

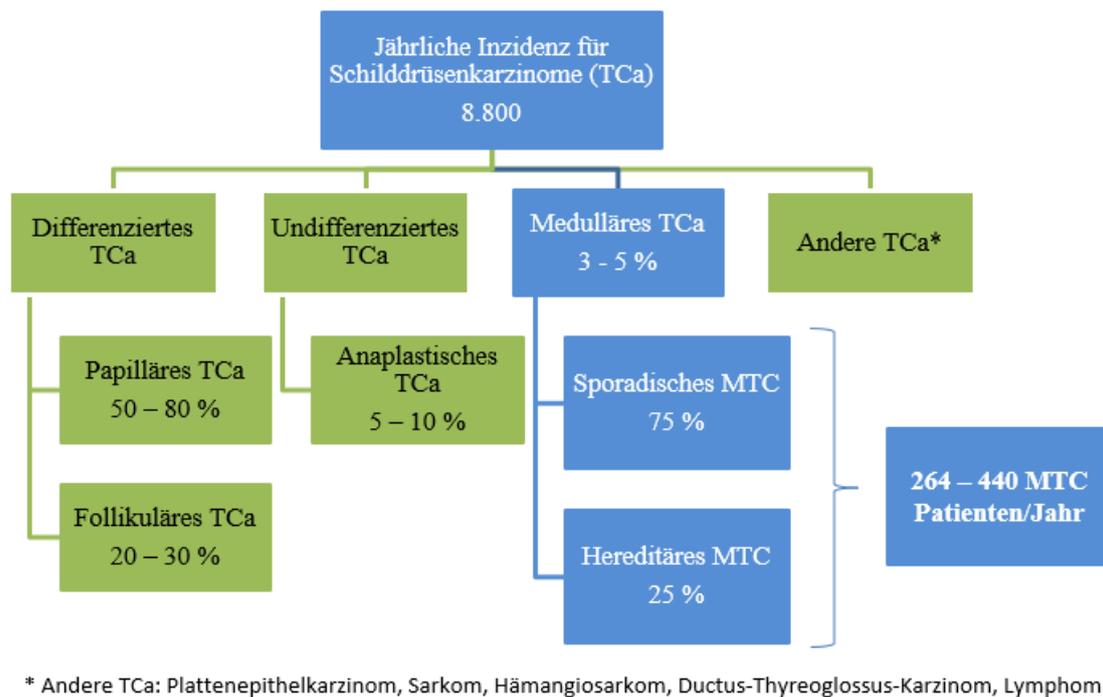


Abbildung 3-4: Jährliche Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms und seiner Formen in Deutschland [2, 30, 31, 40]

Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem MTC

Je nach Quelle befinden sich zwischen ca. 14 % und 53 % der Erkrankten zum Zeitpunkt der Diagnose in einem fortgeschrittenen Stadium. So weist z. B. das Tumorregister München (TRM) für die Diagnosejahrgänge 2007 bis 2019 in den Tumorstadien T1 64,7 % (156 Patienten) und T2 19,5 % (47 Patienten), dagegen in den Tumorstadien T3 und T4 nur 13,7 % (33 Patienten) der erfassten Population aus [41].

Breiter fundierte Zahlen finden sich in einer Auswertung des deutschen Registers für medulläre Schilddrüsenkarzinome (MTC) und multiple endokrine Neoplasien Typ 2 (MEN2). Die Auswertung basiert auf insgesamt 1.217 MTC-Patienten, die zwischen 1988 und 1997 in einem von 57 teilnehmenden Behandlungszentren in Deutschland registriert waren [42]. 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. Die Verteilung der Krankheitsstadien nach UICC (*Union for International Cancer Control*) lag bei 17 % in Stadium I und 30 %, 45 %, bzw. 8 % in den Stadien II, III, und IV.

Setzt man mangels detaillierterer Angaben die Stadien III und IV pauschal mit einer **fortgeschrittenen Erkrankung** gleich, ergibt sich somit aus den Angaben des TRM sowie des MTC/MEN2-Registers eine **Spanne zwischen 14 % und 53 %** [41, 42]. 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.

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 hatte AstraZeneca für die Erstbewertung von Vandetanib ein *Delphi-Panel* mit neun führenden Experten auf dem Gebiet der Behandlung des MTC in Deutschland durchgeführt [43]. Diese Auswertungen wird auch für die vorliegende Schätzung der Zielpopulation herangezogen. 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 RKI [1] 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 [29]. Dadurch wird die Unsicherheit der Daten in adäquaten Umfang abgebildet [29].

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 in der Nutzenbewertung von Vandetanib im Jahr 2013 der Berechnung der Prävalenz zugrunde gelegt wurde [44]. Da das IQWiG in seiner Bewertung [44] und der G-BA in seinem Beschluss vom 05.09.2013 [45, 46] die Werte zur Prävalenz, welche auf Basis einer Inzidenz, die unter anderem durch Anwendung dieser Spanne berechnet wurde, 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 [41]. Nach Rundung errechnet sich so eine jährliche Inzidenz von 46 – 143 Patienten im Indikationsgebiet von Vandetanib in Deutschland.

Tabelle 3-2: Ermittlung der Inzidenz des aggressiven und symptomatischen MTC in Deutschland

#	Beschreibung	Wert	Untere Grenze	Obere Grenze	Rechenweg	Inzidenz	Quelle
1	Pat. mit Schilddrüsenkarzinom insgesamt	8.800	-	-	-	8.800	[1]
2	Pat. mit MTC	-	3 %	5 %	8.800 * 3 % 8.800 * 5 %	264 bis 440	[38, 39]
3	Pat. mit MTC mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	-	17,5 %	32,5 %	264 * 17,5 % 440 * 32,5 %	46 bis 143	[43, 44, 46]

Prävalenz des aggressiven und symptomatischen MTC gemäß dem Anwendungsgebiet von Vandetanib

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 (Überlebensraten von 94 % bei Frauen bzw. 88 % bei Männern nach 5 Jahren und 91 % bei Frauen bzw. 86 % bei Männern nach 10 Jahren [1]) aufgrund der auf die schwersten Fälle eingeschränkten Indikation von Vandetanib 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?“ [43]) 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 Prävalenz wurde daher von einem durchschnittlichen Gesamtüberleben von 36 Monaten ausgegangen. Basierend auf dem medianen Gesamtüberleben wird angenommen, dass etwa 50 % einer beliebigen Beispielpopulation kürzer überleben und entsprechend 50 % länger. Diese Vorgabe lässt sich rechnerisch 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 und in der erneuten Bewertung aus dem Jahr 2013 als plausibel bewertet [29, 44]. In der folgenden Berechnung wird eine Spanne der Sterberate von 10 – 30 %, wie in Tabelle 3-3 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:

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

Abbildung 3-5: Formel zur Berechnung der Prävalenz (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 $n = 13$; für die obere Grenze der Prävalenz ergibt sich $n = 74$) ergeben sich konstante Grenzwerte für P und somit eine Spanne von insgesamt 107 – 1.287 Patienten in der Zielpopulation. Hierbei handelt es sich um die gesamte Zielpopulation, welche Erkrankte in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und privaten Krankenversicherung (PKV) beinhaltet. Die **GKV-relevante Zielpopulation** beträgt **95 – 1.135 Patienten**. Eine Erläuterung bezüglich des Rechenwegs erfolgt später in diesem Abschnitt sowie im folgenden Abschnitt 3.2.4.

Tabelle 3-3 illustriert das Vorgehen bei der Berechnung der Prävalenz für das aggressive und symptomatische MTC in Deutschland. Aufgrund der angenommenen Spanne von 3 – 5 % [38, 39] 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 13 Jahren erreicht, der obere Grenzwert nach 74 Jahren.

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

Jahr (n)	Untere Grenze		Rechnung	Abs. Wert (P)	Obere Grenze		Rechnung	Abs. Wert (P)
	Inz.	Präv.			Inz.	Präv.		
1	46	46	$P_1 = 46 + 46 - (46 + 46) \times 0,3$	64,4	143	143	$P_1 = 143 + 143 - (143 + 143) \times 0,1$	257,4
2	46	64	$P_2 = 64,4 + 46 - (64,4 + 46) \times 0,3$	77,3	143	257	$P_2 = 257,4 + 143 - (257,4 + 143) \times 0,1$	360,4
...								
13	46	106	$P_{13} = 106,7 + 46 - (106,7 + 46) \times 0,3$	<u>107</u>	143	964	$P_{13} = 963,9 + 143 - (963,9 + 143) \times 0,1$	996,2
...								
74				<u>107</u>	143	1286	$P_{13} = 1286,5 + 143 - (1286,5 + 143) \times 0,1$	<u>1287</u>

Abs: Absolut; Inz: Inzidenz; Präv: Prävalenz

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. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Legt man die 5-Jahres-Projektion der Inzidenz für Deutschland nach Angaben des RKI für die Jahre 2015 (7.140 Neuerkrankungen) und 2020 (8.800 Neuerkrankungen) zugrunde, ergibt sich für den betrachteten Zeitraum von 5 Jahren ein Anwachsen der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms um 1.600 *zusätzliche* Neuerkrankungen. Dies entspricht einer jährlichen Zunahme der Inzidenz von 332 zusätzlichen Neuerkrankungen (1.600 / 5).

