

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

## **hier: Wirkstoff Vandetanib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 22. Mai 2017  
von 14.40 Uhr bis 16.12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi Genzyme GmbH**:

Herr PD Dr. Gromer  
Frau Dr. Reimann  
Frau Dr. Rosenfeld  
Herr Schinzel

Angemeldete Teilnehmerinnen für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Frau Hein  
Frau Lietz

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) e. V.:**

Herr Prof. Dr. Kreißl

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V. (DGE)**:

Herr Prof. Dr. Raue

Angemeldete Teilnehmerin für die **Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e. V. (GPOH)**:

Frau Dr. Redlich

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

# Mündliche Anhörung



Beginn der Anhörung: 14.40 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zum 35a-Verfahren, hier Zulassungserweiterung Vandetanib zur Behandlung von Jugendlichen und Kindern im Alter von fünf Jahren und älter mit aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom. Es geht um eine relativ kleine Patientenpopulation; die Schätzung geht von eins bis sieben oder von null bis sieben, wobei null für mich eine Größe wäre, die dann die Frage nach der Nutzenbewertung entbehrlich machen würde, wenn es null Patienten gäbe.

Wir haben als Basis die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. April 2017. Dazu haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Sanofi Genzyme und zum anderen die DGHO und die GPOH Stellungnahmen abgegeben, dann die DGE, die DGN, der BPI und der vfa.

Ich begrüße die Teilnehmer und muss Sie einzeln aufrufen, damit wir Sie im Protokoll dann auch entsprechend vermerken können. Für den pharmazeutischen Unternehmer müsste Herr Privatdozent Dr. Gromer anwesend sein – er ist da, ja –, dann Frau Dr. Reimann – sie ist auch da –, dann Frau Dr. Rosenfeld – auch da – und Herr Schinzel – auch da. Ferner müsste für die DGHO Herr Wörmann da sein – ja –, dann für die DGN Herr Professor Kreißl – ja –, dann für die DGE Herr Professor Raue – ja – und Frau Dr. Redlich für die GPOH – ja –, dann Frau Hein für den BPI – sie ist auch da – und Frau Lietz – ja; sie war heute Morgen auch schon da – sowie Herr Rasch und Herr Werner.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir begrüßen also alle ganz herzlich.

Zunächst gebe ich jetzt den geschäftsleitenden Hinweis, dass wir wie üblich Wortprotokoll führen und deshalb jeder, bevor er das Wort ergreift, Namen und entsendendes Unternehmen oder Gesellschaft benenn und dann das Mikrofon benutzt.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zur einleitenden Stellungnahme geben. Mich würde folgende Fragestellung interessieren, weil das auch einer der wesentlichen Knackpunkte ist: Wie vergleichbar sind die Kinder und Jugendlichen hinsichtlich ihrer Erkrankungsgenese und des Krankheitsverlaufs? Hierzu ist gesagt worden, er sei durchaus different zu betrachten. Wie sind die Studienergebnisse unter diesen Gesichtspunkten – Erkrankungsgenese, Krankheitsverlauf – einzuordnen? Dann würde ich zu einem späteren Zeitpunkt auch gern noch etwas über das Nebenwirkungsprofil, insbesondere die QTc-Verlängerung und die Diarrhö, bei Kindern und Jugendlichen hören. Aber zunächst würde mich dann wirklich einmal interessieren: Sind das wirklich vergleichbare Krankheitsverläufe?

Ich habe mich da auch einmal – ich scheue mich fast, das Wort in den Mund zu nehmen, weil wir eben so über regulatorische Rahmenbedingungen gesprochen haben – mit solchen regulatorischen Fragestellungen beschäftigt und dabei eben gesehen, dass sich die EMA jedenfalls von einem Drei-Säulen-Modell ausgeht: Da wird zunächst einmal die Vergleichbarkeit der Erkrankungen, die Vergleichbarkeit des Krankheitsbildes, vorausgesetzt, um wegen der mit Kinderstudien verbundenen Limitation überhaupt eine Zulassung in diesem Bereich zu bekommen, obwohl es sich hierbei nicht um

eine PUMA-Zulassung handelt. Das ist ein wirklich spannender Punkt, den wir hier beleuchten müssen, weil eben das IQWiG davon ausgeht, dass wir hier möglicherweise Differenzen haben. Aber das ist halt nur einer von mehreren Punkten.

Wer möchte beginnen? – Frau Rosenfeld, bitte.

**Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi):** Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Professor Hecken! Vielen Dank zunächst für die Möglichkeit zur einleitenden Stellungnahme. Bevor wir über die eigentliche Nutzenbewertung sprechen, würde ich gern meine Kollegen vorstellen, die heute mit zur Anhörung gekommen sind. Das ist zum einen Frau Dr. Reimann; sie ist Biologin, und sie war hauptverantwortlich für die Erstellung des Nutzenbewertungsdossiers. Dann haben wir hier Herrn Schinzel; er ist Biostatistiker und war zusammen mit Frau Reimann maßgeblich an der Erstellung des Nutzenbewertungsdossiers beteiligt. Herr Privatdozent Dr. Stephan Gromer ist Arzt und bei uns in der Medizin unter anderem mitverantwortlich für Caprelsa. Mein Name ist Stephanie Rosenfeld. Ich bin Ärztin und Gesundheitsökonomin und leite bei Sanofi den Bereich Evidenzbasierte Medizin/Versorgungsforschung.

Wir haben es heute mit einem sehr besonderen Fall in der frühen Nutzenbewertung zu tun, wie Herr Hecken schon einleitend festgestellt hat. Vandetanib, um das es heute geht, ist ein oral anwendbarer Multikinase-Inhibitor und seit Februar 2012 zur Behandlung des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Erwachsenen zugelassen. Die letzte Beschlussfassung stammt aus dem Jahr 2013 in der Erwachsenenpopulation, und das Ergebnis war damals „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“.

Heute sind wir hier, da Vandetanib seit Dezember 2016 auch für die Behandlung von Kindern zugelassen ist. Diese neue Indikation bezieht sich auf Kinder und Jugendliche ab einem Alter von fünf Jahren, die ein aggressives und symptomatisches medulläres Schilddrüsenkarzinom mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener und/oder metastasierter Erkrankung haben. Es handelt sich hier also durchgehend um Kinder in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Tumorerkrankung. Für diese Kinder standen bisher therapeutisch nur symptomlindernde Maßnahmen zur Verfügung, und kausale Therapieansätze waren den Ärzten bisher nur im sogenannten Off-Label-Use möglich. Mit Vandetanib steht nun erstmals eine zugelassene kausale Therapieoption zur Verfügung, das heißt, ein geprüftes und qualitätsgesichertes Arzneimittel, das der Pharmakovigilanz unterliegt.

Voranstellen möchte ich noch, dass wir in dieser Kinderindikation von sehr wenigen Patienten sprechen. Aktuell gehen wir von zwei bis acht betroffenen Kindern in Deutschland in der gesetzlichen Krankenversicherung aus.

Die pädiatrische Zulassung von Vandetanib ist ein besonderer Fall. Das Besondere ist die Tatsache, dass die Zulassung auf Basis eines sogenannten Evidenztransfers in Anlehnung an die Vorschriften der EU-Kinderverordnung Nr. 1901/2006 erfolgte. Diese EU-Kinderverordnung verfolgt an erster Stelle das Ziel, die Versorgung von Kindern mit geprüften und qualitätsgesicherten Arzneimitteln zu verbessern. Gemäß dieser Verordnung ist es aufgrund limitierender Umstände, zum Beispiel geringer Patientenzahlen bzw. Seltenheit der Erkrankung, und hohen medizinischen Bedarfs möglich, Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen. Ein weiteres Prinzip ist, dass zum einen nur so viele Kinder in Studien rekrutiert werden sollen, wie dies unbedingt notwendig oder zwingend ist; zum anderen sollen diejenigen Kinder, die in die Studien eingeschlossen werden, so weit wie möglich vor Belastungen von klinischen Studien geschützt werden.

Im Fall von Vandetanib wurde im Rahmen der Erstzulassung dem Pädiatrieausschuss der EMA ein sogenannter pädiatrischer Prüfplan oder auch PIP vorgelegt. Das darin vorgestellte Studienprogramm wurde vom Pädiatrieausschuss so genehmigt. Gemäß der EU-Kinderverordnung ist es zum Schutz der Kinder deshalb vorrangig, auf bereits vorhandene Daten aus der Erwachsenenpopulation zurückzugreifen, beispielsweise Fallberichte oder Ergebnisse klinischer Studien, und diese Evidenz auf Kinder zu übertragen. Für die Evidenzübertragung muss eine angemessene Vergleichbarkeit oder Simi-

larity zwischen Erwachsenen und Kindern gegeben sein. Dazu zählt zum einen, dass der Wirkmechanismus identisch sein muss. Das zweite Prinzip ist: Das Erkrankungsbild darf sich nicht unterscheiden, und zum dritten sollen Wirksamkeit und Sicherheit von Erwachsenen auf Kinder übertragbar sein.

Die Punkte eins und zwei, das heißt Vergleichbarkeit von Wirkmechanismus und Krankheitsbild, haben wir in unserem Dossier dargelegt, und sie sind durch die Bindungswirkung der Zulassung bereits gegeben. Der dritte Punkt, also die Übertragbarkeit von Wirksamkeit und Sicherheit, wurde anhand der Kinderstudie 98 und der Erwachsenenstudie 58 nachvollziehbar demonstriert. Bei der Kinderstudie 98 handelt es sich um eine offene, einarmige, kombinierte Phase-I- und Phase-II-Zulassungsstudie; darauf werden wir später noch näher eingehen. Neben der Dosisfindung konnten mit ihr gleichgerichtete Effekte im Sinne der Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung von Kindern und Erwachsenen gezeigt werden. Insbesondere zur Sicherheit bestätigt die Fachinformation in Abschnitt 4.8 die aus der Kinderstudie gewonnenen Ergebnisse zur Sicherheit und Konsistenz zum Sicherheitsprofil von Vandetanib bei erwachsenen Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom.

In Anwendung des Evidenztransfers hat die EMA in der Gesamtschau aller Effekte ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Anwendung bei Kindern gesehen und auf dieser Basis letztendlich die Zulassung für die Kinderindikation ausgesprochen. Wir haben in unserem Dossier die für Kinder beste verfügbare Evidenz dargestellt und konnten auch die von mir bereits genannten Voraussetzungen 1 bis 3 für den Evidenztransfer belegen. Die Ergebnisse der Nutzenbewertung von erwachsenen Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom sind deshalb aus unserer Sicht auf Kinder und Jugendliche übertragbar, und deshalb haben wir auch in der pädiatrischen Population einen Zusatznutzen abgeleitet. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Rosenfeld. – Wer möchte? Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielen Dank für die Einleitung. Vielleicht noch ein Hinweis zu den Angaben, die in der Fachinformation stehen; in diesem Zusammenhang hilft es sicherlich auch, noch einmal in den Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde zu schauen, der ja öffentlich zugänglich ist: In der Tat sind, was das Profil angeht, die Informationen bzw. die Ergebnisse konsistent, aber durchaus mit erheblichen unterschiedlichen oder deutlich unterschiedlichen Raten, wenn Sie zum Beispiel Diarrhöen und QT-Zeit-Verlängerungen ansehen.

In der Fachinformation sind ja Grenzen für „häufig“, „sehr häufig“ etc. eingezeichnet, und natürlich liegt das sowohl bei den Erwachsenen als auch bei den Kindern jeweils oberhalb dieser Grenze. Aber bei den Kindern treten diese Ereignisse deutlich häufiger auf, bei allen Limitationen wegen dieser wenigen Patienten, die dort eingeschlossen worden sind; entsprechende Ausführungen finden Sie auch in dem Bewertungsbericht. Der Bewertungsbericht weist ebenfalls darauf hin, dass gewisse Dinge, die man eben bei Erwachsenen nicht erwartet, nämlich Wachstumsfugenprobleme, als Signal in den Studien bei Kindern gesehen wurden. Insofern macht es meines Erachtens Sinn, ein bisschen zurückhaltender in der Äußerung zu sein, das wäre genau das Gleiche. Es besteht zwar Konsistenz im Profil – völlig nachvollziehbar; das sieht man ja auch –, aber durchaus mit unterschiedlichen Raten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Rosenfeld.

**Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi):** Ich würde die Frage gerne weitergeben. – Aber um vielleicht zuerst einmal auf das Letztgenannte zurückzukommen, die Wachstumsfugenprobleme, die diskutiert worden sind: Das wurde im EPAR diskutiert, und man hat dann auch festgestellt, dass alle Kinder, die eingeschlossen waren, kontinuierlich weiter wachsen. Letztendlich hat sich das also nicht in einem verzögerten Wachstum niedergeschlagen; das konnte auch nicht beobachtet werden.

Jetzt würde ich gerne an Herrn Schinzel und Herrn Gromer bezüglich der Nebenwirkungen weitergeben. Ich denke, dazu haben beide etwas zu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte beginnen? – Herr Schinzel, Sie machen einen so unternehmenslustigen Eindruck.