Wie im vorliegenden Dossier bereits dargestellt, kann man davon ausgehen, dass nur bei ca. 3 – 5 % der gesamten Schilddrüsenkrebs-Patienten ein MTC vorliegt. Folglich ist bei der Annahme einer Zunahme der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms von 332 zusätzlichen Neuerkrankungen pro Jahr, mit 10 – 17 neuen inzidenten MTC-Patienten pro Jahr (3 – 5 % von 332) auszugehen. Von diesen befinden sich nur circa 17,5 – 32,5 % in einem fortgeschrittenen Stadium, welches der Vandetanib Indikation gerecht wird. Dies entspricht einer Spanne von 2 – 5 zusätzlichen Neuerkrankungen pro Jahr (17,5 – 32,5 % von 10 – 17 Patienten). Geht man davon aus, dass sich dieser Trend in ähnlicher Weise in den 5 Jahren nach 2020 fortsetzen wird, so kann (wiederum unter Berücksichtigung der Sterberate) die in Abbildung 3-5 dargestellte Formel zur Berechnung der Prävalenz nach n Jahren herangezogen werden. Dies hat den Vorteil, dass die prognostizierte Prävalenz kohärent mit der zuvor berechneten aktuellen

Prävalenz ist. Erhöht man also die Inzidenz (s.o. berechnete Inzidenz für 2020: 46 – 143) um 2 bzw. 5 zusätzliche Patienten pro Jahr ergibt sich eine Inzidenz von 56 bis 168 Patienten pro Jahr im Indikationsgebiet von Vandetanib, die als konstant angenommen wird. Geht man nun von einer derzeitigen Prävalenz von 107 bis 1.287 Patienten aus (siehe Tabelle 3-3), ergibt sich nach 5 Jahren eine Prävalenz von 127 bis 1.379 Patienten. Tabelle 3-4 fasst die Berechnungen zusammen.

Tabelle 3-4: Berechnung der Prävalenz im Verlauf der Zeit (Prognose)

Jahr (n)	Untere Grenze		Obere Grenze	
	Inzidenz	Prävalenz	Inzidenz	Prävalenz
2020	56	107	168	1287
2021	56	114	168	1310
2022	56	119	168	1330
2023	56	123	168	1348
2024	56	125	168	1364
2025	56	127	168	1379

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Vandetanib (Caprelsa®)	107 – 1.287	95 – 1.135

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Als Basis wird ein Anteil von 3 – 5 % MTC-Patienten an den insgesamt 8.800 inzidenten Fällen mit Schilddrüsenkarzinom (Prognose 2020) [1] herangezogen. Von diesen befinden sich ca. 17,5 – 32,5 % in einem Stadium gemäß Indikation von Vandetanib [43]. Insgesamt ist die Herleitung der Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet. So ist z. B. der genaue Anteil an Patienten mit aggressivem und symptomatischen MTC nicht bekannt. Auf Grund der genannten Unsicherheiten wurde in den einzelnen Schritten mit Spannen gearbeitet (siehe Abschnitt 3.2.3). Zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird die in Abschnitt 3.2.3 ermittelte Prävalenz herangezogen.

Die deutsche Bevölkerung umfasste nach Angaben vom statistischen Bundesamt (Destatis) am 31.12.2020 83.155.031 Personen [47]. Im gleichen Jahr (2020) waren nach Stand vom Juli 2021 73.274.000 Personen in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert [48]. Dies entspricht einem Anteil von 88,1 %. Ausgehend von 107 – 1.287 prävalenten Fällen kommen entsprechend 94 bis 1.134 Patienten in der GKV-Population für eine Behandlung mit Vandetanib in Frage, was gerundet **95 – 1.135 GKV-Patienten** entspricht.

Vergleicht man die genannte GKV-Zielpopulation von 95 – 1.135 Patienten mit der in dem Beschluss der erneuten Bewertung von Vandetanib aus dem Jahr 2013 festgelegten Größe der GKV-Zielpopulation (60 – 1.500 [46]), so zeigt sich, dass die Untergrenze leicht angestiegen ist, die Obergrenze jedoch niedriger ist. Die Zunahme der Untergrenze ist damit zu erklären, dass die Gesamtinzidenz des Schilddrüsenkarzinoms mit 8.800 neuerkrankten Patienten (Prognose 2020) im Vergleich zur damals herangezogenen Zahl von 6.100 Patienten (damalige Prognose 2012) zugenommen hat [1, 49]. In der Nutzenbewertung des Arzneimittel Cabozantinib, haben der G-BA und das IQWiG den Anteil des MTC an der Gesamtinzidenz des Schilddrüsenkarzinoms mit einer Spanne von 3 – 5 % als plausibler angesehen und entsprechend eine kleinere Zielpopulation im Vergleich zu der im Jahr 2013 bestimmten Vandetanib Zielpopulation festgelegt [38, 39]. Aus diesem Grund wird auch im vorliegenden Modul 3 die Spanne von 3 – 5 % als plausibel erachtet und herangezogen.

3.2.5 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. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. 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, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom	Zusatznutzen nicht belegt	95 – 1.135

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.

Die Berechnung der Anzahl an Patienten in der GKV, die für eine Behandlung mit Vandetanib in Frage kommen (Zielpopulation), beruht auf Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung, wie in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 dargelegt. Ein Zusatznutzen ist für die gesamte Zielpopulation nicht belegt (für Details s. Modul 4).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Beschreibung der Erkrankung und Ursache der Erkrankung erfolgt anhand medizinischer Fachliteratur [3, 4, 6-8, 10, 12-20].

Die Zielpopulation für die Anwendung von Vandetanib wurde anhand der relevanten Angaben in der deutschen Fassung der Fachinformation [50] charakterisiert.

Den epidemiologischen Daten liegen unterschiedliche Quellen zugrunde, welche anhand einer orientierenden Recherche in „Pubmed“ am 26.04.2021 identifiziert wurden. Zum einen wurden die relevanten Leitlinien nach Angaben zur Prävalenz und Inzidenz gesichtet. Die Auswahl der relevanten Publikationen erfolgte nicht anhand vordefinierter Ein- und Ausschlusskriterien, sondern anhand des Informationsgehaltes zur Epidemiologie. Des Weiteren erfolgte eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss (www.g-ba.de) nach bereits durchgeführten Bewertungen im Anwendungsgebiet von Vandetanib.

Zur Ermittlung der Anzahl der Patienten sowie der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurden im August 2021 Recherchen auf den Internetseiten der folgenden Institutionen durchgeführt: Bundesministerium für Gesundheit (www.bmg.bund.de) und Statistisches Bundesamt (www.destatis.de).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Robert Koch-Institut (RKI) (2019): Krebs in Deutschland für 2015/2016. [Zugriff: 08.08.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?_blob=publicationFile.
2. Robert Koch-Institut (RKI) (2017): Zentrum für Krebsregisterdaten: Schilddrüsenkrebs - ICD-10 C73. [Zugriff: 08.08.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Grafiken/schilddruesenkrebs_histologie.png?_blob=poster.

3. Hazard JB, Hawk WA, Crile G, Jr. (1959): Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*; 19(1):152-61.
4. Orlandi F, Caraci P, Mussa A, Saggiorato E, Pancani G, Angeli A (2001): Treatment of medullary thyroid carcinoma: an update. *Endocrine-related cancer*; 8(2):135-47.
5. Schmid KW (2010): Pathogenese, Klassifikation und Histologie von Schilddrüsenkarzinomen. *Der Onkologe*; 16(7):644-56.
6. Raue F, Frank-Raue K (2015): Epidemiology and Clinical Presentation of Medullary Thyroid Carcinoma. In: *Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. [Zugriff: URL.
7. Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M (2010): Medullary thyroid carcinoma. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*; 22(6):475-85.
8. Elisei R, Tacito A, Ramone T, Ciampi R, Bottici V, Cappagli V, et al. (2019): Twenty-Five Years Experience on RET Genetic Screening on Hereditary MTC: An Update on The Prevalence of Germline RET Mutations. *Genes*; 10(9)
9. Romei C, Ciampi R, Casella F, Tacito A, Torregrossa L, Ugolini C, et al. (2018): RET mutation heterogeneity in primary advanced medullary thyroid cancers and their metastases. *Oncotarget*; 9(11):9875-84.
10. Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. (2015): Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*; 25(6):567-610.
11. Frank-Raue K, Raue F (2015): Hereditary Medullary Thyroid Cancer Genotype-Phenotype Correlation. *Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*; 204:139-56.
12. National Cancer Institute (NCI) (2015): NCI Dictionary of Cancer Terms. [Zugriff: 26.07.2021]. URL: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=46053>.
13. Spitzweg C, Bible KC, Hofbauer LC, Morris JC (2014): Advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: the sodium iodide symporter and other emerging therapeutic targets. *The lancet Diabetes & endocrinology*; 2(10):830-42.
14. 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(9):2167-70.
15. Castellone MD, Santoro M (2008): Dysregulated RET signaling in thyroid cancer. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*; 37(2):363-74.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Sippel RS, Kunnimalaiyaan M, Chen H (2008): Current management of medullary thyroid cancer. *The oncologist*; 13(5):539-47.