**Herr Schinzel (Sanofi):** Ja, in dieser für Kinder zum Glück seltenen Indikation sind randomisierte klinische Prüfungen in angemessener Zeit nicht durchführbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Entschuldigung, Herr Schinzel. Können Sie bitte ein bisschen näher ans Mikrofon gehen? Sonst verzweifeln unsere armen Stenografen, und es reicht ja, wenn ich heute am Verzweifeln bin.

**Herr Schinzel (Sanofi):** Okay. – Im Grunde genommen möchte ich auf diese Kinderstudie noch einmal näher eingehen. In dieser Indikation und bei der Seltenheit des Krankheitsbildes sind randomisierte klinische Prüfungen an Kindern nicht durchführbar; sie sind von der Zulassungsbehörde auch nicht gewünscht. Was das IQWiG in seinem Vergleich der Prozentsätze von Nebenwirkungsraten meines Erachtens nicht richtig berücksichtigt hat, sind zum einen die Unterschiede in den Kollektivgrößen: Es sind ja bei den Kindern nur 16 Patienten; hingegen waren es in der Zielpopulation 126 erwachsene Vandetanib-Patienten. Diese Prozentsätze, die da verglichen werden und bei denen dann auch auffällige Unterschiede zum Teil gesehen bzw. abgeleitet werden, sind mit erheblicher Unsicherheit behaftet.

Diese Unsicherheit ist überhaupt nicht quantifiziert und berücksichtigt worden. Man hätte das zum Beispiel tun können, indem man zu diesen Prozentsätzen 95-Prozent-Konfidenzintervalle angibt. Somit hätte man zumindest bei der Mortalitätsrate, bei schwerwiegenden und schweren unerwünschten Ereignissen zunächst einmal gesehen, dass die sich überlappen, sodass die Vereinbarkeit bei diesen Endpunkten durchaus gegeben ist. Wir sehen es auch so, dass die QTc-Strecken-Verlängerungen und die Diarrhöen bei Kindern auffällig häufiger der Fall sind. Aber uns fehlt in diesem Zusammenhang eine Auseinandersetzung mit dem Studiendesign, das ja bei beiden Studien völlig unterschiedlich war.

Die Erwachsenenstudie war eine Phase-III-Studie, der eine Dosisfindung in der Phase II vorausgegangen ist; man ist da im Grunde genommen mit einer festen Dosierung, wie sie auch in der Fachinformation hinterlegt ist, hineingegangen. Die Kinderstudie dagegen war eine Dosiseskaltationsstudie. Das heißt, das war eine Studie, in deren Rahmen man sich im Grunde genommen an die korrekte Dosis für Kinder erst herantasten musste. Es waren in der Kinderstudie genau dosislimitierende Toxizitäten definiert. Sie sind teilweise dann auch eingetreten, insbesondere bei der Diarrhöe. Man kann diese beiden Studien, so denke ich, was Diarrhöen und QTc-Strecken-Verlängerungen anbelangt, in dieser Art und Weise nicht vergleichen, weil es eben in der Kinderstudie auch um Dosiseskaltation und das Ausloten der Grenzen ging. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Gromer ergänzt.

**Herr PD Dr. Gromer (Sanofi):** Ich möchte zu dem Thema QT-Zeit-Verlängerung noch etwas sagen. Ich glaube, da sind halt nicht alle auf derselben Page, wie es so schön auf Neudeutsch heißt. Die Repolarisationszeit verlängert sich, wenn die Zelle hier eben Hemmungen hat, vom h-ERG-Rezeptor beispielsweise, was für Vandetanib nachgewiesen ist. Diese Verlängerung der Repolarisationszeit spiegelt sich eben zum Teil auch im Summenpotenzial der QT-Zeit wider. Es ist richtig, dass es zum Teil mit einem Risiko für ventrikuläre Tachykardien oder Versagen korreliert; aber es ist nicht die einzige Ursache. Es gibt einige Beispiele dafür, dass auch andere Medikamente die QT-Zeit verlängern und eben nicht, obwohl wesentlich häufiger eingesetzt, zu entsprechenden Reaktionen führen. Das

heißt, wir reden hier von einem Surrogatrisikoparameter. Die QT-Zeit selbst hängt von der Herzfrequenz, vom Geschlecht, vom Alter ab, von der Tageszeit usw. usf. Messtechnisch ist problematisch, dass auch erfahrene Kardiologen, wenn man ihnen wiederholt die gleichen EKGs vorlegt, 20 Millisekunden Abweichungen haben.

Betrachten wir einmal den Aspekt der Herzfrequenz. Dieser Aspekt wird ja dadurch berücksichtigt, dass man die QT-Zeit über die QTc-Berechnung normiert. Dafür gibt es über 30 verschiedene Verfahren mit zum Teil erheblichen Unterschieden. Aber ein hier entscheidender Punkt ist, dass die CTCAE-Klassifikation, sozusagen die Stufen 1, 2 und 3, nicht berücksichtigt, dass es sich hier um Kinder handelt. Wenn man sich die Normbereiche für Kinder in diesem Alter anguckt, dann sieht man speziell für Mädchen, dass sie zum Teil im Normalbereich für die Kinder nach CTCAE-Klassifikation bereits Grad 2 erreicht haben können. Wenn man sich das genauer ansieht, so hat trotz dieser strengen Situation keines der Kinder QT-Zeit-spezifisch ein Problem entwickelt, das höhergradig und damit dosislimitierend gewesen wäre.

Aber ein Punkt ist mir als Arzt in diesem Punkt wesentlich wichtiger: Wir haben hier ein Medikament, das für Kinder mit einem fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom, das aggressiv und symptomatisch verläuft – das ist dabei entscheidend –, indiziert ist. Wir reden hier also nicht von den Kindern, die mit Best Supportive Care, mit Schmerzmittel und Antidiarrhoika und anderer Medikation gut eingestellt sind, sondern wir reden von denjenigen Kindern, bei denen es langsam kritisch ist, sprich von Kindern, bei denen vitale Strukturen gefährdet sind und die Erkrankung eben aggressiv verläuft. Für diese Kinder ist Caprelsa die einzige zielgerichtete Therapieoption, die zugelassen ist. An diesem Punkt muss ich eben folgende Frage stellen: Was ist mir wichtiger, ein Tumor, der definitiv zum Tod führen wird, oder eben ein Parameter, den man ins Kalkül ziehen muss, keine Frage, der aber eben nur einen Surrogatparameter für ein mögliches Risiko darstellt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage dazu? – Herr Kaiser, dann kommen Frau Müller und Frau Bickel.

**Herr Dr. Kaiser:** Zunächst einmal zu Herrn Schinzel: Sie haben natürlich völlig Recht, man muss Unsicherheit berücksichtigen. Das hätte ich allerdings auch im Dossier erwartet, an dessen Erstellung Sie ja beteiligt waren. Diese Auflistung der entsprechenden Endpunkte ist ja etwas, das wir in unserem Bericht gemacht haben. Sie haben die eigentlich zugelassene Population aus der Erwachsenenstudie gar nicht dargestellt; ebenso haben Sie Endpunkte nur unvollständig übernommen. Das heißt, es wäre schön gewesen, wenn Sie das, was Sie jetzt sagen, im Dossier einfach einmal berücksichtigt und dann entsprechende Unsicherheit auch dargestellt hätten.

Ich habe in meinem Statement eben gesagt, man muss mit den Patientenzahlen durchaus zurückhaltend sein, natürlich, weil es eben in der Kinderstudie nur 16 Patienten sind. Das Argument ist natürlich auch eines, bei dem man aufpassen muss, dass es nicht den gesamten Evidenztransfer oder die Extrapolation zerhaut, weil das dann natürlich gleichermaßen für Endpunkte gilt, für die Sie sagen, dass es da eine sogenannte Gleichwertigkeit oder Ähnlichkeit gibt; denn da haben Sie die gleichen Problematiken, breite Konfidenzintervalle, und Sie wissen als Biometriker, als Statistiker, dass eine fehlende statistische Signifikanz kein Nachweis einer Gleichwertigkeit ist. Da muss man in der Argumentation schon konsistent sein.

Was nun die Dosisfindungsstudie angeht, so ist dieses Argument, das auch in die Stellungnahme gekommen ist, für mich überhaupt nicht nachvollziehbar. Sie haben die Studie so durchgeführt, wie in der Fachinformation letztlich die Dosierung für die Kinder beschrieben ist. Das heißt, die Dosierung für die Kinder soll in der Regel eben mit diesen 100 Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche beginnen, und in bestimmten Situationen ist eine Auftitration oder eine Dosisreduktion möglich. Nichts anderes gab es in der Studie auch. Also argumentieren Sie entweder, diese Studie hat eine mögliche Dosiserhöhung vorgesehen, die nicht realistisch ist – dann würde sie aber die Fachinformation nicht

abdecken –, oder Sie sagen, man sollte das auf keinen Fall machen; dann ist aber die Fachinformation falsch. Im Übrigen ist diese Dosiserhöhung nur bei den wenigsten der Kinder tatsächlich durchgeführt worden. Bei den meisten der Kinder ist diese Dosiserhöhung überhaupt nicht zum Tragen gekommen. Deswegen verstehe ich Ihr Argument nicht, warum das Design der Studie noch einmal genau das abbildet, wie jetzt die Fachinformation die Dosisempfehlung vorsieht, und das Design der Studie das Ergebnis zu den Nebenwirkungen irgendwie infrage stellen würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schinzel, bitte.

**Herr Schinzel (Sanofi):** Zunächst einmal ist der Vergleich des Vandetanib-Arms der Erwachsenenstudie mit der Kinderstudie ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich. Sie schreiben in Ihren „Allgemeinen Methoden“, sowohl in Version 4.2 als auch dem Entwurf zu 5.0, dass das aus Ihrer Sicht nicht akzeptabel ist. Deshalb haben wir das auch nicht gemacht, sondern haben uns auf das Thema Evidenztransfer fokussiert. Wir sind dann im Grunde genommen von Ihnen in Ihrer Dossierbewertung mit diesem nicht-adjustierten indirekten Vergleich überrascht worden, der allerdings die Unsicherheiten, die hinter den Prozentsätzen stehen, völlig außer Acht lässt.

Zum zweiten Punkt: Das können meine Kollegen vielleicht besser beantworten, aber es ist schon so, dass die Dosierungsempfehlung oder diese Tabelle – Nomogramm wird dies in der Fachinformation genannt – nicht identisch ist, nicht mit dem übereinstimmt, wie die Dosierung in der Kinderstudie festgelegt worden ist. In der Kinderstudie ist mit 100 Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche und Tag begonnen worden, und zwar mit der Option, dies bis 150 Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche und Tag hinaufzusetzen. In der Fachinformation sind für die Kinder vier verschiedene Klassen nach Körperoberfläche definiert. In jeder Klasse besteht die Möglichkeit, im Grunde genommen mit einer Anfangsdosis zu starten. Es gibt eine erhöhte Dosis, die eigentlich angestrebt werden soll, es gibt auch eine reduzierte Dosis, falls es Probleme mit unerwünschten Ereignissen gibt. Wenn man die Dosierung gemäß Fachinformation in der Dimension Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht einmal mit derjenigen bei den Erwachsenen vergleicht, dann stellt man fest, dass die unterste Klasse hinsichtlich der Körperoberfläche vorsichtiger dosiert wird – das beginnt mit etwa 80 Prozent der Erwachsenenendosierung – und die Dosierung von Klasse zu Klasse höher wird, bis es schließlich in der obersten Klasse, also bei den Jugendlichen, dann auch die Dosierung der Erwachsenen pro Quadratmeter Körperoberfläche erreicht.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich meine, die Fachinformation ist ja öffentlich zugänglich. Das kann man sich also anschauen. Wenn Sie etwa bei einem halben Quadratmeter Körperoberfläche mit 100 Milligramm alle zwei Tage starten, dann – –

**Herr Schinzel (Sanofi):** Das können Sie nicht.

**Herr Dr. Kaiser:** Gut, es geht bei 0,6 los, ja.

**Herr Schinzel (Sanofi):** Bei 0,7.

**Herr Dr. Kaiser:** Ja. – Aber wenn Sie sich das anschauen, dann ist das genau in diesem Dosisbereich, und diese Steigerung auf 150 Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche ist in der Fachinformation auch genau so beschrieben, also genau das, was jetzt auch in der Studie gemacht worden ist.

Sie, Herr Schinzel – da brauchen wir beide nicht länger hin und her zu überlegen –, haben nichts anderes gemacht, als drei Endpunkte miteinander zu vergleichen. Ihr Problem im Dossier ist: Sie haben das unvollständig gemacht, zudem mit der falschen Population, und wir haben keinen nicht-adjustierten indirekten Vergleich durchgeführt, sondern wir haben erst einmal die Basics gemacht,

nämlich die Information zu Kindern und zu Erwachsenen, die es aus den Studien gibt, dargestellt. Es gibt keine Effektschätzer in unserem Bericht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Replik Herr Schinzel, dann Frau Müller, Frau Bickel. – Herr Schinzel.

**Herr Schinzel (Sanofi):** Wenn Sie die Prozentsätze, die Punktschätzer, nebeneinander stellen und dann Aussagen zu auffälligen Unterschieden machen, so sind Sie im Bereich eines semiquantitativ durchgeführten, nicht-adjustierten indirekten Vergleichs. Der nicht-adjustierte indirekte Vergleich ist nicht erst dann gegeben, wenn Sie Abstandsmaße oder Abstandsmaße mit Konfidenzintervallen oder p-Werten berechnen. Sie vergleichen hier zwei Arme aus zwei verschiedenen Studien und machen semiquantitative Aussagen zum Vergleich von Prozentsätzen. Das ist nach unserem Verständnis ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich.

Wir haben Ihr Methodenpapier ernst genommen und haben gesagt: Diesen Weg können wir nicht gehen, weil ihn uns das IQWiG zerreißen wird. Wir waren dann schon unangenehm überrascht, dass Sie diesen Weg doch gehen. Das heißt, „unangenehm überrascht“ möchte ich gar nicht sagen. Wir hätten uns nur gern vorher darauf einstellen können; dann hätten wir das auch gemacht. Ich meine, diese Konfidenzintervalle zu berechnen, das ist ja keine Mühsal, das hätten wir gerne gemacht. Nur sind wir im Grunde genommen, ausgehend von Ihren „Allgemeinen Methoden“, zu dem Schluss gekommen: Wir können es nur über diesen Evidenztransfer versuchen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das machen wir gleich, Herr Kaiser. – Frau Müller, Frau Bickel. – Bitte schön.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe zwei Punkte, die eigentlich auch die Frage berühren, ob Evidenztransfer sinnvoll ist. Das Eine wurde eben schon angesprochen, eben die Frage, ob Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar sind; das ist der letzte Punkt. Da wollte ich nur auf Folgendes hinweisen: Auch wenn man keinen nicht-adjustierten indirekten Vergleich vornimmt, fordert die EMA zumindest, dass es gleichgerichtete klinische Effekte gibt. Auch die EMA sagt also, man soll sich irgendwie angucken, wie sich die Effekte bei Erwachsenen und bei Kindern verhalten. Könnten Sie vielleicht dazu noch etwas sagen?

Meine weitere Frage richtet sich an die medizinischen Experten, inwieweit die Krankheitsbilder vergleichbar sind. Wir haben ja bei Kindern ein hereditäres Schilddrüsenkarzinom und bei Erwachsenen nur zu ungefähr einem Viertel hereditäre Formen. Die eine Frage ist, ob da ein Unterschied besteht. Die andere Frage zielt auf Ihre klinische Erfahrung; denn mehr kann man ja hier nicht sagen, weil man ansonsten Einzelfälle zählen müsste: Verläuft das Schilddrüsenkarzinom bei Kindern darüber hinaus noch einmal anders als bei Erwachsenen, und wie war der Verlauf, bevor man die Therapieoption der Multikinase-Inhibitoren hatte? Der Verlauf unter dem Komparator BSC ist ja auch ein Punkt, den das IQWiG angesprochen hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe jetzt eine Wortmeldung von Herrn Raue. – Ich würde das, was Frau Müller gefragt hat, noch ein bisschen erweitern. Es ist ja eben schon einmal auf die Kinderverordnung 1901 aus 2006 rekurriert worden. Da kommt für mich dann am Ende wirklich die juristische Frage, inwieweit ihr eine Bindungswirkung innewohnt, jedenfalls hinsichtlich der Parameter Wirkmechanismus und Erkrankungsbild.

Nach dieser 1901er-Verordnung ist ja ausdrückliche Voraussetzung, dass es eine Übertragbarkeit der pharmakodynamischen Effekte von den erwachsenen auf pädiatrische Patienten gibt, die plausibel erscheint; anderenfalls kann man diesen Evidenztransfer nach 1901 nicht machen und hätte es die EMA auch nicht machen dürfen. Dann müssten die pharmakokinetischen Parameter bei Kindern und Jugendlichen denen von Erwachsenen geähnelt haben. Ausdrückliche Voraussetzung ist, dass das

Erkrankungsbild und die Histologie des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Kindern und Jugendlichen sich nicht wesentlich von denjenigen bei Erwachsenen unterscheiden; ansonsten wäre dieser Transfer eben von der EMA auf der Basis von 1901 nicht möglich gewesen. An den Fakt, dass es bei beiden eine lebensbedrohliche seltene Erkrankung ist, kann man einen Haken machen.

Aber das wären vielleicht einmal so ein paar Punkte, die Sie, Herr Professor Raue und dann Herr Professor Wörmann, vielleicht auch kurz streifen könnten, bevor wir zu Wirksamkeit und Sicherheit hier im konkreten Fall kommen, weil sich das für mich juristisch so ein bisschen unterschiedlich darstellt.

Wenn die ersten beiden Punkte mit dieser 1901-er Zulassung abgehakt sind, dann ist die Frage: Können wir sie noch diskutieren, müssen wir sie diskutieren? Diese Debatte müssen wir dann später führen. Aber dazu würde ich einfach gern noch ein paar Takte hören, damit wir das eben noch im Protokoll abgearbeitet haben. – Herr Professor Raue, bitte.

**Herr Prof. Dr. Raue (DGE):** Das Krankheitsbild, das wir hier bei den Kindern betrachten, ist genetisch bedingt: Fast 99 Prozent dieser Kinder gehören zum MEN2B-Krankheitsbild. Das unterscheidet sich natürlich aufgrund verschiedenster Dinge von dem des Erwachsenen, das ja meist sporadisch auftritt, wobei auch in der Erwachsenenstudie einige genetisch bedingte Erkrankungen dabei waren. Ich weiß es jetzt nicht genau – das müsste man nachgucken –, aber das waren wahrscheinlich auch MEN2B-Patienten.

Von der Pathologie her unterscheiden sie sich wahrscheinlich nicht, aber wir wissen aufgrund des klinischen Verlaufs, dass es eine besonders aggressive Form ist. Sie tritt nicht nur früher auf, sondern tritt eben auch aggressiver auf und ist daher nur mit den aggressiven Formen, die es bei Erwachsenen ebenfalls gibt, vergleichbar. Theoretischer Background dazu ist: Alle diese Kinder haben ja nicht nur angeboren, sondern auch im Tumor dann die 918er-Mutation, die laut den Studien ebenfalls eine aggressivere Form darstellt und die auf diese Therapie auch besser anspricht. Also ist aus theoretischen Überlegungen heraus durchaus zu erwarten, dass es ein etwas anderes Krankheitsbild ist, ein bisschen aggressiver, und dass die Therapie da auch besser anspricht. Meiner Meinung nach, wenn ich die Studie so lese, könnte man bei der Nichtvergleichbarkeit dieser Studie vielleicht daraus schließen, dass die jüngeren Patienten eben eindeutig besser ansprechen.

Es ist wirklich ein seltenes Krankheitsbild; hier sind ja schon Zahlen von MEN2B-Patienten genannt worden. Nicht alle kommen in diesem Zeitalter in diese Gruppe hinein. Die ganz Jungen, die früh operiert werden, sind geheilt. Bei den etwas Älteren – alles, was nach dem dritten Lebensjahr diagnostiziert wird, ist nicht mehr zu heilen – entwickelt sich der Tumor, und viele dieser Patienten kommen in jene Phase, da sie vielleicht TKI brauchen, aber erst mit 22 oder mit 25 Jahren. Das heißt, sie kommen da auch nicht infrage. Es ist wirklich dann nur noch ein kleines Kollektiv – ich formuliere einmal so: ein bis zwei Patienten pro Jahr –, von dem wir hier reden, also viel mehr, als hier sitzen, die in 100 Jahren auftreten; egal. Auf jeden Fall gibt es bei dieser Anzahl einen besonders aggressiven Verlauf bei denjenigen, die vielleicht zu spät operiert wurden und dann in diese Phase eintreten, da man keine Alternativen mehr hat.

Insofern bleibt kaum etwas. Das wissen natürlich sowohl die Patienten, die ja auch informiert sind, als auch die Eltern, die ja dann auch meistens klar fragen: Was bleibt jetzt an Therapie übrig? Vergleichbarkeit gibt es nicht; das wird ja nachher auch noch einmal angesprochen. Da gibt es nichts zu vergleichen, sondern das ist eine zusätzliche Therapie. Die vergleichbare Therapie ist normale Schmerztherapie, sonst nichts, und Warten aufs Ende. Insofern ist es prinzipiell ein medulläres Schilddrüsenkarzinom, aber aggressiver, und dadurch, dass es die 918er Mutation hat, spricht es vielleicht auch auf TKI besser an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Raue. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** In der pädiatrischen Studie, zumindest so, wie sie publiziert ist, gibt es die Besonderheit, dass angeblich 15 von 16 Patienten keine Familiengeschichte hatten. Das ist etwas ungewöhnlich. Als de-novo-Mutation würde das passen, wenn das so ist; dann würden wir das so nehmen.

Der Punkt von unserer Seite aus war eine wichtige Sache, die jetzt gleich ist. Wir haben damals hier diskutiert, dass wirklich nur progrediente Patienten behandelt werden. Das war der Unterschied zwischen den beiden Studien. Das trifft exakt auf die Pädiater zu. In der Pädiatrie ist es glücklicherweise anders als in der Erwachsenenmedizin; da gibt es schon seit über zehn Jahren die Register dazu. Das Zentrum für die endokrinen Neoplasien bei den Kindern ist in Magdeburg mit Professor Vorwerk und Frau Dr. Redlich. Deswegen haben wir die Stellungnahme zu der Studie zusammen erarbeitet. – Daher würde ich Sie bitten, das kurz zu beschreiben. Ich glaube, unter denjenigen Kindern, die behandelt werden, gibt es keines, das Sie nicht kennen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Redlich.

**Frau Dr. Redlich (GPOH):** Das hoffe ich zumindest. – Ich komme aus der Kinderonkologie und stehe für die GPOH. Glücklicherweise ist es dank des GBA-Beschlusses zur Kinderonkologie so, dass möglichst alle Kinder, die eine maligne Erkrankung haben, in einem Register erfasst und in einer Studie betreut werden.

Wir betreuen die an Schilddrüsenkarzinomen Erkrankten neben den von anderen endokrinen Neoplasien Betroffenen. Das heißt, in Magdeburg laufen eigentlich die Fäden zu den medullären Schilddrüsenkarzinomen bei Kindern zusammen. Die Studie läuft seit 1997. Wir haben in diesen zwanzig Jahren 55 Kinder erfasst. Das sind diejenigen, die über das Kinderkrebsregister an uns gemeldet werden. Wir hoffen natürlich, dass das alle sind; die Dunkelziffer kennen wir natürlich nicht. Ungefähr die Hälfte dieser Patienten sind MEN2B-Patienten, also etwa 25 Kinder. Von ihnen kommt aber nur ein Bruchteil für diese Therapie dann auch infrage, sagen wir, fünf, und das in zwanzig Jahren. Das heißt, die Zahl der Kinder, die dann wirklich von einem Tyrosinkinase-Inhibitor profitieren oder dafür infrage kommen, beläuft sich auf vielleicht fünf in zwanzig Jahren. Das ist die Versorgungsforschung, also so, wie es wirklich an der Basis ankommt.

Wir haben derzeit vier Kinder, die einen Tyrosinkinase-Inhibitor erhalten, weil wir das natürlich empfehlen. Es ist State of the Art, es steht in allen Leitlinien. Es gibt Hinweise, dass sie bei Erwachsenen einen Zusatznutzen haben, und man kann es den Kindern nicht verwehren, weil es sonst nichts anderes gibt. Wir haben früher, in den 90er-Jahren, mal eine Chemotherapie empfohlen. Das war noch die alte Kieler Studie von Professor Bucsky; er hat das initiiert. Wir haben aber gesehen, dass das nichts bringt. Die Kinder werden einfach den Nebenwirkungen ausgesetzt, denn diese Tumoren wachsen sehr langsam, und ich erwische ja eigentlich immer nur diejenige Fraktion, die sich gerade teilt. Das heißt, es kommt eigentlich nur für aggressive, aber sehr schnell wachsende Tumoren infrage.

Das heißt, ich brauche eine dauerhafte Therapie, und dazu brauche ich eine orale Therapie, die praktikabel ist, die die Kinder auch jahrelang nehmen können, zudem eine Therapie mit vertretbaren Nebenwirkungen. Ich schließe mich da auch Herrn Gromer an: Es geht ja ums Überleben oder um die Lebenszeit bei guter Lebensqualität. Also sollte man auch auf die Nebenwirkungen achten. Da nehmen die Eltern viel in Kauf. Das hat man auch bei dieser Kinderstudie gesehen: Bei Beendigung der Studie waren zwölf der 16 Kinder immer noch unter dieser Therapie, sodass die Nebenwirkungen gar nicht so einschneidend in die Lebensqualität sein können. Es geht ja hier nicht um das Überleben, denn kurieren kann ich sie nicht. Wenn ich diese Schilddrüsenkarzinome nicht komplett reseziere, dann kann ich sie nicht kurieren. Aber ich kann im Prinzip die Progression hinauszögern, also ihnen einfach ein paar Jahre schenken. Darum geht es.