20. Roman S, Lin R, Sosa JA (2006): Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer*; 107(9):2134-42.
21. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, et al. (1998): Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine. *Clinical endocrinology*; 48(3):265-73.
22. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. (2009): Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*; 19(6):565-612.
23. Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, Vecchio G, Fusco A (2004): Minireview: RET: normal and abnormal functions. *Endocrinology*; 145(12):5448-51.
24. Karges W, Brabant G (2010): Schilddrüsenkarzinom–Klinik und Diagnostik. *Der Onkologe*; 16(7):657-65.
25. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. (2019): Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; 30(12):1856-83.
26. Haddad RI, Bischoff L, Bernet V, Blomain E, Busaidy NL, Dickson P, et al. (2021): NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*;
27. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B, et al. (2021): Chronic myeloid leukemia, version 1.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*; 18(10):1385-415.
28. European Medicines Agency (EMA) (2011): Assessment Report Caprelsa. Stand: 12.07.2021 [Zugriff: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002315/WC500123603.pdf.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2012): Vandetanib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A12-09. Stand: 13.06.2012 [Zugriff: URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-118/2012-03-15-D-030_Vandetanib_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.
30. Reiners C, Dietlein M, Luster M (2008): Struma maligna - Schilddrüsenkarzinome. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*; 133(43): 2215 - 28.
31. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JW (2012): 2012 European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J*; 1(1):5-14.
32. Tumorregister München (2021): ICD-10 C73: Medulläres Schilddrüsenca. - Inzidenz und Mortalität. [Zugriff: 29.04.2021]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC73M_G-ICD-10-C73-Medullaeres-Schilddruesenca.-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf.
33. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) (2020): Jahresbericht 2018 des Bayerischen Krebsregisters Krebs in Bayern in den Jahren 2013 und 2014. [Zugriff: 29.04.2021]. URL: https://www.lgl.bayern.de/downloads/gesundheit/krebsregister/doc/Jahresberichte/Jahresbericht_2018.pdf.
34. Klinisches Krebsregister für Brandenburg und Berlin gGmbH (2020): Jahresbericht 2019 Klinisches Krebsregister Brandenburg/Berlin - Berichtsjahre 2009 - 2018.

- [Zugriff: 29.04.2021]. URL: https://www.kkrbb.de/files/172EAD78A9A/KKRBB_2019_Jahresbericht.pdf.
35. Klinisches Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern (2020): Jahresbericht 2020 des Klinischen Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommern - Diagnosejahre 2008 - 2018. [Zugriff: 29.04.2021]. URL: <https://www.kkr-mv.de/veroeffentlichungen/>.
36. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen, Klinisches Krebsregister Niedersachsen, Klinische Landesauswertungsstelle Niedersachsen (2020): Krebs in Niedersachsen Jahresbericht 2020 mit Datenreport 2017 - 2018. [Zugriff: 29.04.2021]. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/jahresberichte/JB2020/JB2020%20EKN%20KKN%20KLast%20Gesamt.pdf>.
37. Krebsregister Schleswig-Holstein (2021): Krebs in Schleswig-Holstein Band 12. Inzidenz, Mortalität, Prävalenz und Überlebensraten in den Jahren 2015 bis 2017. [Zugriff: 29.04.2021]. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/bericht/krebs-in-schleswig-holstein-band-11-inzidenz-und-mortalitaet-in-den-jahren-2015-bis-2017-dreijahresbericht>.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014): Cabozantinib – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. [Zugriff: 08.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-573/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf>.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): 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 - Cabozantinib. Stand: 22.01.2015 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3084/2015-01-22_AM-RL-XII_Cabozantinib_2014-08-01-D-121_TrG.pdf.
40. Raue F, Frank-Raue K (2010): Update multiple endocrine neoplasia type 2. Fam Cancer; 9(3):449-57.
41. Tumorregister München (2021): ICD-10 C73: Medulläres Schilddrüsenca. Survival. [Zugriff: 06.08.2021]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73M_G-ICD-10-C73-Medullaeres-Schilddruesenca.-Survival.pdf.
42. Raue F, and the German MTCMENS (1998): German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry. Langenbeck's Archives of Surgery; 383(5):334-6.
43. AstraZeneca GmbH (2013): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Vandetanib (Caprelsa®), 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. Stand: 07.03.2013 [Zugriff: 20.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-242/2013-03-07_Modul3A_Vandetanib.pdf.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2013): Vandetanib – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. [Zugriff: 08.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-244/2013-06-13_D-059_Vandetanib_5b_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): 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. Stand: 05.09.2013 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1807/2013-09-05_AM-RL-XII_Vandetanib_BAnz.pdf.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): 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. Stand: 05.09.2013 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2480/2013-09-05_AM-RL-XII_Vandetanib_TrG.pdf.
47. Statistisches Bundesamt (2020): Bevölkerungsstand nach Nationalität und Geschlecht 2020. [Zugriff: 08.08.2021]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html?view=main\[Print\]](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html?view=main[Print]).
48. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2021): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [Zugriff: 08.08.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.
49. Robert-Koch-Institut (RKI) (2012): Krebs in Deutschland für 2007/2008. [Zugriff: 10.08.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_8.pdf?blob=publicationFile.
50. Genzyme Europe B.V. (2012): Caprelsa® 100 mg/300 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2020 [Zugriff: 25.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-16 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-8 bis 3-16 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vandetanib (Caprelsa®) Filmtabletten	Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Erwachsenen mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	Kontinuierlich: Einmal täglich	365	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cabozantinib (COMETRIQ®) Hartkapseln	Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	Kontinuierlich: Einmal täglich	365	1 Tag
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Vandetanib

Vandetanib (Caprelsa®) wird zur Behandlung des aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Erwachsenen mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung angewendet [1].

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-7 basieren auf der Fachinformation von Caprelsa® [1]. Demnach wird Vandetanib kontinuierlich einmal täglich eingenommen. Gemäß Fachinformation kann die Behandlung mit Vandetanib fortgeführt werden „bis zur Progression der Erkrankung oder bis der Nutzen der Fortsetzung der Behandlung nicht mehr deren Risiken überwiegt. Dabei soll die Schwere der Nebenwirkungen im Verhältnis zum Ausmaß der klinischen Stabilisierung des Tumorstatus abgewogen werden.“ Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird als Behandlungsdauer ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Folglich ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage mit Vandetanib.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Cabozantinib

Cabozantinib (COMETRIQ®) wird zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung angewendet [2].

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-7 basieren auf der Fachinformation von COMETRIQ® [2]. Dementsprechend wird Cabozantinib kontinuierlich einmal täglich eingenommen. Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Cabozantinib „so lange fortgesetzt werden, bis der Patient klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert oder eine nicht-akzeptable Toxizität auftritt.“ Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird als Behandlungsdauer ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Folglich ergeben sich insgesamt 365 Behandlungstage mit Cabozantinib.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vandetanib (Caprelsa®) Filmtabletten	Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Erwachsenen mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	Kontinuierlich: Einmal täglich	365 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Cabozantinib (COMETRIQ®) Hartkapseln	Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	Kontinuierlich: Einmal täglich	365 Tage
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne 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 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vandetanib (Caprelsa®) Filmtabletten	Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Erwachsenen mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	365 Tage	300 mg (\cong 1 Filmtablette à 300 mg)	109.500 mg (\cong 365 Filmtabletten à 300 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cabozantinib (COMETRIQ®) Hartkapseln	Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	365 Tage	140 mg (\cong 3 Hartkapseln à 20 mg + 1 Hartkapsel à 80 mg)	51.100 mg (\cong 1.095 Hartkapseln à 20 mg + 365 Hartkapseln à 80 mg)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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).

Die für die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient notwendigen Angaben in Tabelle 3-9, wie Dosierung und Anwendungsfrequenz der jeweiligen Präparate, basieren auf den entsprechenden Fachinformationen und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr [1, 2]. Der Jahresverbrauch pro Patient wurde in Milligramm und Anzahl Filmtabletten bzw. Hartkapseln angegeben.