Außerdem werde ich auch keine Studien mehr aufsetzen können, weil es unethisch, nicht machbar und auch den Eltern nicht zu verkaufen ist, dass wir gar nichts machen, wir also bei Kindern eine randomisierte Studie mit Placebo machen. Das heißt, wir als Studienleitung – wir haben auch ein ganzes Team, mit Nuklearmedizinern, mit Endokrinologen – empfehlen diese Therapie, und wir machen es derzeit mit den Krankenkassen als individuellen Heilversuch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Redlich. – Herr Raue, Sie hatten eben noch eine Anmerkung zu Herrn Wörmann? Da freuen wir uns. Sie wollten ihm widersprechen.

**Herr Prof. Dr. Raue (DGE):** Ja, genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann kommt Herr Kaiser, dann Frau Bickel.

**Herr Prof. Dr. Raue (DGE):** Ich wollte ihm nicht widersprechen, sondern – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Oh, schade. Ein bisschen Zoff ist doch schön.

**Herr Prof. Dr. Raue (DGE):** Ja, ja. – Diese de-novo-Mutation ist typisch dafür. Es gibt nur wenige Familien, weil die Frauen natürlich, wenn sie so jung sind, wenn sie Karzinome kriegen, nicht mehr in das gebärfähige Alter kommen, sodass nur die milden Varianten – – Ich meine, das sind dann eher noch die Ausnahmen in diesen Familien; die laufen dann etwas günstiger. Aber die meisten kommen erst gar nicht mehr ins fertile Alter, und es sind alles de-novo-Mutationen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage Herr Kaiser, dann Frau Bickel.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich komme vielleicht später noch einmal zu dem adjustierten Vergleich; aber das ist ja im Dossier auch veröffentlicht. Sie machen ebenfalls einen Vergleich von Effektschätzern; darüber müssen wir heute, glaube ich, vielleicht doch nicht mehr sprechen.

Ich möchte auf die Mortalität zu sprechen kommen. Natürlich ist das wichtig, vollkommen richtig, und man muss bei dem Vorhandensein von Ergebnissen immer abwägen: Was ist auf der positiven und was ist auf der negativen Seite? Das ist völlig richtig.

Wir sprechen hier von dem Vorgehen, eine sogenannte Extrapolation eines Zusatznutzens bei Erwachsenen auf Kinder vorzunehmen; denn es fehlt ja eine entsprechende vergleichende Studie für Kinder. Der Zusatznutzen für Erwachsene spielt sich nicht in der Mortalität ab. Der Zusatznutzen für Erwachsene beruht gemäß der Erwachsenenstudie auf einer Reduktion des Schmerzes. Das ist der für den G-BA zentrale Endpunkt gewesen. Er ist hier gar nicht untersucht worden. Einen Nachweis, dass Vandetanib tatsächlich das Überleben verlängert, gibt es für Erwachsene nicht, sodass es das zunächst einmal auch nicht als Übertragung einer Evidenz von Erwachsenen auf Kinder geben kann. Ob das bei Kindern möglicherweise anders ist, das wissen wir nicht. Das kann sein, das wissen wir nicht.

In dieser Studie hat man den Eindruck, dass niemand verstorben ist. – Das ist nicht ganz richtig: Ein Versterben, das Sie auch erwähnt haben, zwei Monate nach Progression bei einem Patienten ist nicht gezählt worden; aber es ist berichtet worden, es ist auch in der Publikation berichtet worden. An dieser Stelle geht die Frage meinerseits an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben ja einen Datenschnitt von 2011, glaube ich, zu dieser Studie geliefert; diese Patienten sind inzwischen sechs Jahre weiter beobachtet worden. Wie ist denn da der Stand der Dinge? Ich frage dies, damit man das ein bisschen einschätzen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Rosenfeld.

**Frau Rosenfeld (Sanofi):** Die Frage würde ich gern an Frau Reimann geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Frau Reimann.

**Frau Dr. Reimann (Sanofi):** Zu der letzten Frage kann Ihnen auch Herr Gromer nähere Details geben. Aber zu dem Zeitpunkt Oktober 2016 letzten Jahres haben wir den letzten Stand erhalten, dass noch sieben Kinder leben, die auch auf Vandetanib sind, also damit noch behandelt werden, und zwar schon über einen sehr langen Zeitraum.

Ich möchte noch einmal auf den Punkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ zurückkommen. Es ist völlig korrekt: Dieser Endpunkt wurde in der Kinderstudie nicht erhoben, anhand dessen in der Erwachsenenstudie der Zusatznutzen begründet wurde. Aber wir möchten an der Stelle auch noch einmal darauf hinweisen, dass es nicht Ziel der Kinderstudie war, die Schmerzprogression im fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom zu beurteilen und zu beobachten. Das ist das Eine.

Das Andere ist: Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde bereits in der Referenzpopulation der Erwachsenen gezeigt, und dann war es – darauf würde ich gern noch einmal zurückkommen – gemäß der EU-Kinderverordnung so, dass natürlich ein pädiatrischer Prüfplan aufgesetzt wurde. Aus den Erkenntnissen der Erwachsenenstudie wurden Studienendpunkte definiert, die es ermöglichen, die Wirksamkeit und Sicherheit von den Erwachsenen, die man dort gesehen hat, auf die Kinder zu übertragen und dort auch noch einmal mit einer Dosisfindung entsprechend abzusichern.

Es gab zudem – das wollte ich Frau Müller noch kurz sagen – auch pharmakokinetische Studien, die dann belegt haben, dass Vandetanib sich in Wirksamkeit und Sicherheit nicht von den Werten bei Erwachsenen unterscheidet. Im Zuge der Zulassung wurde dann deutlich: Wenn ich eine gewisse Anzahl an Merkmalen bei den Kindern erhoben habe, konnte dann also auch der Rückschluss gezogen werden, dass Wirksamkeit und Sicherheit zu denen bei den Erwachsenen vergleichbar sind. Ein Evidenztransfer ist aus unserer Sicht auch dann gegeben, wenn nicht alle Endpunkte noch einmal erhoben wurden. Das ist auch nicht gewünscht; denn wenn ich jeden Endpunkt bei den Kindern noch einmal erhebe, dann brauche ich auch keinen Evidenztransfer mehr. Warum sollten wir, solange noch gezeigt werden kann, dass die Wirksamkeit und die Sicherheit in ausreichend vielen Merkmalen übertragen wird, das klinische Bild gleich ist und die Pharmakokinetik gleich ist, dann hinsichtlich der Schmerzprogression etwas anderes annehmen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Gromer, Ergänzung.

**Herr PD Dr. Gromer (Sanofi):** Nach meinem Dafürhalten werden hier gerade Ursache und Wirkung vertauscht: Vandetanib ist kein Schmerzmittel; Vandetanib hat einen ganz anderen Effekt. Tumorschmerzen entstehen durch das schnelle Tumorstadium, durch Kapselspannung beispielsweise, durch Druck auf Nerven usw. usf. Der Ansatz von Caprelsa ist es, dass der Tumor kleiner wird oder zumindest nicht weiter wächst. Dadurch entsteht sozusagen indirekt eine Schmerzreduktion. Dass der Tumor kleiner wird, sieht man sehr schön: Von den 16 Patienten haben nämlich 15 eine Reduktion des Tumors nach RECIST gehabt.

Technisch gesehen, muss man dazu auch sagen, trotz der vorherigen Rede von Frau Reimann: Wenn man aus akademischen Gründen eine Schmerzmessung hätte vornehmen wollen, müsste man sich klar machen: Es gibt bis heute nach meinem Kenntnisstand keinen validierten Schmerzfragebogen für chronischen Schmerz. Wir reden also hier nicht von Akutschmerzen, sondern von chronischen Schmerzen. Die Definition bei den Erwachsenen war „pain with no evidence of improvement within 14 days“. Dies gibt es bis heute nicht. Selbst wenn es einen solchen Fragebogen gäbe, müsste man berücksichtigen, dass die Kinder von 5 bis 18 Jahren eingeschlossen wurden; zumindest war das im Protokoll so vorgesehen. Es ist offensichtlich – wer Kinder hat, wird mir das bestätigen –, Sie können die Frage, wer welche Schmerzen hat, bei einem Kind mit fünf Jahren, mit acht Jahren, mit 18 Jahren nicht gleich beantworten. Wie Sie damit N=21, was die ursprüngliche Planung war, ansetzen und damit etwas machen wollen, ist für mich illusorisch.

Der zweite Teil des Composite Endpoints war die Erhöhung der Morphinsulfat-Analoga-Dosis von mehr als 10 Milligramm pro Tag. Wie das bei Kindern von acht bis 18 umgesetzt werden sollte, wenn Sie sich die Körpergewichtsverteilung und die Größenverteilung angucken, ist mir ebenfalls schleierhaft. Hier noch einmal: Vandetanib ist kein Schmerzmittel. Der Effekt ist durch die Reduktion der Tumormgröße zu erklären; sie haben wir gezeigt. Von daher ist es ein Evidenztransfer. Es ist für mich ganz offenkundig, dass es ein gleichgerichteter Effekt sein muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt bin ich ein bisschen erstaunt. Dass das kein Schmerzmittel ist, wissen wir. Das können Sie einfach vorausschicken, auch bei denjenigen, die keine Ärzte sind, sondern Juristen. Wenn Sie sagen, es gibt weltweit keinen validierten Fragebogen zur Messung von Schmerz, dann müssen wir natürlich der Substanz für die Erwachsenen ebenfalls den Zusatznutzen aberkennen, –

**Herr PD Dr. Gromer (Sanofi):** Das habe ich nicht gesagt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** – der ja ausdrücklich aus dem Endpunkt Schmerz abgeleitet ist. Die entscheidende Frage ist hier, und nur sie ist von Herrn Kaiser adressiert worden: Ist das, was wir bei Erwachsenen hinsichtlich des Schmerzgeschehens beobachtet haben, egal, ob das nun durch die Verkleinerung des Tumors oder wie auch immer eintritt, auf die Kinder übertragbar, yes or no? Der Endpunkt ist nicht erhoben. Da kann man antworten wie Frau Reimann, indem man sagt: Das ist gerade der Sinn eines Evidenztransfers, dass man nicht jeden Endpunkt erhebt. Das kann man so sehen, muss man nicht so sehen; darüber kann man diskutieren. Aber dass wir – dies war der entscheidende Punkt – bei Erwachsenen eben den Zusatznutzen aus dem Schmerz abgeleitet haben und nicht aus der Verlängerung des Überlebens, das ist der wirklich wichtige Punkt, über den wir diskutieren müssen. – Frau Müller, Frau Bickel, Herr Mayer.

(Zuruf)

– Das machen wir gleich. Oder? – Ja, Frau Redlich; dann machen Sie noch etwas zum Schmerz. – Wir haben Zeit. Sie sind die letzten heute. Mein Flieger geht morgen um sechs; ich habe also noch Zeit.

**Frau Dr. Redlich (GPOH):** Ich betreue die Kinder schon eine ganze Weile. Schmerz ist mir beim medullären Schilddrüsenkarzinom noch gar nicht so richtig untergekommen. Das ist wirklich sehr selten; wenn, dann sind das ein, zwei Patienten. Problematisch sind ja die Fernmetastasen – daran versterben die Kinder bzw. auch die Erwachsenen –, und da sind es in erster Linie die pulmonalen Metastasen. Schmerz habe ich vielleicht bei einem Patienten mal gelesen. Also, das zu erheben macht fast keinen Sinn.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das macht es jetzt schwer.

**Frau Dr. Redlich (GPOH):** Auf diese Idee wäre ich gar nicht gekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wenn Sie sagen, der Schmerz ist keine Kategorie – –

**Frau Dr. Redlich (GPOH):** Für die Kinder.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bei Kindern, ja. – Ja, gut.

**Frau Dr. Redlich (GPOH):** Also, die Kinder sagen das nicht. Das wird nicht beschrieben, und ich habe alle Akten von 55 Kindern gelesen. Das ist da gar kein Thema. Deswegen wäre ich gar nicht auf die Idee gekommen, ja?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Herr Kaiser wird sofort zehn Zentimeter größer. Okay. – Frau Müller, Frau Bickel und Herr Mayer.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe jetzt spontan noch einmal eine kleine Nachfrage zu dem, was eben wegen des Schmerzes diskutiert wurde, der ja möglicherweise bei Kindern keine solche Rolle spielt oder nicht erfragt wurde. Das weiß man nicht; es kann ja auch sein, dass es nicht erfragt wurde und deshalb nicht dokumentiert ist. Danach muss man ja vielleicht extra fragen.

Aber meine Frage ist: Es wird ja erst mit der Therapie angefangen, wenn es Symptome gibt, soweit ich weiß. Oder ist das bei Kindern auch anders? Und dann ist meine Frage: Was ist sozusagen der Auslöser, dass man anfängt zu therapieren, wenn der Schmerz beispielsweise keiner ist? Und eine zweite Frage, die ich überhaupt noch an die medizinischen Experten habe – Sie haben darauf ja auch gerade rekurriert, Frau Redlich –: Welche Rolle spielt heute noch BSC? Wir haben ja noch eine andere, wenn auch nicht zugelassene Option, die wohl teilweise auch angewendet wird, wenn ich das richtig verstehe, in dieser Indikation. Könnten Sie vielleicht dazu noch einmal etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Redlich.

**Frau Dr. Redlich (GPOH):** Es gibt derzeit keine andere Therapieoption. Es gibt chirurgische Therapie, das heißt, möglichst alle Lokalisationen zu entfernen. Wir stellen sie auch unseren Referenzchirurgen mit der Frage vor, ob man vielleicht mit einem ausgedehnten Eingriff dann doch noch eine Kuration erreichen kann. Wenn das nicht möglich ist, dann ist das eine rein symptomatische Therapie. Auch die Chemotherapie, die wir früher einmal empfohlen, die in dem alten Protokoll von 1997 noch steht, empfehlen wir nicht mehr.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich kurz ergänzen?)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Belehrung durch die Erwachsenen, das ist ganz doof; Entschuldigung. Wir haben festgestellt, die Pädiater kennen Cabozantinib nicht – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sind Sie erwachsen, Herr Wörmann?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Relativ.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich wollte es nur für das Protokoll wissen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Danke. – Sie kennen das überhaupt nicht, weil es keine Daten dazu gibt; also setzen sie es nie ein. Wir haben alle herumgefragt: Sie setzen Cabozantinib nicht ein, weil die Studie bei den Pädiatern nur mit Vandetanib gelaufen ist, und da sie prominent publiziert worden ist, kennen alle Pädiater nur Vandetanib, und Cabozantinib ist überhaupt nicht in deren Portfolio drin; keiner vergleicht sozusagen.

Das, was wir jetzt hier diskutieren, ob man als Pädiater bei einem Präparat, das nicht zugelassen ist, formal für jeden Patienten einen Evidenztransfer machen muss, kennen wir von fast allen Medikamenten für die Behandlung von Erkrankungen, die wir bei den Erwachsenen erproben und die die Pädiater dann einsetzen: Dann macht man diesen Evidenztransfer sozusagen im Kopf, aber nicht formal gemäß HTA-Methodik, und da ist Cabozantinib nicht drauf auf dem Schirm, weil die Studie nur mit Vandetanib gelaufen ist. Sie finden auch keine einzige Publikation zu Cabozantinib bei Kindern mit medullärem Schilddrüsenkarzinom.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt Frau Bickel, Herr Mayer, dann Herr Kreißl.

**Frau Bickel:** Ich habe auch noch eine Frage an die DGHO oder an die GPOH; Sie haben ja eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben. Da treffen Sie eine Aussage, die ich kurz zitieren möchte:

Für die Entwicklung einer methodischen Systematik für den Evidenztransfer von Erwachsenen auf Kinder/Jugendliche ist Vandetanib beim medullärem Schilddrüsenkarzinom nur sehr eingeschränkt geeignet.

Könnten Sie Ausführungen dazu machen, warum das so ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe die Formulierung entworfen. Der Hintergrund ist, dass die Gruppe der Patienten, auf die wir bei uns in Deutschland mit eigenen Erfahrungen beziehen können, um uns mit einem solchen Evidenztransfer wirklich wohlzufühlen, zu klein ist. Wir haben hier immer zwischen fünf und sieben Patienten, die es in Deutschland überhaupt nur gibt. Es gibt da in zwischen – –

Unser Standardbeispiel ist Idarubicin. Das ist ein Medikament, das wir in der Anthracyclin-Therapie bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie bei Erwachsenen erprobt haben. Es ist Standard bei den Pädiatern; aber da gibt es immer Hunderte von Patienten, obwohl kein formaler Evidenztransfer stattgefunden hat. Allerdings gibt es da zumindest Daten, auf die wir uns berufen können, sodass wir das Gefühl haben, das ist sicher. Und deswegen fällt es einem hier – das ist ja eben schon vorsichtig gesagt worden – angesichts einer Gruppe von fünf Patienten, wozu ganz wenig Erfahrungen da sind, ausgesprochen schwer, jetzt unabhängig von jeder Statistik und jedem Vergleich, sich hiermit wirklich wohlzufühlen. Deswegen haben wir das so formuliert – nicht, weil wir das alles infrage stellen; aber es fällt einem schwer, das aus der eigenen Erfahrung nachzuvollziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung dazu, Frau Rosenfeld, dann Frau Müller.

**Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi):** In diesem Zusammenhang würde ich einfach noch einmal ergänzen wollen, dass genau an dieser Stelle die Limitationen zum Tragen kommen, die in der EU-Verordnung definiert sind, nämlich die sehr wenigen Patienten und die Unmöglichkeit, hier eine RCT durchzuführen. Es ist natürlich schöner, wenn man mehr Kinder zur Verfügung hat, die man in eine solche Studie einschließen kann; aber besonders notwendig ist es eben bei diesen Indikationen, wo es besonders wenige Patienten oder besonders wenige Kinder sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Noch eine Nachfrage von Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Noch einmal eine Nachfrage an die DGHO: Habe ich Sie jetzt so richtig verstanden, dass dies hier sozusagen eine Indikation ist – diese Kinderindikation ist ja eigentlich, könnte man sagen, eine Ultra-Orphan Indikation, auch wenn es offiziell keine ist –, bei der wir so wenige Patienten haben, dass sozusagen auch diese Aussage über die EMA-Kriterien, zum Beispiel, ob sich das Krankheitsbild ähnelt, ob die Effekte in eine ähnliche Richtung gehen, mit einer gewissen Unsicherheit behaftet ist, weil es einfach so wenige Patienten sind, dass man selbst darüber nur unsichere Aussagen machen kann? Habe ich Sie da richtig verstanden, geht das in diese Richtung?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das war der Punkt, den wir machen wollten. Sie haben es ja gerade eben schon erlebt. Ich erinnere mich an die damalige Diskussion, „Zeit bis zum Auftreten von Knochenschmerzen“ und „Einfluss auf die Schmerzen“. Wenn das jetzt bei den Kindern einfach nicht auftritt – Kinder äußern Schmerzen durchaus, wenn sie sie haben –, dann ist es angesichts der kleinen Zahl von Patienten ganz schwer zu sagen: Haben wir es nur mit einer kleinen Zahl zu tun, oder gibt es das doch nicht, dass es so ist? Das macht es sehr schwierig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt Herr Mayer, dann Herr Professor Kreißl und dann Herr Kaiser. – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich wollte auf seine Brandrede hin nur eine ganz kurze Bemerkung an Herrn Gromer richten, weil Sie den Evidenztransfer und überhaupt Vandetanib sozusagen als Schmerzmittel so kritisiert haben. – Meines Erachtens besteht durchaus ein Unterschied zwischen einem Evidenztransfer bei der Zulassung, Nutzen-Risiko-Verhältnis, und einem Evidenztransfer in der Zusatznutzenbewertung. Dann ist es doch nicht unerheblich, was der G-BA praktisch in der Erwachsenenpopulation festgestellt hat. Das wollte ich nur einfach einmal so zu bedenken geben. Es hat für uns schon auch eine Relevanz, was bei der Erwachsenenpopulation an Nutzenbewertung herauskam, und wir bewerten ja einen Zusatznutzen. Er muss ja gegen irgendetwas dann auch „transferiert“ werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** An dieser Stelle will ich auch das aufgreifen, was Sie sagen, Herr Mayer. Das war ja das, was mich eben so irritiert hat. Wenn ich rein hypothetisch einen Zusatznutzen transferieren wollte, dann müsste der ja doch zumindest auf den gleichen Endpunkt gerichtet sein. Wenn man jetzt sagt, bei den Kindern, bei den zweien, hast du den Schmerz nicht, oder bei den 52 oder bei allen Berichten, dann ist natürlich in meinen Augen die Frage – wie gesagt, es ist ja alles ganz hübsch, dass man vielleicht die gleiche Pharmakokinetik und Gott weiß was hat –: Können wir auch den Mehrwert transferieren? Er bestand ja gerade bei diesem Endpunkt Schmerz. Das macht mich jetzt auch langsam ein bisschen nervös. Im zunehmenden Verlauf der Diskussion steigt meine Nervosität. Aber sie wird uns jetzt ja vielleicht von Frau Reimann genommen. – Dann erhalten Herr Professor Kreißl und anschließend Herr Kaiser das Wort.

**Frau Dr. Reimann (Sanofi):** Vielen Dank. – Wir möchten Folgendes jetzt noch einmal betonen: Dieser Evidenztransfer beruht auf dem angesprochenen pädiatrischen Prüfplan. Zum einen wird dieser pädiatrische Prüfplan zu Beginn der Zulassung der Erwachsenen-Indikation aufgestellt; dann muss dieser Plan eingereicht werden. Dort beurteilt der Pädiatrieausschuss der EMA, ob überhaupt ein therapeutischer Bedarf bei Kindern vorliegt oder nicht. Sofern dieser therapeutische Bedarf nicht vorliegt oder es ausreichende Therapieoptionen gibt, wird kein pädiatrischer Prüfplan bewilligt. Im Fall von Vandetanib wurde dieser Prüfplan aber bestätigt, und es wurde keine Freistellung erstellt. Das heißt, es ist unbedingt erforderlich, dass hier Evidenz für Kinder in Bezug auf Vandetanib erbracht wird.

Weiterhin muss dazu noch erwähnt sein: Das Ziel dieser Studie war, die Wirksamkeit und Sicherheit der Erwachsenen bei den Kindern noch einmal zu zeigen. Dafür wurden nur hinreichend viele Studienendpunkte ausgewählt, die das absichern können. Es war nicht das primäre Ziel, die Schmerzprogression bei Kindern zu betrachten, sondern das progressionsfreie Überleben, weil es darum nämlich hier eigentlich geht: Das ist das Ziel dieser Behandlung. Ich möchte nicht die Kinder schmerzfrei bekommen oder Ähnliches, ich möchte die Progression hinauszögern, damit die Kinder noch eine längere Chance haben zu überleben.

In der Gesamtschau – die EMA hat das ja auch sehr genau abgewogen – wurde diese Evidenz übertragen, und zwar in den Punkten, die genannt wurden. Aber wir sind der Meinung, dass man das auch darüber hinaus tun kann. Denn wie ich eben schon gesagt habe: Welche Art Rationale gibt es denn? Wir haben hier das gleiche Erkrankungsbild, den gleichen Wirkmechanismus, und wir haben auch in der Wirksamkeit und Sicherheit dieselben gerichteten Effektrichtungen.

Zudem möchte ich noch einen anderen Punkt kurz ansprechen, weil gerade im Zusammenhang mit Cabozantinib das Thema Off-Label-Einsatz zur Diskussion stand, die Frage, ob es jetzt gemacht wird oder nicht: War es denn nicht das Ziel der Kinder-EU-Verordnung, diese Versorgungslücke zu schließen? Ist es nicht auch Ziel, den Kindern damit diese Arzneimitteltherapie zur Verfügung zu stellen? Meines Erachtens sollte man dies hier auch weiterhin im Fokus behalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir brauchen uns über den Sinn und Zweck der EU-Kinder-Verordnung überhaupt nicht zu unterhalten, auch nicht über den Sinn und Zweck des Evidenztransfers. Das habe ich ja eben gesagt: Man muss nicht jeden Endpunkt belegen.

Faktum ist nur: Wir sind hier nicht bei der Beurteilung der Wirksamkeit und bei der Beurteilung der Sicherheit, sondern wir sind in einer Nutzenbewertung. Aber wenn ich jetzt – ich habe Ihnen ja eben zugestimmt – von den Klinikern hier höre, dass Schmerz bei Kindern keine Rolle spielt, und zwar nicht nur bei den zweien, die Herr Wörmann eben angesprochen hat, sondern bei den 55, die Frau Redlich kennt, dann fällt es mir schwer anzunehmen, dass diese 55 rein zufällig keine Schmerzen haben, die nicht berichtet worden sind; bei zwei Kindern könnte es ja auffallen. Angesichts dessen fällt es schwer, jenseits der EU-Kinder-Verordnung, die eben für die Zulassung relevant ist, den Nutzen, den wir für Erwachsene abgeleitet haben, zu übertragen; denn PFS sehen wir anders als die EMA. Das ist ja auch ein altbekannter Tatbestand, den Ihnen als pharmazeutischem Unternehmer sicherlich niemand zu erklären braucht. Insofern sind wir an diese PFS-Bewertung der EMA in keinerlei Weise gebunden. Das ist einfach der Punkt.