Zu bewertendes Arzneimittel: Vandetanib

Die Angaben zum Verbrauch von Vandetanib in Tabelle 3-9 wurden der Fachinformation von Caprelsa® entnommen [1].

Die empfohlene Dosis Vandetanib beträgt einmal täglich 300 mg. Dosisanpassungen aufgrund von Unverträglichkeiten bleiben unberücksichtigt, da diese patientenindividuell erfolgen und gemäß der Beschlusspraxis des G-BA im Rahmen einer kontinuierlichen Therapie bei der Berechnung zu vernachlässigen sind [3-5]. Folglich ergibt sich ein täglicher Verbrauch von 1 Filmtablette à 300 mg pro Patient. Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Verbrauch 109.500 mg (= 365 Behandlungstage × 300 mg) pro Patient. Dies entspricht 365 Filmtabletten à 300 mg (= 365 Behandlungstage × 1 Filmtablette à 300 mg).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Cabozantinib

Die Angaben zum Verbrauch von Cabozantinib in Tabelle 3-9 wurden der Fachinformation von COMETRIQ® entnommen [2].

Die empfohlene Dosis Cabozantinib beträgt 140 mg einmal täglich, eingenommen als 3 Hartkapseln à 20 mg und 1 Hartkapsel à 80 mg. Dosisanpassungen aufgrund von Unverträglichkeiten bleiben unberücksichtigt, da diese patientenindividuell erfolgen und gemäß der Beschlusspraxis des G-BA im Rahmen einer kontinuierlichen Therapie bei der Berechnung zu vernachlässigen sind. Folglich ergibt sich ein täglicher Verbrauch von 3 Hartkapseln à 20 mg und 1 Hartkapsel à 80 mg pro Patient. Auf ein Jahr gerechnet beträgt der Verbrauch 51.100 mg (= 365 Behandlungstage × 140 mg) pro Patient. Dies entspricht 1.095 Hartkapseln à 20 mg (= 365 Behandlungstage × 3 Hartkapseln à 20 mg) und 365 Hartkapseln à 80 mg (= 365 Behandlungstage × 1 Hartkapsel à 80 mg).

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. 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 SGB V 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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 ¹
Zu bewertendes Arzneimittel		
Vandetanib (Caprelsa®) Filmtabletten	Caprelsa® 300 mg Filmtabletten 30 Stück 300 mg (N1), PZN: 9279713 AVP: 4.758,69 €	4.488,43 € [1,77 € ^{a)} ; 268,49 € ^{b)}]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Cabozantinib (COMETRIQ®) Hartkapseln	COMETRIQ® 20 mg/80 mg Hartkapseln 84 Stück 20 mg und 28 Stück 80 mg, PZN: 10357826 AVP: 5.695,60 €	5.371,83 € [1,77 € ^{a)} ; 322,00 € ^{b)}]
Stand Lauer-Taxe: 15.09.2021		
^{a)} Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V		
^{b)} Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; AVP: Apothekenverkaufspreis		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-10 aufgeführten Präparate wurden der Lauer-Taxe zum 15.09.2021 entnommen. Tabelle 3-10 bildet die Apothekenverkaufspreise (AVP) (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ab. Sofern zutreffend, wurden folgende Abschläge von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für patentfreie und wirkstoffgleiche, nicht festbetragsregelte Produkte in Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %)

Die aufgeführten Abschläge wurden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurden nur die in der Lauer-Taxe gelisteten und im Verkehr befindlichen Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-)importiert wurden, wurden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wurde jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Mit den in Tabelle 3-10 angeführten Preisen wurden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Zu bewertendes Arzneimittel: Vandetanib

Caprelsa® 300 mg Filmlipetten (PZN: 9279713)

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) gemäß § 78 (3a) Satz 1 AMG beträgt 3.835,62 € für eine Packung mit 30 Filmlipetten à 300 mg. Der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 4.758,69 € auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von derzeit 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % (\cong 268,49 €) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Produkte ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 4.488,43 € (= 4.758,69 € - 1,77 € - 268,49 €).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Cabozantinib

COMETRIQ® 20 mg/80 mg Hartkapseln (PZN: 10357826)

Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) gemäß § 78 (3a) Satz 1 AMG beträgt 4.600,00 € für eine Packung mit 112 Hartkapseln, wobei die Packung 84 Hartkapseln à 20 mg und 28 Hartkapseln à 80 mg enthält. Der resultierende Apothekenverkaufspreis inkl. Mehrwertsteuer für eine Packung beträgt 5.695,60 € auf Basis der AMPreisV. Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von derzeit 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % (\cong 322,00 €) auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Produkte ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 5.371,83 € (= 5.695,60 € - 1,77 € - 322,00 €).

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien

In diesem Abschnitt werden in Tabelle 3-11 die Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie, basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresverbrauch aus Tabelle 3-9 und den jeweiligen Kosten aus Tabelle 3-10, ermittelt. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr berechnen sich dabei aus den Kosten pro Packung (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) multipliziert

mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen². Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresverbrauch dividiert durch die Anzahl an Einheiten (Filmtabletten, Hartkapseln usw.) pro Packung. Bei dieser Kalkulation wurden jeweils die Packungen und Packungsgrößenkombinationen verwendet, welche den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisieren.

Tabelle 3-11: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ¹	Jahresverbrauch pro Patient ²	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ³
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vandetanib (Caprelsa®) Filmtabletten	Caprelsa® 300 mg Filmtabletten 30 Stück 300 mg (N1), PZN: 9279713 AVP: 4.758,69 €	4.488,43 €	365 Filmtabletten (12,17 Packungen)	54.609,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cabozantinib (COMETRIQ®) Hartkapseln	COMETRIQ® 20 mg/80 mg Hartkapseln 84 Stück 20 mg und 28 Stück 80 mg, PZN: 10357826 AVP: 5.695,60 €	5.371,83 €	1.095 Hartkapseln à 20 mg + 365 Hartkapseln à 80 mg (13,04 Packungen)	70.025,64 €
¹⁾ Vgl. Tabelle 3-10 ²⁾ Vgl. Tabelle 3-9 ³⁾ Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen PZN: Pharmazentralnummer; AVP: Apothekenverkaufspreis				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

² Dargestellt ist, falls zutreffend, jeweils die auf zwei Nachkommastellen gerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt jedoch mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. 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. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vandetanib (Caprelsa®) Filmtabletten	Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Erwachsenen mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cabozantinib (COMETRIQ®) Hartkapseln	Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0	0

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß der G-BA-Modulvorlage sind lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen.

Laut der Fachinformation zu Vandetanib (Caprelsa®) ist eine Kontrolle der Herzfunktion (Elektrokardiogramm - EKG) und eine Messung der Serumspiegel von Kalium, Kalzium und Magnesium sowie des thyroid-stimulierenden Hormons (TSH) bei Behandlungsbeginn, 1, 3, 6 und 12 Wochen nach Behandlungsbeginn sowie danach alle 3 Monate über mindestens ein Jahr notwendig. Darüber hinaus ist die Anzahl der Messungen nicht quantifizierbar. Weiterhin sollten Patienten hinsichtlich Hypertonie überwacht und bei Bedarf behandelt werden [1]. Laut der Fachinformation zu Cabozantinib (COMETRIQ®) ist bei der Anwendung von Cabozantinib während der Behandlung ebenfalls eine regelmäßige Überwachung mittels EKG und Elektrolytuntersuchung (Kalzium, Kalium und Magnesium im Serum) zu erwägen. Zudem sollten alle Patienten auf Hypertonie untersucht und bei Bedarf mit einer antihypertensiven Standardtherapie behandelt werden [2]. Da die zuvor aufgeführten Untersuchungen und Behandlungen jeweils auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels und auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen oder es sich um regelhafte Laborleistungen handelt, stellen sie gemäß der G-BA-Modulvorlage keine zusätzlichen GKV-Leistungen dar.

Weitere Leistungen, die aus den Fachinformationen von Caprelsa® und COMETRIQ® hervorgehen, bleiben an dieser Stelle ebenfalls unberücksichtigt, da die Leistungen patientenindividuell anfallen, es sich um Empfehlungen und nicht um zwingend durchzuführende Leistungen handelt oder lediglich Kosten für regelhafte Laborleistungen bzw. ärztliche Behandlungskosten entstehen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend, da keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen.

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich

notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vandetanib (Caprelsa®) Filmtabletten	Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Erwachsenen mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Cabozantinib (COMETRIQ®) Hartkapseln	Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Vandetanib (Caprelsa®) Filmtabletten	Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Erwachsenen mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	54.609,23 €	0 €	0 €	54.609,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cabozantinib (COMETRIQ®) Hartkapseln	Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung	70.025,64 €	0 €	0 €	70.025,64 €
Die dargestellten Werte sind kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Werte herangezogen. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

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 sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden.

Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Vandetanib ist indiziert für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen MTC bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Die Größe der GKV-Zielpopulation wird auf eine Spanne von **95 – 1.135 Patienten** geschätzt (siehe Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4). Da es sich beim MTC um eine seltene Erkrankung handelt und keine genauen Angaben für die Patientenzahl im Anwendungsgebiet verfügbar sind, ist diese Angabe mit Unsicherheiten behaftet, denen durch die Anwendung von Spannen begegnet wurde.

Aussagen über die Entwicklung von Versorgungsanteilen einzelner Arzneimittel sind mit hohen Unsicherheiten behaftet. Darüber hinaus wird der künftige Einsatz durch Faktoren wie die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung beeinflusst. Zu diesen Faktoren liegen keine hinreichend belastbaren Daten vor, die das Ausmaß des Einflusses dieser Faktoren beschreiben. Eine belastbare Schätzung des Versorgungsanteils von Vandetanib ist aus den genannten Gründen nicht möglich.

Im Folgenden werden mögliche Einflussfaktoren auf den zu erwartenden Versorgungsanteil für Vandetanib dargestellt.

Patientenpräferenz und Versorgungskontext

Ist eine systemische Therapie indiziert, könnten nachfolgende Gründe bei einem Teil der Patienten in der Zielpopulation gegen eine Therapie mit Vandetanib sprechen:

- Individuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientenpopulationen gemäß Fachinformation sowie bei Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit.
- Entscheidung des Patienten gegen eine Therapie wegen des substanzspezifischen Nebenwirkungsprofils.
- Präferenzen des Arztes oder der Patienten für eine Therapiealternative (z. B. Cabozantinib) oder auch für den Einschluss in eine klinische Studie.

Kontraindikationen

In den Fachinformationen von Vandetanib sind als Kontraindikationen „Unverträglichkeiten 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, Toremifen, Mizolastin, Moxifloxacin, Antiarrhythmika der Klasse IA und III“ und „Stillzeit“ angegeben [1].

Therapieabbrüche

Informationen über Therapieabbrüche unter Vandetanib konnten bislang unter anderem innerhalb der Zulassungsstudie 58 und in der nicht-interventionellen Post Authorization Study (PASS) Studie 104 gewonnen werden. In der Studie 58 lag die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund eines unerwünschten Ereignisses bei ca. 12 % [1]. In der Studie 104 brachen 15,4 % der Patienten die Behandlung mit Vandetanib aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab [6].

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Wie in Abschnitt 3.1.2 beschrieben steht mit Cabozantinib seit 2014 die einzig zugelassene Therapiealternative im Anwendungsgebiet von Vandetanib zur Verfügung. Vandetanib und Cabozantinib werden in Leitlinien gleichwertig empfohlen [7-10]. Die Therapieentscheidung erfolgt patientenindividuell unter anderem auf Basis von Kontraindikationen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und dem Toxizitätsprofil des jeweiligen Arzneimittels. Durch die bestehende Therapiealternative kann der entsprechende Versorgungsanteil niedriger liegen als die in Abschnitt 3.2.4 angegebene GKV-Zielpopulation.

Insgesamt kann anhand der oben aufgeführten Kriterien und aus den genannten Unsicherheiten keine zuverlässige Abschätzung des Versorgungsanteils erfolgen.

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.

Aufgrund der unsicheren Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile können keine zuverlässigen Angaben zur Änderung der Jahrestherapiekosten gemacht werden.

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). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben in diesem Abschnitt beziehen sich auf die Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel (*Summary of product characteristics (SmPC)*/Fachinformation).

Für die Ermittlung der Apothekenabgabepreise für Vandetanib (Caprelsa®) und Cabozantinib (COMETRIQ®) sowie für die Berechnung der Kosten für die GKV wurden die AMPPreisV und gesetzlich vorgeschriebene Rabatte nach § 130 Abs. 1 SGB V und nach § 130a Abs. 1 SGB V herangezogen. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 15.09.2021 aus der Lauer-Taxe.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zum Verbrauch wurden jeweils den Produktinformationen von Caprelsa® und COMETRIQ® entnommen [1, 2].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Genzyme Europe B.V. (2012): Caprelsa® 100 mg/300 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2020 [Zugriff: 25.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Ipsen Pharma (2014): Cometriq® 20 mg/80 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Februar 2021 [Zugriff: 22.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre). [Zugriff: 10.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6363/2020-02-20_AM-RL-XII_Dupilumab_nAWG_D-483_TrG.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Baloxavir marboxil (Influenza, ≥ 12 Jahre). [Zugriff: 10.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7743/2021-08-05_AM-RL-XII_Baloxavir-marboxil_D-626_TrG.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Niraparib (Neubewertung nach Fristablauf (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom)). [Zugriff: 10.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7681/2021-07-15_AM-RL-XII_Niraparib_D-643_TrG.pdf.

6. Sanofi (2013): Genzyme a Sanofi Company, D4200C00104 OBS14778 - European, Observational, Prospective Study to Evaluate the Benefit/Risk of Vandetanib in RET Mutation Negative and Positive Patients With Symptomatic, Aggressive, Sporadic, Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Medullary Thyroid Cancer. [Zugriff: 09.08.2021]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01945762>.
7. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. (2019): Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; 30(12):1856-83.
8. Haddad RI, Bischoff L, Bernet V, Blomain E, Busaidy NL, Dickson P, et al. (2021): NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*;
9. Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. (2015): Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*; 25(6):567-610.
10. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B, et al. (2021): Chronic myeloid leukemia, version 1.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*; 18(10):1385-415.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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.

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der aktuellen Fachinformation (Stand Januar 2020) des zu bewertenden Arzneimittels Vandetanib entnommen [1]. Alle in dem vorliegenden Abschnitt angegebenen Abschnittsverweise entsprechen den Vorgaben aus dieser Fachinformation.

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

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).

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mit MTC

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen sollte auf Basis der Körperoberfläche (KOF) in mg/m² erfolgen. Kindern und Jugendlichen, die mit Vandetanib behandelt werden, deren Eltern oder Pflegekräften muss der Einnahmeplan/das Therapie-Tagebuch ausgehändigt werden und sie müssen über die einzunehmende Dosis für die Initialtherapie sowie über jede Dosisanpassung informiert werden. Empfohlene Dosisregime und Dosismodifikationen sind in Tabelle 1 dargestellt.

KOF (m²)	Anfangsdosis (mg)^a	Erhöhte Dosis (mg)^b bei guter Verträglichkeit der Anfangsdosis nach 8 Wochen	Reduzierte Dosis (mg)^c
0,7 bis < 0,9	100 jeden zweiten Tag	100 täglich	-
0,9 bis < 1,2	100 täglich	7-Tage-Plan: 100-200-100-200-100-200-100	100 jeden zweiten Tag
1,2 bis < 1,6	7-Tage-Plan: 100-200-100-200-100-200-100	200 täglich	100 täglich
≥ 1,6	200 täglich	300 täglich	7-Tage-Plan: 100-200-100-200-100-200-100

- a) Die Anfangsdosis ist die Dosis, mit der die Behandlung initiiert werden sollte.
- b) Höhere Vandetanib-Dosen über 150 mg/m² wurden in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen nicht angewendet.
- c) Patienten mit einer Nebenwirkung, die eine Dosisreduktion erforderlich macht, sollten die Einnahme von Vandetanib für mindestens eine Woche unterbrechen. Nach vollständiger Erholung von der Nebenwirkung kann die Einnahme danach mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden.

Dosisanpassungen bei Kindern und Jugendlichen mit MTC

- Bei einem Ereignis mit CTCAE-Grad 3 oder einer höheren Toxizität oder einer Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG sollte die Behandlung mit Vandetanib zumindest zeitweilig ausgesetzt und mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden, sobald kein Toxizitätszeichen mehr vorliegt oder sich dieses bis zu einem CTCAE-Grad 1 verbessert hat.
- Patienten, die die Anfangsdosis (^a in Tabelle 1) erhalten, sollten die Behandlung mit der reduzierten Dosis (^c in Tabelle 1) wieder aufnehmen.

- Patienten, die die erhöhte Dosis erhalten (^b in Tabelle 1), sollten die Behandlung mit der Anfangsdosis (^a in Tabelle 1) wieder aufnehmen. Sollte ein anderes Ereignis der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) des Grades 3 oder eine höhere Toxizität oder eine Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG eintreten, sollte die Behandlung mit Vandetanib zumindest zeitweilig ausgesetzt und mit der reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden (^c in Tabelle 1), sobald keine Toxizität mehr vorliegt oder sich diese bis zu einem CTCAE-Grad 1 verbessert hat.
- Wenn ein weiteres Ereignis des CTCAE-Grades 3 oder eine höhere Toxizität oder eine Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG auftritt, sollte die Behandlung mit Vandetanib dauerhaft abgesetzt 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).