Wenn jetzt hier nicht so betont worden wäre, dass der Schmerz eben bei Kindern offensichtlich keine Rolle spielt, dann würde ich das relativ entspannt sehen. Aber, wie gesagt, das ist ja hier jetzt gerade zunehmend so in den Fokus gerückt, und deshalb diskutiere ich mit Ihnen gar nicht über den Sinn und Zweck der Verordnung 1901, hinter dem ich voll und ganz stehe. Vielmehr geht es um Folgendes: Erklären Sie mir, wieso der Endpunkt, der für die Erwachsenen aus unserer Sicht der maßgebliche war, bei Kindern nicht berichtet wird, egal, ob die EMA ihn sehen wollte oder nicht; denn wenn man das abhaken könnte, wäre es relativ einfach. – Herr Kreißl, Sie wollen etwas dazu sagen. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Kreißl (DGN):** Zunächst einmal noch zu Ihren Ausführungen mit den 50 Patienten. Von diesen 50 Patienten sind die Hälfte ja nicht MEN2B, sondern MEN2A, und diese 50 Patienten sind, wenn ich Sie, Frau Redlich, richtig verstanden habe, Patienten mit Erstdiagnose medulläres Schilddrüsenkarzinom, und zwar als Kinder. Darunter sind auch welche, die an der Schilddrüse operiert sind: Sie hatten ein medulläres Schilddrüsenkarzinom darin, die Schilddrüse ist draußen, der Tumor ist draußen, alles ist gut. Dass sie keine Schmerzen bekommen, ist auch ein Stück weit logisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das sollte Ziel der Behandlung sein.

**Herr Prof. Dr. Kreißl (DGN):** Ja, genau, dass das erst gar nicht passiert. Das, was Frau Redlich eben berichtet hat, waren ja eigentlich vier Patienten oder fünf Patienten, die unter einem medullären Schilddrüsenkarzinom leiden. Ganz kurz: Vielleicht können Sie das noch einmal kommentieren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Redlich.

**Frau Dr. Redlich (GPOH):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt machen Sie die Gruppe kleiner.

**Herr Prof. Dr. Kreißl (DGN):** Nein, das ist so.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, nein, müssen wir ja auch.

**Frau Dr. Redlich (GPOH):** 55 Patienten insgesamt, davon die Hälfte MEN2B. Davon, sagen wir einmal, fünf, die progredient sind. Ja? – So klein ist die Gruppe.

**Herr Prof. Dr. Kreißl (DGN):** Okay, also wir reden von fünf.

**Frau Dr. Redlich (GPOH):** Wir reden von fünf, ja. Da ist das explizit nicht erwähnt, weil sie pulmonale Symptome haben. Sie versterben ja meist an einem pulmonalen Versagen. Das steht da im Vordergrund. Mit Fernmetastasen hat man nach zehn Jahren bei unseren Kindern eine Überlebenschance von 40 Prozent.

**Herr Prof. Dr. Kreißl (DGN):** Sogar noch niedriger, aber – –

(Frau Dr. Redlich [GPOH] meldet sich zu Wort.)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nur ganz kurz.

**Frau Dr. Redlich (GPOH):** Das ist eine Handvoll.

**Herr Prof. Dr. Kreißl (DGN):** Darf ich noch einmal?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So, das war jetzt Frau Redlich; jetzt kommt wieder Herr Kreißl. – Das sage ich fürs Protokoll.

**Herr Prof. Dr. Kreißl (DGN):** Entschuldigung. – Nur ganz kurz: Daraus abzuleiten, weil vielleicht nur bei einem Patienten Knochenschmerzen dokumentiert sind, Ja oder Nein, dass das keine Knochenschmerzen macht, das halte ich für ein bisschen übertrieben, weil Kinder – das weiß man ja auch – öfter auch einmal Knochenschmerzen haben, zum Beispiel einfach deshalb, weil sie wachsen.

(Widerspruch)

– Nein, das ist so. – Und ich meine, dann wird man sich auch schwertun, mit einem Fragebogen etwas herauszufinden. Das muss man ganz ehrlich sagen.

Noch einmal ganz kurz ein zweiter Punkt zur Biologie: Es gibt eine Arbeit – – Es wurde angemahnt, dass zu Best Supportive Care keine Daten präsentiert wurden. Es gibt in der Tat keine guten Daten, aber es gibt immerhin eine Arbeit hier aus Halle, in der auch aggressive kindliche Schilddrüsenkarzinome untersucht wurden. In dieser Arbeit war es immerhin so: Es waren relativ viele Patienten; für diese Erkrankung waren sieben Patienten im Alter von unter 13 Jahren dabei, und sie hatten ein medianes Overall Survival von zwei Jahren. Nun sind in dem Kollektiv bei Fox et al. sechs Patienten in diesem Alter gewesen, und die waren dann beim Datencut immer noch am Leben. Klar, man muss immer gucken, welches Patientenkollektiv man hat. Aber es ist offensichtlich ein aggressiver Verlauf, kein aggressiver Verlauf, wie man ihn vielleicht von einem Bronchialkarzinom kennt; dennoch sterben die Patienten innerhalb von wenigen Jahren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kreißl. – Nur, damit hier überhaupt kein Missverständnis aufkommt: Ich habe den Schmerz nicht infrage gestellt oder habe nicht gesagt, die haben keine Schmerzen. Vielmehr ist dies hier geradezu in den Fokus gerückt worden, als Herr Kaiser bemerkt hat, dass es zum Schmerz eben keine Daten gebe. Da ist zuerst gesagt worden: Man muss nicht jeden Endpunkt übertragen. Da habe ich noch genickt. Dann kam im Verlauf der Diskussion, jetzt egal, ob es 55 oder fünf oder vier oder zwei Patienten waren, die Aussage: Nein, das wird für die Kinder nicht berichtet. Wenn dies ein relevanter Endpunkt wäre, so gehe ich zunächst einmal davon aus, dass er berichtet werden würde. Zwischenzeitlich hatten wir einmal über die Frage diskutiert, ob es überhaupt einen validierten Fragebogen gibt, mit dem man Schmerz messen könnte.

Also, ich habe das nicht infrage gestellt. Vielmehr wäre für mich, wenn hier jemand gesagt hätte, bei Kindern tritt der Schmerz genauso auf wie bei Erwachsenen, die Messe an der Stelle gelesen gewesen. Dann hätte ich mich hier hingeworfen und gesagt: Okay, dann ist der Endpunkt vielleicht nicht erhoben worden, aber man muss das übertragen, und es ist halt so. Deshalb ist die Frage so span-

nend, weil es eben von den Klinikern infrage gestellt worden ist und nicht von uns. – Herr Kaiser, bitte schön, Sie sind der Nächste.

**Herr Dr. Kaiser:** Bei all den letzten Äußerungen ist ja sehr deutlich geworden, dass insbesondere postuliert wird, dass das Überleben verlängert wird. Es geht ja auch nicht primär um eine Verzögerung der Progression, sondern um eine Verzögerung der Progression mit dem Ziel, das Überleben zu verlängern. Was man bei den Erwachsenen eben gesehen hat, ist, dass man zwar die Progression verzögern kann, es aber keine Überlebensverlängerungen gibt. Es gibt auch keine Tendenz zu einer Überlebensverlängerung. Deswegen ist die Frage an dieser Stelle – Sie hatten eben von der Arbeit gesprochen, die ein zweijähriges medianes Überleben zeigt –: Gibt es irgendetwas, einen Anlass, in Bezug auf diese Daten bei den Kindern hier von einer anderen Situation auszugehen?

Deswegen erfolgte unser Hinweis in der Bewertung: Das müsste man systematisch für die Kinder aufbereiten, die eben nicht mit Vandetanib behandelt werden. Sie haben jetzt ein Beispiel genannt; wenn man sich die Arbeit anschaut, findet man eine ganz große Heterogenität zwischen den vier Altersgruppen. Die Altersgruppe mit den zwei Jahren, die Sie erwähnt haben, die also das deutlich geringste Überleben hat, ist in der Studie praktisch nicht abgebildet. Da sind nämlich nur die Patienten ab neun Jahre in die Vandetanib-Studie eingeschlossen worden, und das mittlere Alter in dem einen Altersquartil, das Sie da benannt haben, liegt sogar noch darunter. Das heißt, es sind ganz wenig Patienten, die man überhaupt aus dieser Studie nehmen kann; Sie haben ein mittleres Alter eher von fünf Jahren aus dieser Studie, die Sie zitiert haben.

Nun haben Sie, Frau Reimann, eben erwähnt, dass Sie Daten zum Überleben aus Oktober 2016 haben. Das finde ich interessant. Das habe ich in der Stellungnahme nicht gesehen, das habe ich im Dossier nicht gesehen. Heißt das, was Sie eben gesagt haben, dass sieben Patienten leben und behandelt werden und dass die anderen neun verstorben sind, oder wissen Sie das nicht, oder was ist mit denen, und warum liegen diese Daten nicht vor? – Erste Frage.

Zweite Frage, weil das natürlich auch wichtig ist: Selbst wenn es bisher noch unsystematisch ist mit entsprechenden Informationen ohne Vandetanib-Behandlung, muss man sich natürlich auch über eine Vergleichbarkeit von Populationen Gedanken machen. Sie haben in der Vandetanib-Studie Kinder, die fast ausschließlich Karnofsky oder den entsprechenden Index für die jüngeren Patienten von 100 haben, also praktisch keine Einschränkung. Das geht aus dieser anderen Arbeit nicht hervor. Also ist die Frage, wie da der Ausgangswert ist.

Sie haben aber für die Kinderstudie leider keine Informationen vorgelegt und auch jetzt in der Stellungnahme wieder nicht vorgelegt, wie das mit Symptomatik und Metastasierung ist, einfach zur Einschätzung; denn die Zulassung ist ja nicht für „symptomatisch oder fortgeschritten oder aggressiv“, sondern für „symptomatisch und aggressiv“. Also die Frage, jetzt zweigeteilt gestellt: Erstens. Wie sind die Basisdaten zu diesen Patienten für diejenigen Charakteristika, bei denen wir beschrieben haben, dass Sie dazu keine Angaben im Dossier geliefert haben? Zweitens. Wie und wo sind die Daten zum Gesamtüberleben mit dem letzten Datenschnitt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Reimann, bitte.

**Frau Dr. Reimann (Sanofi):** Ich kann momentan nur einen Teil Ihrer Fragen beantworten; das andere könnte dann vielleicht Herr Gromer übernehmen.

Zunächst, wie auch im Dossier stand: Die Studie wird nicht von uns als pU durchgeführt. Sie wurde zunächst initiiert und durchgeführt von einem Prüfarzt in den USA. Diese Studie wird auch zu einem Teil durch das National Institutes of Health, das American Institute for Cancer und auch das Center for Cancer Research durchgeführt, nicht durch uns selber. Weil sich diese Frage irgendwo aufdrängt, haben wir natürlich noch einmal nachgefragt: Das sind keine systematisch erhobenen Daten, die Sie sich jetzt wahrscheinlich vorstellen, dass wir hier einen neuen Datenschnitt hätten. Wir haben ledig-

lich noch einmal eine Auskunft erfragt, wie viele Kinder momentan noch auf Vandetanib sind und zurzeit noch leben. Das ist das eine.

Das andere ist: Wir haben diesen Datenschnitt, den es ja nicht gibt. Das sehe ich jetzt auch nicht als zwingend erforderlich für den Evidenztransfer – ich würde das kurz ausführen –, weil die Evidenz zu den Datenschnitten übertragen wurde, die wir im Dossier dargestellt haben, weil die möglichst vergleichbar sind. Das heißt, die EMA hat ja auch die Zulassung aufgrund dieser beiden Datenschnitte durchgeführt, und entsprechend haben wir hierzu die Daten dann entsprechend dargestellt, weil darauf ja auch die Evidenz übertragen werden konnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Es klang ja in der Diskussion durchaus an, dass es ein Ziel ist, das Überleben der Kinder wie bei Erwachsenen zu verlängern, bei einer gleichbleibenden Lebensqualität, wenn ich das richtig verstanden habe; denn man fängt ja erst zu therapieren an – so ist zumindest die Zulassung –, wenn das symptomatisch wird – das heißt, irgendetwas spüren sie, ob das nun Atemnot ist oder Schmerz –, zumindest, wenn man das im Label macht. Das heißt, man macht das nicht möglichst früh, um sozusagen den Tumor zu besiegen, was man sowieso nicht mehr kann, sondern man macht das dann, wenn sie symptomatisch sind.

Dann habe ich hier zwei Sachen gehört. Einmal geschieht es, um sozusagen das Überleben bei gleichbleibender Lebensqualität zu verlängern. Dann wären natürlich diese späteren Überlebensdaten sehr wohl interessant, zumal ja hier von Herrn Professor Raue auch noch einmal anklang, dass diese Patienten mit einem hereditären Schilddrüsenkarzinom zwar einen aggressiveren Verlauf haben, aber nach den klinischen Erfahrungen auch besser ansprechen. Das ist das eine.