Dauer der Anwendung

Vandetanib kann angewendet werden bis zur Progression der Erkrankung oder bis der Nutzen der Fortsetzung der Behandlung nicht mehr deren Risiken überwiegt. Dabei soll die Schwere der Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation) im Verhältnis zum Ausmaß der klinischen Stabilisierung des Tumorstatus abgewogen werden.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Vandetanib sollte Kindern unter 5 Jahren nicht gegeben werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vandetanib bei Kindern unter 5 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Für Kinder jünger als 9 Jahre mit hereditärem MTC liegen keine Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Patienten im Alter von 5 bis 18 Jahren sollten Dosierungen gemäß dem Nomogramm in Tabelle 1 erhalten. Höhere Dosen von Vandetanib über 150 mg/m² wurden in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen nicht angewendet.

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 Nierenfunktion bei Kindern und Jugendlichen mit MTC

Für die Anwendung von Vandetanib bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten von erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

- Bei Kindern und Jugendlichen mit leichter Niereninsuffizienz wird keine Änderung der Anfangsdosis empfohlen.
- Die in Tabelle 1 aufgeführte reduzierte Dosis kann bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer Niereninsuffizienz angewendet werden. Individuelles Patientenmanagement durch den Arzt wird benötigt, besonders bei Kindern und Jugendlichen mit geringer KOF.
- Vandetanib wird bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Niereninsuffizienz nicht empfohlen.

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).

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

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. 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, erneut 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, unausgeglichenem 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 Abschnitt 4.3 und 4.5 der Fachinformation).

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

Patienten, bei denen einmalig eine Verlängerung des QTc-Intervalls auf ≥ 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. Es 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 demjenigen der Gruppe mit RET-Mutationen unterscheiden. Bei Patienten, deren RET-Mutationsstatus negativ sein könnte, sollte vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden, und die Anwendung von Vandetanib sollte aufgrund der Risiken, die mit der Behandlung im Zusammenhang stehen, sorgfältig geprüft werden. Ein Test auf RET-Mutation wird daher empfohlen. Bei der Ermittlung des RET-Mutationsstatus sollten Gewebeproben möglichst zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns anstatt zum Zeitpunkt der Diagnose gewonnen werden (siehe Abschnitte 4.1 und 5.1 der Fachinformation).

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. Bei schwerwiegenderen Hautreaktionen (wie Stevens-Johnson-Syndrom) wird eine Überweisung des Patienten empfohlen, um dringend einen entsprechenden Facharzt zu konsultieren.

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, als 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 Fachinformation).

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 Fachinformation).

Aneurysmen und Arteriendissektionen

Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/oder Arteriendissektionen begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Caprelsa sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Vandetanib wird nicht für die Anwendung bei erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen 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 Fachinformation).

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 Referenzwertes) 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 Fachinformation).

Erhöhungen der Alaninaminotransferase

Bei Patienten, die mit Vandetanib behandelt werden, kommt es häufig zu Erhöhungen der Alaninaminotransferase. Ein Großteil der Erhöhungen geht unter fortgesetzter Therapie mit Vandetanib zurück, andere gehen üblicherweise nach 1 – 2-wöchigen Unterbrechung der Therapie 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 Fachinformation).

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 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.

Kinder und Jugendliche

Basierend auf der Größemessung bei allen Untersuchungsterminen wiesen alle Kinder und Jugendlichen im Rahmen einer pädiatrischen Studie ein lineares Wachstum während der Anwendung von Vandetanib auf. Es stehen jedoch keine Langzeitdaten in Bezug auf die Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen zur Verfügung.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Effekte von Vandetanib auf andere Arzneimittel

Die Exposition von Midazolam (CYP3A4-Substrat) wurde bei gesunden Probanden bei gleichzeitiger Gabe einer Einzeldosis von 800 mg Vandetanib nicht beeinflusst.

Vandetanib ist ein Inhibitor des organischen Kationentransporters 2 (OCT2). Bei gleichzeitiger Gabe mit Vandetanib waren die $AUC_{(0-t)}$ und C_{max} von Metformin (OCT2-Substrat) bei gesunden Probanden mit Wild-Typ für OCT2 um 74 % bzw. 50 % erhöht und die Cl_R von Metformin war um 52 % erniedrigt. Bei Patienten, die gleichzeitig Metformin und Vandetanib erhalten, werden eine angemessene klinische Überwachung und/oder Laborkontrollen empfohlen. Diese Patienten benötigen möglicherweise eine geringere Metformin-Dosis.

Bei gesunden Probanden waren die $AUC_{(0-t)}$ und C_{max} von Digoxin (P-Glykoprotein[P-gp]-Substrat) bei gleichzeitiger Gabe aufgrund der Inhibition des P-gp durch Vandetanib um 23 % bzw. 29 % erhöht. Darüber hinaus kann der bradykarde Effekt von Digoxin das durch

Vandetanib bedingte Risiko für QTc-Intervall-Verlängerung und Torsade de pointes erhöhen. Daher werden bei Patienten, die gleichzeitig Digoxin und Vandetanib erhalten, eine angemessene klinische Überwachung (z. B. EKG) und/oder Laborkontrollen empfohlen. Diese Patienten benötigen möglicherweise eine geringere Digoxin-Dosis (Zur Überwachung von Vandetanib, siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ und Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ der Fachinformation).

Bezüglich anderer P-gp-Substrate, wie zum Beispiel Dabigatran, wird bei Kombination mit Vandetanib eine klinische Überwachung empfohlen.

Effekte anderer Arzneimittel auf Vandetanib

Bei gesunden Probanden wurde zwischen Vandetanib (Einzeldosis von 300 mg) und dem potenten CYP3A4-Inhibitor Itraconazol (wiederholte Dosen von 200 mg einmal täglich) keine klinisch signifikante Interaktion gezeigt. Bei gesunden männlichen Probanden war die Vandetanib-Exposition bei einer gleichzeitigen Gabe mit dem potenten CYP3A4-Induktor Rifampicin um 40 % vermindert. Die Gabe von Vandetanib mit potenten CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden.

Bei gleichzeitiger Gabe mit Omeprazol war die C_{max} von Vandetanib bei gesunden Probanden um 15 % erniedrigt, während die $AUC_{(0-t)}$ von Vandetanib nicht beeinflusst wurde. Weder C_{max} noch $AUC_{(0-t)}$ von Vandetanib wurden bei gleichzeitiger Gabe mit Ranitidin beeinflusst. Daher ist keine Anpassung der Dosierung von Vandetanib erforderlich, wenn Vandetanib zusammen mit Omeprazol oder Ranitidin angewendet wird.

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

- Kontraindizierte Kombinationen (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation): 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

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 Fachinformation).

Wenn Vandetanib während der Schwangerschaft angewendet oder die Patientin während der Therapie schwanger wird, 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 Fachinformation).

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 Fachinformation).

Auswirkungen auf die Reproduktion bei Kindern und Jugendlichen, die mit Vandetanib behandelt werden, sind nicht bekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Diarrhö, Hautausschlag, Übelkeit, Hypertonie und Kopfschmerzen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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 2, 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 2: Nebenwirkungen und Systemorganklasse				
Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Nasopharyngitis, Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfekti- onen	Pneumonie, Sepsis, Influenza, Zystitis, Sinusitis, Laryngitis, Folliculitis, Furunkel, Pilzinfektion, Pyelonephritis	Appendizitis, Staphylokokke- n-Infektion, Divertikulitis, Zellulitis, Abszess der Abdominalwan- d	
<i>Endokrine Erkrankungen</i>		Hypothyreose		
<i>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</i>	Appetitabnahme, Hypokalzämie	Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Dehydratation, Hyponatriämie	Malnutrition	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Schlafstörungen, Depression	Angst		
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysästhesie, Schwindel	Tremor, Lethargie, Bewusstseinsver- lust, Gleichgewichts- störungen, Geschmacks- störungen	Konvulsion, Klonus, Gehirnödeme	
<i>Augenerkrank- ungen</i>	Verschwommene s Sehen, Strukturveränder- ung der Hornhaut (einschließlich Ablagerungen auf der Hornhaut und	Sehstörung, Halos, Photopsie, Glaukome, Konjunktivitis, Augentrockenhe- it, Keratopathie	Katarakt, Akkomodat- ionsstörungen	

	Hornhauttrübungen)			
<i>Herzerkrankungen</i>	Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG (*) (**)		Herzinsuffizienz, akutes Herzversagen, Frequenz- und Rhythmusstörungen, Reizleitungsstörungen, ventrikuläre Arrhythmien und Herzstillstand	
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Hypertonie	Hypertensive Krisen, ischämische zerebrovaskuläre Störungen		Aneurysmen und Arteriendissektionen
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		Epistaxis, Hämoptyse, Pneumonitis	Respiratorisches Versagen, Aspirationspneumonie	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Abdominalschmerz, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie	Kolitis, Mundtrockenheit, Stomatitis, Dysphagie, Obstipation, Gastritis, gastrointestinale Hämorrhagie	Pankreatitis, Peritonitis, Ileus, intestinale Perforation, fäkale Inkontinenz	
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		Cholelithiasis		
<i>Erkrankungen der Haut und des</i>	Reaktion aufgrund von Lichtempfind-	Palmar-plantares Erythrodysästhe	Bullöse Dermatitis	

<i>Unterhautzellgewebes</i>	lichkeit, Ausschlag und andere Hautreaktionen (darunter Akne, trockene Haut, Dermatitis, Pruritus), Nagelerkrankungen	sie-Syndrom, Alopezie		
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Proteinurie, Nephrolithiasis	Dysurie, Hämaturie, Nierenversagen, Pollakisurie, Harndrang	Chromaturie, Anurie	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs ort</i>	Asthenie, Erschöpfung, Schmerzen, Ödeme	Pyrexie	Beeinträchtigte Wundheilung	
<i>Untersuchungen</i>	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 ≥ 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).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Kinder und Jugendliche

Daten aus klinischen Studien mit Vandetanib bei Kindern und Jugendlichen mit MTC (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation), die während der Arzneimittelentwicklung gewonnen wurden, sind begrenzt auf 16 Patienten im Alter von 9 Jahren bis 17 Jahren mit hereditärem, medullärem Schilddrüsenkarzinom (Studie IRUSZACT0098). Obwohl die Studiengröße aufgrund des seltenen Vorkommens von MTC bei Kindern gering ist, wird sie im Hinblick auf die Zielpopulation als repräsentativ erachtet. Die aus dieser Studie gewonnenen Ergebnisse zur Sicherheit sind konsistent zum Sicherheitsprofil von Vandetanib bei erwachsenen Patienten mit MTC. Es stehen keine Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen zur Verfügung

Überdosierung

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. Dosen von Vandetanib über 150 mg/m² wurden in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen nicht angewendet.

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 Fachinformation).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen. Im vorliegenden Dossier wird weder für die Gesamtpopulation noch für einzelne Patientengruppen ein Zusatznutzen beansprucht.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Anhang IIB „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ wird darauf verwiesen, dass das Arzneimittel einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) [2].

Folgende „Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“ sind in Anhang IIC genannt:

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt [2].

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen. Im vorliegenden Dossier wird weder für die Gesamtpopulation noch für einzelne Patientengruppen ein Zusatznutzen beansprucht.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind im Anhang IID genannt [2]:

Risk-Management-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten

Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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)
 - 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

Das Schulungsmaterial für Ärzte soll folgende Kernbotschaften enthalten:

QTc-Verlängerung und Torsade de pointes

- 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 wurde;
- 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;
- Die Bedeutung und Verwendung des Patientenpasses.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), auch bekannt als reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

- 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.

Zahn- und Knochenentwicklungsstörungen bei Kindern und Jugendlichen

- Daten aus klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen zeigen, dass Vandetanib das lineare Wachstum nicht beeinträchtigt;

- In präklinischen Studien zeigte Vandetanib einen nachteiligen Effekt auf wachsendes Gewebe, das von einer Vaskularisierung abhängig ist, wie z. B. Zahngewebe und der Wachstumsfuge des Knochens;
- Notwendigkeit einer regelmäßigen Überwachung von Zahn- und Knochenanomalitäten bei Kindern und Jugendlichen.

Medikationsfehler bei Kindern und Jugendlichen

Die Dosierungsempfehlung für Ärzte zur Therapie von Kindern und Jugendlichen soll folgende Schlüsselinformationen enthalten:

- Hinweis, wie die Vandetanib-Dosierung für Kinder und Jugendliche zu berechnen ist;
- Dosierungsregime in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) des Patienten, einschließlich der Darstellung eines 2-wöchigen Dosierungsregime pro KOF;
- Hinweis zur Anwendung/Einnahme von Vandetanib;
- Hinweise, wie der Einnahmeplan/das Therapie-Tagebuch (inklusive der täglich zu dokumentierenden Tabletteneinnahme) von Kindern und Jugendlichen, deren Eltern und Pflegekräften zu verwenden ist.

Der Einnahmeplan/das Therapie-Tagebuch für Kinder, Jugendliche, deren Eltern und Pflegekräfte soll folgende Kernbotschaften enthalten:

- Was Vandetanib ist, welche Erkrankung damit behandelt wird und wie es angewendet wird;
- Wie die Dosierung berechnet wird;
- Welche Nebenwirkungen während der Vandetanib-Therapie auftreten können und welche Überwachung erforderlich ist;
- Wie die Einnahme von Vandetanib in den Tabellen dokumentiert wird (einschließlich der Darstellung eines Beispiels einer ausgefüllten Tabelle);
- Auszufüllende Seiten mit der jeweiligen Dokumentationsmöglichkeit einer 2-wöchigen Therapie und Seiten mit dargestellten Einnahme-Diagrammen, in denen die Tabletteneinnahme dokumentiert („abgehakt“) werden kann.

Der Patientenpass soll folgende Kernbotschaften enthalten:

- Informationen über die Risiken von QTc-Verlängerungen, Torsade de pointes und des posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES);
- Beschreibung von Anzeichen oder Symptomen, bei denen ein Arzt aufzusuchen ist;
- Hinweis, dass ohne Rücksprache mit dem Arzt weder die Vandetanib-Therapie beendet noch die Dosierung verändert werden darf;
- Kontaktdaten des behandelnden Arztes.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen. Im vorliegenden Dossier wird weder für die Gesamtpopulation noch für einzelne Patientengruppen ein Zusatznutzen beansprucht.

3.4.4 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.

Der EU-Risk-Management-Plan enthält folgende, im EPAR veröffentlichte und in der Tabelle 3-16 dargestellten Maßnahmen.

Tabelle 3-16: Tabellarische Übersicht über die Maßnahmen der Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (auch bekannt als reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom, RPLS)	Aufnahme in den Abschnitt 4.4 (Gehirn-MRT sollte bei jedem Patienten mit Krampfanfällen, Verwirrung oder verändertem Geisteszustand durchgeführt werden) Siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation	Schulungsmaterialien für medizinisches Fachpersonal und Patientenpass <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</u> Keine (Jährliche Umfrage bei CAPRELSA-Verordnern und potenziellen verschreibenden Ärzten zur Beurteilung der Effektivität des Schulungsmaterials-Abschlussberichts, der dem Einreichungsdossier für RMP v13.0 beigefügt ist; Die Ergebnisse zeigen, dass die Schulungsmaterialien an einen großen Prozentsatz von Gesundheitsdienstleister in jedem der ausgewählten europäischen Märkte verteilt wurden. Die Schulungsmaterialien sind wirksam gewesen, um medizinische Fachkreise über das Risiko von CAPRELSA zu informieren. Basierend auf dem Niveau der erfassten Daten/Antworten und aufgrund des hohen Wissens- und Verständnisstandes der Ärzte zeigten die Daten Konsistenz oder Verbesserung über einen 3-Jahres-Zeitraum.
QTc-Verlängerung und Torsade de pointes	Aufnahme in den Abschnitt 4.4 (ein EKG und Serumkalium-, -kalzium- und Magnesium und TSH sollten zu Beginn und nach 1, 3, 6 und 12 Wochen nach Behandlungsbeginn durchgeführt werden und anschließend alle 3 Monate für mindestens ein weiteres Jahr) Siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation	Schulungsmaterialien für medizinisches Fachpersonal und Patientenpass <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</u> Studie D4200C00104 (OBS14778)
Wichtige potentielle Risiken		

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Zahn- und Knochen-Abnormalitäten bei Kindern	Aufnahme in den Abschnitt 5.3 der Fachinformation Siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation	Schulungsmaterialien für medizinisches Fachpersonal
Medikationsfehler bei Kindern	Dosisanpassungen bei Kinder und Jugendliche 5 – 18 Jahre mit MTC Aufnahme in den Abschnitt 4.2 Siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation	Schulungsmaterialien für medizinisches Fachpersonal und Dosierungsempfehlungen und Überwachungsleitfaden für Patienten oder Betreuer.
Wichtige fehlende Informationen		
keine		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen. Im vorliegenden Dossier wird weder für die Gesamtpopulation noch für einzelne Patientengruppen ein Zusatznutzen beansprucht.

3.4.5 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.