Das andere ist eben noch einmal die Frage, die ich eigentlich vorhin schon gestellt hatte: Wann fängt man an zu therapieren? Welche Symptome sind da? Denn es müssen ja irgendwelche Symptome da sein, sodass man zu therapieren beginnt. Es kann ja auch sein, dass das nur pulmonale Symptome sind. Wie hängen sie vielleicht auch mit der Größe der Schilddrüse zusammen, die ja kleiner wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, dann Herr Raue.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, das läuft auf das hinaus, was wir seit ein paar Jahren schon einmal als PFS+ bezeichnet haben, dass für uns progressionsfreies Überleben durchaus einen Unterschied macht, sich aber nicht alleine an Labor- oder an bildgebenden Parametern auffällig macht. Da hatten wir damals sogar ausdrücklich gesagt, dass sowohl in Cabozantinib, wo man gewartet hat, erst zwölf Monate geguckt hat, und dann Patienten die Run-in-Phase hatten, wenn sie behandelt wurden, als auch aus der Vandetanib-Gruppe diejenigen Patienten herausgesucht wurden, die wirklich progredient symptomatisch waren und dann erst behandelt wurden. Das führt dann allerdings bei sehr kleinen Gruppen mit heterogenem Patientenkollektiv zu sehr unterschiedlicher klinischer Symptomatik. Ich glaube, deswegen sind wir Kliniker gerade in der Diskussion hier so ein bisschen unruhig geworden. Wenn bei Erwachsenen diese Symptomatik damals anhand der Schmerzsymptomatik fassbarer war, weil besser validiert, mit besseren Instrumenten, die auch für Sie gut nachvollziehbar waren, und die Kinder jetzt eine andere Symptomatik mit Luftnot und anderer Symptomatik haben, es aber trotzdem vom Gedankenansatz dasselbe war – Progress plus klinische Symptomatik –, dann können wir sagen: Wir ändern uns nicht, aber die Methodik wird nicht allen unseren Punkten gerecht. Müssen wir uns jetzt ändern?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das diskutieren wir gleich, Herr Wörmann. – Herr Raue, dann Frau Redlich, und dann ist Herr Mayer dran.

**Herr Prof. Dr. Raue (DGE):** Ich glaube, dass heutzutage für den Einsatz von TKI Voraussetzung ist, dass ein Progress auch dokumentiert wird. Die Kinder werden ja auch wie die Erwachsenen immer wieder untersucht, und man merkt ja, ob der Tumor wächst oder nicht. Dafür haben wir zum Beispiel RECIST-Kriterien. Das ist sicherlich einer der Punkte.

Zum Aspekt des Symptomatischen, was ja schon besprochen wurde: Die Kinder sind natürlich auch in irgendeiner Weise symptomatisch, genau wie die Erwachsenen. Die Schmerzen spielen beim Erwachsenen möglicherweise eine größere Rolle, weil sie da vielleicht auch häufiger sind. Aber es ist nicht so wie vielleicht bei manchen Studien hier, dass nur der Nachweis von Metastasen die Indikation zur Behandlung war. Es lässt sich jetzt aus dieser Originalarbeit – ich habe das Supplement – nicht nachweisen, ob man zum Beispiel bei den Kindern einen Progress nachgewiesen hatte. Dies ist hier nicht dokumentiert, würde aber heutzutage sicherlich als solches notwendig sein, bevor man diese Indikation macht. Da hat sich auch etwas gewandelt.

Zudem wiederhole ich: Wir reden ja immer nur von Einzelfällen. Insofern verstehe ich natürlich auch das mit den Schmerzen. Wenn wir von drei Kindern reden, haben diese drei gerade einmal nicht die Schmerzen gehabt, während wir diese Schmerzen, wenn wir von 300 Erwachsenen reden, sie halt bei zehn oder 20 oder 30 Prozent sehen. Insofern glaube ich, dass es mit Ihrem Wunsch, Schmerzen bei den Kindern auch zu haben, um zu übertragen, vielleicht bei den Kindern nicht ganz so klappt, weil wir tatsächlich nur über eine Handvoll reden. Unsere Erfahrung ist wirklich, eine Handvoll in Deutschland, nicht mehr.

Das heißt, wir reden hier evidenzbasiert über eine Handvoll Patienten. Das ist ein Widerspruch schon in sich. Was machen wir eigentlich? Wir drehen uns nur im Kreise. Das halte ich für ein bisschen problematisch. Ich will jetzt nicht das ganze System infrage stellen; aber vielleicht ist das Gremium für diese wenigen Fragestellungen zu hoch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Oh nein, das glaube ich nicht. Stellen Sie ruhig das System infrage, das hilft immer.

**Herr Prof. Dr. Raue (DGE):** Ja, gut. Dann tue ich das auch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das befördert dann die Arbeitsatmosphäre. Insofern sollte man das gänzlich tun. – Nein, ich suche nicht nach Schmerz. Ich freue mich über jedes Kind, das keine Schmerzen hat; ich freue mich auch über jedes Kind, das von dem hier in Rede stehenden Wirkstoff profitiert. Die einzige Aussage war: Wenn man den gleichen Endpunkt hätte, wäre die Nummer einfacher. Bei mir im Rheinland sagt man: „Dann wär de Bia jeschält für mich.“ So müssen wir halt ein wenig Pirouetten drehen, aber wir nähern uns ja irgendwie dem Ziel.

**Herr Prof. Dr. Raue (DGE):** Ja, gut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Vor diesem Hintergrund sind wir jetzt ja alle ganz tiefenentspannt. – Frau Redlich antwortet jetzt noch; sie hatte sich dazu noch gemeldet. Dann würde ich Herrn Mayer das Wort geben, dann Frau Rosenfeld und Herrn Schinzel. – Bitte.

**Frau Dr. Redlich (GPOH):** Es ging mir noch um Ihre Frage, wann behandelt wird. Ich kann ja nur unsere Erfahrung aus der Studienleitung sagen: Im Prinzip läuft das in der Kinderonkologie so, dass die pädiatrisch-onkologischen Zentren vor Ort uns quasi um Hilfe bitten, dass sie sagen, dieses und jenes Problem besteht. Das heißt, der Patient ist ja nicht bei mir vor Ort. Ich kriege nur das, was der Kliniker mir quasi als Arztbrief mitteilt: So sehe ich die Patienten. So läuft das in der Kinderonkologie: Sie sind nicht alle vor Ort, ich bin die Studienzentrale und gebe Hilfestellung. Die Kollegen sagen mir natürlich nur, was ihr größtes Problem ist, und das sind in erster Linie Luftnot und Tumorkachexie. Das ist das, was für die Kinder dann halt irgendwann auch limitierend ist. Das sind die häufigsten In-

dikationen für eine solche Therapie: wenn sie symptomatisch werden, wenn es ihnen schlecht geht. Das Calcitonin ist hoch, dann kriegen sie Durchfälle usw. Das muss man dann halt auch behandeln.

Außerdem haben wir das Ganze ja erst seit ungefähr zehn Jahren. Das heißt, das sind eben wirklich nur fünf Patienten, die wir beobachten können. Wir haben mit Sorafenib und Sunitinib angefangen, Interferon gab es auch mal. Das ist also wirklich nur eine Handvoll. Sie versterben dann hauptsächlich an den pulmonalen Metastasen, weil sie dasjenige sind, was Leben dann auch beendet; es muss ja irgendeine lebenswichtige Funktion betreffen.

Aber ich habe sie ja nicht vor Ort. Ich kann sie also nicht fragen, ob sie Schmerzen haben. Ich habe nur die Arztbriefe. Damit bin ich jetzt auch relativ neu konfrontiert worden; denn das Problem ist natürlich: Wir haben nur Register. Wir haben für diese kleine Patientenzahl nur Register. Wenn wir eine prospektive Studie hätten, wäre unsere Datenqualität viel besser. Aber das ist ja nicht machbar. Für 20 Patienten – sämtliche Schilddrüsenkarzinome bei Kindern sind im Jahr vielleicht 20, 25 Fälle – kann ich keine richtige Studie auflegen. Das ist unsere Datenqualität. Vielleicht erklärt das auch diese Diskrepanz.

(Frau Dr. Müller: Das war sehr deutlich, ja!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Mayer. Dann würde ich Frau Rosenfeld und Herrn Schinzel noch einmal das Wort geben. – Bitte schön.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe noch einmal zwei Fragen. Frau Reimann, Sie hatten ja vorhin gesagt, dass schon zu Beginn des Vandetanib-Zulassungsprozesses dieser pädiatrische Prüfplan mit genehmigt werden musste. Warum war dann eigentlich der Schmerzendpunkt bei den Erwachsenen geplant, aber bei den Kindern gar nicht vorgesehen? Sie mussten das ja praktisch gleichzeitig machen. Das heißt, es war nicht nachgeschossen, sondern eigentlich hat man sich Gedanken gemacht, warum man bei den Erwachsenen einen Schmerzfragebogen hineinnimmt. Warum war das bei den Kindern nicht auch von vornherein ein Thema? Das war die erste Frage.

Die zweite Frage bezieht sich auf die Anmerkung von Herrn Kaiser, dass wir jetzt zufällig erfahren, dass es von Oktober 2016 noch einmal einen anderen Datenschnitt zum Gesamtüberleben der Kinder gibt. Ist denn sozusagen dieser hypothetische Evidenztransfer wichtiger als die realen 16 Patienten? Gerade bei so seltenen Erkrankungen, bei denen es in 20 Jahren nur 50 Patienten gibt, wäre doch gerade für uns vom Bauchgefühl her wichtig zu erfahren: Was passiert eigentlich mit diesen 16 Patienten unter Vandetanib? Diese Evidenz uns auch vorzulegen ist doch wichtig, sich also nicht auf den Evidenztransfer zu fokussieren, sondern auf tatsächlich behandelte reale Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Rosenfeld.

**Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi):** Ich kann vielleicht auf die beiden Fragen kurz eingehen. Warum wurde der Schmerz nicht erhoben, obwohl der pädiatrische Prüfplan bei der EMA zugleich mit den ersten Gesprächen zur Zulassung vorgelegt worden ist? Das wissen wir nicht. Das war in den Zulassungsunterlagen, die uns vorliegen, nicht zu ermitteln gewesen. Wir wissen es einfach schlicht nicht.

Zu dem angeblichen Datenschnitt 2016: Das war kein Datenschnitt. Der Datenschnitt war 2011, die Studie hat 2007 begonnen, die Patienten wurden sukzessive eingeschlossen, und der Datenschnitt für alle war im Juli 2011. Das heißt also, manche Patienten waren schon vier Jahre darin, manche erst wenige Wochen. Wir wissen jetzt aufgrund persönlicher Nachfrage, dass noch 40 Prozent der Patienten leben. Das war eine Investigator Sponsored Study. Aber sie war nicht von uns initiiert und auch nicht von unserem Rechtsvorgänger initiiert gewesen, sondern über das National Cancer Institute durchgeführt worden.

Ich würde jetzt eigentlich – deswegen habe ich mich zu Wort gemeldet – gerne noch einmal auf das Overall Survival zurückgehen. Bei den Erwachsenen konnte das bei der letzten Nutzenbewertung

noch nicht dargestellt werden, weil noch nicht genügend Patienten verstorben waren. Das heißt, der Zusatznutzen für die Erwachsenen wurde auf Basis des Schmerzes zugesprochen. Das aber vielleicht Interessantere, das Overall Survival, war zu diesem Zeitpunkt noch nicht auswertbar. Zum Aspekt des Evidenztransfers will ich gar nicht mehr zurückgehen; darüber haben wir genug gesprochen. Aber es geht um diese Gesamtschau der Effekte: Da ist Schmerz nicht erhoben, aber wir haben gesehen, dass die Patienten relativ lange überleben, und wir haben auch ein langes progressionsfreies Überleben. Ich weiß, dass das auch nicht anerkannt wird, aber als Mutter ist es mir durchaus wichtig, dass mein Kind vielleicht ein bisschen länger lebt und dies vielleicht auch ein bisschen länger progressionsfrei.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dass mir das als Vater genauso wichtig wäre, können Sie glauben, Frau Rosenfeld. – Sie haben aber gerade gesagt: Wir haben damals den Zusatznutzen herausgegurkt – dies nur, damit die Kliniker nicht meinen, wir wären hier völlig durchgeknallt – über den Endpunkt Schmerz, weil Sie eben keine OS-Daten hatten. Nun legen Sie heute aber auch noch keine OS-Daten für die Erwachsenen vor. Wir sollen aber dann etwas transferieren, was wir bei den Erwachsenen noch nicht wissen. So.

Folgendes wissen wir: PFS ist ein Endpunkt, über den wir hier an der einen oder anderen Stelle sprechen, wo es aber im Kern um die Frage geht: Ist das jetzt für den einzelnen Patienten relevant oder nicht? Treten Symptomaten ein oder werden Symptomaten vermieden, oder haben wir es nur mit radiologischen Befunden oder mit Laborparametern zu tun? Da haben wir aber auch nichts, was wir transferieren können. Wir sind ja bemüht – ich hänge jetzt hier seit anderthalb Stunden im Kletterseil –, irgendetwas zu finden. Aber da, wo wir den harten Endpunkt hatten, haben wir nichts, und da, wo Sie sagen, da können wir transferieren, bewegen wir uns bei den Erwachsenen im Bereich des Spekulativen. Das ist einfach das Problem.

Herr Raue hat Recht. Ich meine, wenn ich jetzt dahinten als Doktor sitzen würde, würde ich sagen: Wir sprechen über zwei Kinder oder über null bis vier Kinder. Wenn ich jetzt die Jahrestherapiekosten mir angucke – ich habe sie mir nicht angeguckt –, dann wage ich einmal die Prognose, dass das, was wir jetzt hier einschließlich Dossier veranstaltet haben, zumindest reichen würde, um ihnen ein Jahr die Therapiekosten zu bezahlen.