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14(7) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen (s. Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Auflagen für das Inverkehrbringen von Vandetanib aufgrund der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ gemäß Artikel 14(7) der Verordnung (EC) Nr. 726/2004

Beschreibung	Fällig am
Der Zulassungsinhaber reicht zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Caprelsa in RET-negativen Patienten folgende Daten ein: <ul style="list-style-type: none"> Studienbericht der Studie D4200C00104, einer Anwendungsbeobachtung, die einen retrospektiven Arm zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Vandetanib (Caprelsa) bei einer Dosierung von 300 mg in RET-Mutationsnegativen und -positiven Patienten mit symptomatischem, aggressivem, nicht-erblichem, inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Schilddrüsenkarzinom (MTC) enthält. 	3. Quartal 2020

<ul style="list-style-type: none"> • Neubewertung der Wirksamkeit der Behandlung von RET-negativen Patienten basierend auf einer erneuten Analyse archivierter Tumorproben aus der Zulassungsstudie D4200C00058. 	
---	--

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen. Im vorliegenden Dossier wird weder für die Gesamtpopulation noch für einzelne Patientengruppen ein Zusatznutzen beansprucht.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 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 *EU Risk Management Plan* (RMP) und der aktuellen SmPC (Annex I und II) zu Vandetanib [2, 3]. Des Weiteren ist ein Anhang IV zum EPAR aus dem Jahr 2012 verfügbar [4]. Dieser bezieht sich ausschließlich auf die Indikation bei Erwachsenen und ist nicht mehr aktuell.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 0 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. Genzyme Europe B.V. (2012): Caprelsa® 100 mg/300 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2020 [Zugriff: 25.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2021): EPAR - Product information Anhang I - Anhang III. [Zugriff: 10.08.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caprelsa-epar-product-information_de.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2020): Summary of risk management plan for CAPRELSA (Vandetanib) [Zugriff: URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/caprelsa-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.
4. European Medicines Agency (EMA) (2012): Caprelsa: EPAR - Conditions imposed on member states for safe and effective use - Annex IV. [Zugriff: 17.09.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/conditions-member-states/caprelsa-epar-conditions-imposed-member-states-safe-effective-use-annex-iv_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-19 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Auswertung des QTc-Intervalls	„Das QTc-Intervall sollte vor Behandlungsbeginn sorgfältig ausgewertet werden.“ (S. 1, Abschnitt 4.2)	Ja
2	Überwachung des Patienten	„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 [...]. Der Patient muss entsprechend überwacht werden.“ (S. 1, Abschnitt 4.2)	Ja
3	Bestimmung der Änderungsrate des Calcitoninspiegels	„Die Änderungsrate in Biomarkerspiegeln wie die des Calcitonins (CTN) und/oder des carcinoembryonalen Antigens (CEA) sowie die Änderungsrate des Tumorumfanges 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.“ (S. 2, Abschnitt 4.4)	Nein, es handelt sich um einen Hinweis
4	Bestimmung der Änderungsrate des carcinoembryonalen Antigen-Spiegels		
5	Bestimmung der Änderungsrate des Tumorumfanges		

6	Durchführung EKG	„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 Dosis-unterbrechung, die mehr als zwei Wochen andauert, erneut 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. [...] Zusätzliche Kontrollen des QTc-Intervalls, der Elektrolyte und der Nierenfunktion sind besonders bei Diarrhö, Zunahme von Diarrhö/Dehydratation, unausgeglichenem Elektrolythaushalt und/oder Niereninsuffizienz erforderlich.“ (S. 2-3, Abschnitt 4.4)	Ja
7	Messung des Serumkaliumspiegels		
8	Messung des Serumkalziumspiegels		
9	Messung des Serummagnesiumspiegels		
10	Messung des thyroid-stimulierenden Hormons (TSH)		
11	Kontrolle der Nierenfunktion		
12	Konsultation eines Kardiologen	„Wenn das QTc-Intervall erheblich ansteigt, aber unter 500 ms bleibt, sollte ein Kardiologe zu Rate gezogen werden.“ (S. 3, Abschnitt 4.4)	Ja
13	MRT des Gehirns	„Ein MRT des Gehirns sollte bei jedem Patienten mit Krampfanfällen, Konfusion oder veränderter mentaler Funktion durchgeführt werden.“ (S. 3, Abschnitt 4.4)	Ja
14	Test auf RET-Mutation	„Ein Test auf RET-Mutation wird daher empfohlen.“ (S. 3, Abschnitt 4.4)	Nein, es handelt sich um eine Empfehlung
15	Konsultation eines Dermatologen	„Bei schwerwiegenderen Hautreaktionen (wie Stevens-Johnson-Syndrom) wird eine Überweisung des Patienten empfohlen, um dringend einen entsprechenden Facharzt zu konsultieren.“ (S. 3, Abschnitt 4.4)	Nein, es handelt sich um eine Empfehlung
16	Überwachung hinsichtlich Hypertonie	„Patienten sollten hinsichtlich Hypertonie überwacht [...] werden.“ (S. 3, Abschnitt 4.4)	Ja
17	Überwachung der Alaninaminotransferase	„Eine periodische Überwachung der Alaninaminotransferase wird empfohlen.“ (S. 3, Abschnitt 4.4)	Nein, es handelt sich um eine Empfehlung
18	Untersuchung auf interstitielle Lungen-erkrankung (ILD)	„Bei Patienten, bei denen Symptome einer Atemwegserkrankung wie Atemnot, Husten und Fieber auftreten, sollte [...] unverzüglich eine Untersuchung eingeleitet werden.“ (S. 3, Abschnitt 4.4)	Ja
19	Aufklärung des Patienten über Risiken und Ausstellung des Patientenpasses	„Der verschreibende Arzt muss die Risiken der Caprelsa-Therapie mit dem Patienten besprechen. Mit jeder Verschreibung wird dem Patienten der Patientenpass ausgehändigt.“ (S. 3, Abschnitt 4.4)	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben entstammen der Fachinformation von Caprelsa® mit Stand vom Januar 2020.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-19, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-19 bei.

Die Anwendung von Caprelsa® setzt gemäß Fachinformation ausschließlich regelhafte zwingend erforderliche ärztliche Leistungen voraus, die gegenwärtig vom Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) vollständig abgebildet werden [1, 2]. Die zugehörigen Gebührenordnungspositionen gemäß EBM der in Tabelle 3-18 aufgeführten zwingend erforderlichen Leistungen sind exemplarisch der nachfolgenden Übersicht zu entnehmen.

Tabelle 3-19: Zwingend erforderliche ärztliche Leistungen gemäß aktuell gültiger Fachinformation und zugehörige Gebührenordnungspositionen gemäß des EBM

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Gebührenordnungsposition gemäß EBM	Leistung gemäß EBM
1	Auswertung des QTc-Intervalls	13491 oder 13492	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr <u>oder</u> für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres
2	Überwachung des Patienten	13491 oder 13492	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr <u>oder</u> für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres
6	Durchführung EKG	13491 oder 13492	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr <u>oder</u> für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres
7	Messung des Serumkaliumspiegels	32081	Kalium
8	Messung des Serumkalziumspiegels	32082	Calcium
9	Messung des Serummagnesiumspiegels	32248	Magnesium
10	Messung des thyroid-stimulierenden Hormons (TSH)	32101	TSH
11	Kontrolle der Nierenfunktion	32197	Harnstoff-, Phosphat- und/oder Calcium-Clearance
12	Konsultation eines Kardiologen	13541 oder 13542	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr <u>oder</u> für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres
13	MRT des Gehirns	34410	MRT-Untersuchung des Neurocraniums

16	Überwachung hinsichtlich Hypertonie	13541 <u>oder</u> 13542	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr <u>oder</u> für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres
18	Untersuchung auf interstitielle Lungenerkrankung (ILD)	03330 <u>und/oder</u> 34330 <u>und/oder</u> 09315	Spirographische Untersuchung <u>und/oder</u> CT-Untersuchung des Thorax <u>und/oder</u> Bronchoskopie
19	Aufklärung des Patienten über Risiken und Ausstellung des Patientenpasses	13491 <u>oder</u> 13492	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr <u>oder</u> für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Den zuvor dargestellten Angaben liegt die EBM-Version des 3. Quartals 2021 zugrunde [3].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nach Einschätzung von Sanofi liegen derzeit keine erforderlichen ärztlichen Leistungen vor, die nicht durch den EBM (Stand: 3. Quartal 2021) abgebildet werden [3].

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Genzyme Europe B.V. (2012): Caprelsa® 100 mg/300 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2020 [Zugriff: 25.05.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Ipsen Pharma (2014): Cometriq® 20 mg/80 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Februar 2021 [Zugriff: 22.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2021): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2021. [Zugriff: 29.07.2021]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2021.pdf.