(Herr Prof. Dr. Raue [DGE]: Mehr!)

Wenn schon die Fachgesellschaft sagt, das hier eigne sich nicht für eine Grundsatzdiskussion, wie man einen Evidenztransfer vornehmen kann, dann ist doch aber die Frage: Woraus kann man etwas ableiten? Da sehen Sie mich eben in großer Ratlosigkeit. Es geht nicht um väterliche oder mütterliche Sorge für arme Kinder, die wir gern so lang wie möglich bei relativ guter Lebensqualität am Leben halten wollen; das ist ja gar nicht der Punkt.

So, jetzt habe ich mich genug aufgeregt. Jetzt haben wir noch Herrn Schinzel und dann Frau Lange von der GKV.

**Herr Schinzel (Sanofi):** Ich möchte mich noch einmal zu dem Thema Gesamtüberleben und auch zu dem Punkt Progression-free Survival äußern. Der Charme der vorliegenden Datenschnitte ist ja sowohl in der Kinder- als auch in der Erwachsenenstudie, dass die mediane Follow-up-Zeit zu den Datenschnitten ziemlich gut vergleichbar war. Das waren bei den Kindern 24,6 Monate und bei den Erwachsenen 23,4 Monate, sodass man im Grunde genommen eine relativ gleich lange Nachbeobachtungszeit hat. Es stimmt schon, dass wir zum Gesamtüberleben bei den Erwachsenen keinen Median angeben können, und man muss ebenso sehen, dass im Grunde genommen die Erwachsenen, die Progress erfahren haben, ja dann die Option hatten, auch auf Vandetanib zu gehen, sodass Sie da wahrscheinlich nie einen Unterschied herausfinden werden, was das Gesamtüberleben anbelangt.

Ich möchte aber noch einmal aus der Dossierbewertung des IQWiG zitieren, aus Anhang C: Wir sehen in der Erwachsenenstudie: Sowohl bei den Vandetanib-Patienten als auch bei den Best Supportive Care-Patienten verstirbt ein Sechstel, 16,7 Prozent versterben. Bei den Kindern ist kein Kind verstorben, vielleicht mit Ausnahme dieses Falles, den Herr Kaiser vorhin angesprochen hat; das wären dann also 6,3 Prozent. Dies hat das IQWiG als einen auffälligen Unterschied bezeichnet. Wir wissen, dass das alles nicht signifikant ist, dass das im Grunde genommen von jeder Signifikanz weit entfernt ist, aber es ist schon einmal eine deutliche Tendenz in die Richtung, dass bei den Kindern das Gesamtüberleben doch länger ist als bei den Erwachsenen.

Beim progressionsfreien Überleben sehen wir denselben Effekt. Die Kinder hatten progressionsfreies Überleben in der Kinderstudie von 46 Monaten; in der Vandetanib-Gruppe, der genäherten Zielpopulation bei den Erwachsenen, waren es nur 28 Monate. Wir wissen, dass hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens durchaus strittig ist, ob es patientenrelevant ist oder nicht; das war ja auch in Ihrem Beschluss zu den Erwachsenen nachzulesen. Aber wir sehen auch beim progressionsfreien Überleben eine Tendenz hin zu einem Vorteil von Kindern gegenüber Erwachsenen, die mit Vandetanib behandelt werden. Also kann das Präparat in der Behandlung von Kindern so schlecht nicht sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wenn es so schlecht wäre, würden wir nicht über Evidenztransfer reden. Insofern wäre das gut gewesen, wenn Sie sich den Nachsatz gespart hätten; dann wäre es wirkungsvoller gewesen. Aber das ist nur meine persönliche Bemerkung. – Frau Lange, bitte.

**Frau Dr. Lange:** Mich würde einmal interessieren, wann die Zulassung oder die Zulassungserweiterung bei der FDA geplant ist. Die Daten liegen ja offenbar in den USA exklusiver vor als bei uns.

**Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi):** Darauf können wir jetzt leider nichts antworten. Bei uns bezieht sich das ja auf die Zulassung der EMA. Das tut mir leid. Das kann ich aber gerne nachliefern.

**Frau Lange:** Aber die Zulassung basiert ja auf einer monozentrischen Studie in den USA, die vom National Institute of Health begleitet wird. Sie müssten wahrscheinlich sogar diese Daten von 2016 haben und hinsichtlich der Erkenntnis ein ganzes Stück weiter sein als wir.

**Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi):** Dazu kann ich nichts sagen. Wie gesagt, es gab ja keinen späteren Datenschnitt. – Ich nehme die Frage gerne mit und würde Ihnen die Antwort darauf zukommen lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Raue.

**Herr Prof. Dr. Raue (DGE):** Herr Hecken, nachdem Sie sich ja eben schon einmal so aufgeregt haben, meine kurze Aufregung: Treffen wir uns zu früh? Müssen wir uns in zwei Jahren wieder treffen und unsere Hausaufgaben machen und die Daten der wenigen Patienten erst noch einmal zusammentragen, um da vielleicht noch klarere Aussagen – ich will ja nicht sagen, evidenzbasierte Aussagen – zu kriegen, als wir heute haben? Denn wir drehen uns immer nur im Kreise.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, deshalb würde ich jetzt auch Schluss machen, sofern sich keiner mehr meldet. – Natürlich, das ist redundant, was wir hier die letzte halbe oder dreiviertel Stunde machen, das ist doch ganz klar.

Dass wir uns hier in zwei Jahren oder in zweieinhalb Jahren oder Gott weiß wann wiedersehen, vielleicht auch in drei oder fünf Jahren, ist klar. Die Frage ist nur: Geht man bis dahin mit dem nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen ins Rennen, oder geht man ohne Zusatznutzen für diese Zulassungserweiterung? Da versuche ich halt im Augenblick, mein Herzblut hineinzulegen, weil ich mir das Schicksal vorstellen kann, wenn man möglicherweise ohne Zusatznutzen hineingeht. Also, dass wir sicher Evidenz generieren müssen, ist wichtig.

Was für mich aber noch wichtig ist, ist ganz formal, dass vom pharmazeutischen Unternehmer noch einmal erklärt wird, dass die 2016er-Daten, über die eben gesprochen worden ist, eben keine Daten sind, die Sie in irgendeiner Form sponsern oder Gott weiß was, auf die Sie auch nicht mittelbar oder unmittelbar einen Zugriff haben, sondern von denen Sie nur rein zufällig Kenntnis erlangt haben, weil dies eine wesentliche Rolle für die Beurteilung der Frage spielt, ob das Dossier vollständig war, also ob Sie all das, was Sie an Evidenz hätten vorlegen können, auch vorgelegt haben. Insofern brauche ich da nur einmal eine belastbare Aussage, damit wir da nicht in irgendeiner Form dann am Ende Probleme bekommen.

Dann hat sich Frau Bickel noch einmal gemeldet, und anschließend würde ich versuchen, dass wir das permanente Zirkeln dann beenden. – Herr Gromer, bitte.

**Herr PD Dr. Gromer (Sanofi):** Ja, das haben wir auch so gesehen. Wir hätten natürlich aktuellere Daten wesentlich lieber gehabt, und wir haben uns seit dem letzten Jahr sehr intensiv darum bemüht, diese Daten zu bekommen. Mehr als diese informelle Information, dass von den Kindern noch sieben leben, ist weder für uns hier in Deutschland noch für die Kollegen in den USA verfügbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel und dann Frau Müller. – Ja, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Das heißt, die anderen sind entweder Lost-to-Follow-up oder verstorben. Man kann über die Todesfälle dann auch nichts sagen, wenn ich das richtig sehe, mit diesen Erkenntnissen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, mich hat auch die Apodiktik „Die anderen sind tot“ ein bisschen gewundert.

**Frau Dr. Müller:** Nein, nein, nein, das kann man nicht sagen. Lost-to-Follow-up ... (akustisch unverständlich) Wir wissen es nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die sind irgendwo.

**Frau Dr. Müller:** Aber damit kann man wahrscheinlich wenig anfangen, würde ich sagen.

**Herr Dr. Kaiser:** Es wurde eben anders gesagt. Es wurde eben gesagt: 40 Prozent haben überlebt. Wie genau war denn das?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war seine Aussage. Deshalb habe ich ja gesagt, er hat gesagt, die anderen sind tot, also nicht auf Nilkreuzfahrt verschollen oder irgendwo oder Spontanheilung, sondern die anderen sind tot.

(Frau Dr. Müller: Aber das könnte ich daraus nicht lesen!)

Okay. Aber da wir eben – –

**Frau Dr. Müller:** Wenn ich nur die Info habe, wer lebt ... (akustisch unverständlich)

**Herr PD Dr. Gromer (Sanofi):** Ich habe nur gesagt, dass sieben von ihnen noch leben. Über den Rest haben wir keine Aussage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Der Rest ist – – Jetzt habe ich Herrn Rimmele von der Patientenvertretung noch konkret dazu, dann Frau Bickel.

**Herr Rimmele:** Vielleicht noch einmal eine Frage zur Studie 98, woher überall in den USA die Patienten kamen, zum Verständnis, was diese Studie ist, und dazu, was es an weiteren Therapien gibt,

wenn Vandetanib abgebrochen wird. Da gibt es ja noch weitere Therapien. Es ist ja nicht so, dass man dann, wenn Vandetanib nicht mehr wirkt, keine Möglichkeiten mehr hätte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Gromer.

**Herr PD Dr. Gromer (Sanofi):** Zur letzteren Frage: TKI-mäßig gibt es weder in den USA noch hier eine Alternative, die zugelassen ist. Natürlich werden die klinischen Kollegen dann auf nicht zugelassene Präparate ausweichen; das ist ja gar keine Frage.

**Herr Rimmele:** Sie sind ja meistens dann auch älter. Der Patient, den ich kenne und der mit 15 Jahren angefangen hat, Vandetanib zu nehmen, ist inzwischen Mitte zwanzig. Also, dann haben sie ja auch wieder mehr Möglichkeiten.

**Herr PD Dr. Gromer (Sanofi):** Zu Ihrer Frage, woher die Patienten kommen: Es war zwar eine monozentrische Studie; aber sie haben ein sehr großes Einzugsgebiet. Im Rahmen eines Patientenkontakts habe ich den Eindruck, dass vielleicht sogar ein deutscher Patient dabei gewesen sein könnte. Aber das weiß ich nicht definitiv.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Was mich jetzt hier ein bisschen wundert, ist Folgendes: 2011 war dieser Datenschnitt. Jetzt ist ja 2017. Ist es normal, dass erst sechs Jahre danach die Zulassung erfolgt? Das interessiert mich einfach einmal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Rosenfeld, erklären Sie uns etwas.

**Frau Bickel:** Der Hintergrund der Frage ist: Gab es da irgendwie seitens der Zulassungsbehörde irgendetwas, warum es mit der Zulassung letztendlich so lange gedauert hat?

**Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi):** Wir waren ja auch nicht Zulassungsinhaber. Auch da muss ich leider passen und sagen: Wir wissen nicht, warum das jetzt erst zur Zulassung gelangt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen? – Keine. – Frau Rosenfeld, dann dürfen Sie noch einmal kurz zusammenfassen. Aber nicht mehr alles, kein Wortprotokoll jetzt wiedergeben. Sonst wird es schmerzhaft.

**Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi):** Nein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz kurz.

**Frau Dr. Rosenfeld (Sanofi):** Ich wollte mich einfach für den konstruktiven Dialog bedanken. Ich glaube, die Diskussion hat noch einmal gut dargestellt, in welchem Spannungsfeld wir uns hier bewegen, dass es wirklich ein besonderer Fall ist und dass es im Sinne dieses Evidenztransfers und der Kinderzulassung noch keine etablierte Methode der Zusatznutzenbewertung gibt. Das ist uns vollkommen bewusst. Wir haben es auf Basis dieser Zulassung zu begründen versucht. Ich hoffe und wir wünschen uns, glaube ich, alle, dass Sie da zu einer sachgerechten Lösung kommen und dies den Ärzten hilft, diese Kinder besser zu behandeln. Sicherlich ist es besser, das mit einem qualitätsgeprüften Wirkstoff und auch mit einer Dosierung zu tun, die geprüft wurde, statt mit einem Medikament, das Off-Label eingesetzt wird. – Vielen Dank noch einmal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, herzlichen Dank, Frau Rosenfeld. – Herzlichen Dank an alle, die jetzt an der Diskussion teilgenommen haben. Es war teilweise redundant, aber ist wirklich auch dem Problem geschuldet, dass der Gesetzgeber zwar jetzt den Evidenztransfer bei den PUMAs vor-

gesehen hat, wir aber hier blöderweise keine PUMA-Zulassung haben, sondern nur eine Zulassungserweiterung, sodass wir dann eben möglicherweise diese unterschiedlichen Effekte haben.

Wir werden das selbstverständlich im Lichte der für diese Kinder außerordentlich brisanten Therapiesituation zu gewichten und zu wägen haben. Es war teilweise erkenntnisreich, teilweise redundant, aber trotzdem spannend. – Danke schön, dass Sie da waren. Somit können wir die Anhörung an dieser Stelle beenden.

Ende der Anhörung: 16.12 Uhr