

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Vandetanib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 24. Juli 2012  
von 11.45 Uhr bis 13.35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Herr Dr. Andersohn

Herr Dr. Holler

Herr Dr. Dr. Löbner

Herr Dr. Runge

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

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

Herr PD Dr. Fassnacht

Herr Prof. Dr. med. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Dintsios

Herr Dr. Throm

Beginn der Anhörung [zu TOP 5.1.2]: 11.45 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):**

Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen, sofern Sie nicht schon bei der letzten Anhörung hier waren.

Wir führen heute eine mündliche Anhörung gemäß dem 5. Kapitel unserer Verfahrensordnung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch. Es geht hier ganz konkret um Vandetanib zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms.

Hierzu hat es ein schriftliches Stellungnahmeverfahren gegeben. In diesem schriftlichen Stellungnahmeverfahren haben AstraZeneca, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die vfa, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, die Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, die medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, der Verband „Ohne Schilddrüse leben“ - Bundesverband Schilddrüsenkrebs, die Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie, die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie und die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin Stellungnahmen abgegeben.

Wir begrüßen heute hier im Rahmen dieser Anhörung für die Firma AstraZeneca Herrn Dr. Andersohn, Herrn Dr. Holler, Herrn Dr. Dr. Löbner und Herrn Dr. Runge, für medac Pharma GmbH Herrn Bahr und Herrn Dr. Johannes, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herrn Prof. Ludwig, der eben schon da war, und Herrn Prof. Dr. Mühlbauer, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie Herrn Dr. Fassnacht und Herrn Dr. Wörmann und für den vfa, wie gehabt, Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Throm.

Ich schlage vor, dass wir zunächst dem Hauptstellungnehmer, der Firma AstraZeneca, Gelegenheit zu einer einführenden Stellungnahme geben. Nur zur Verdeutlichung: Wir haben Ihre schriftlichen Stellungnahmen selbstverständlich nicht nur zur Kenntnis genommen, sondern auch gewertet und ausgewertet, und wir haben uns hier schon ein relativ tief gehendes Bild gemacht, sodass ich darum bitte, dass Sie jetzt nicht die komplette Stellungnahme mit all ihren Verästelungen noch einmal vortragen, sondern sich auf die wesentlichen Punkte beschränken, die für die heutige Diskussion von Relevanz sind.

Ich bitte wegen des Wortprotokolls, das geführt wird, darum, dass jeder, der das Wort ergreift, zunächst seinen Namen nennt, damit die einzelnen

Wortbeiträge nachher entsprechend zugeordnet und gewertet werden können.

Ich glaube, zwei Punkte sollten im Mittelpunkt der heutigen Anhörung hier stehen:

Zum einen geht es um die Frage, ob das Dossier, das eingereicht worden ist, zugelassen werden kann oder ob am Ende des Prozesses möglicherweise eine Nichtbewertung aus formalen Gründen das Ergebnis sein wird. Es wird sicherlich sehr intensiv sein, das zu diskutieren. Es hat eine Reihe von Stellungnahmen und Hinweisen gegeben, die sich auf die Abstimmung der Verfahren, die Zulassung und die Frühe Nutzenbewertung beziehen.

Zum anderen werden wir auch über die Frage zu sprechen haben, wie der ehemalige Orphan-Drug-Status hier in irgendeiner Form berücksichtigt werden kann. Auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers ist hier ja eine Rücknahme erfolgt.

Beim Punkt „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ werden wir uns etwas vertieft auch über die Konsistenz der Ergebnisse für Teil- und Gesamtstudienpopulationen in nachgereichten Auswertungen unterhalten müssen. Hier geht es konkret um den Nachtrag zu Modul 4, über den wir zu sprechen haben.

Mein Vorschlag ist, dass wir zunächst der Firma AstraZeneca Gelegenheit zur Stellungnahme bezogen auf die aus ihrer Sicht wichtigen Punkte aus ihrer Stellungnahme geben. Bitte schön, Herr Runge, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):**

Vielen Dank. - Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich glaube, in der Einleitung haben Sie die Fragen für heute schon auf den Punkt gebracht.

Ich möchte von unserer Seite betonen, dass wir die Möglichkeit zur Stellungnahme gerne nutzen und auch die Einladung gerne wahrgenommen haben, weil wir unseren Beitrag dazu leisten wollen, dass aus einer Nichtnutzenbewertung eine Nutzenbewertung gemacht wird. Ich glaube, es wäre für viele der Beteiligten und auch bezogen auf die faktische Versorgung sicher ein hilfreicher Weg, wenn wir das heute bei all den Problematiken und den unterschiedlichen Sichtweisen auf die Dinge und die Daten, die Sie aus dem Stellungnahmeverfahren ja kennen, irgendwie schaffen würden.

Was geschah bisher? Wir haben ein Dossier eingereicht, das vonseiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen vorläufig bewertet worden ist, und es gab einen Tag, an dem wir alle relativ konsterniert waren. An diesem Tag hätten wir viele wortreiche Erklärungen dafür finden können, was wir unter dem Ausdruck „Aus dem

Himmel fallen“ verstehen. Wir hatten nicht damit gerechnet, mit dieser doch sehr klaren Sichtweise des IQWiG konfrontiert zu werden.

Wir haben dann Folgendes getan - ich glaube, das ist wichtig für all die Stellungnehmenden, die unsere schriftliche Stellungnahme nicht kennen -: In Anlehnung an die Empfehlung des IQWiG haben wir eine Subgruppen-Analyse unserer Zulassungspopulation erstellt und diese in einem überarbeiteten Modul 4, in einem Addendum, detailliert und auch farblich markiert dem Gemeinsamen Bundesausschuss vorgelegt. Darin haben wir die Ergebnisse für diese Subpopulation noch einmal dargestellt und diskutiert. Ich glaube, das ist für all diejenigen wichtig, die zum Beispiel aus Fachgesellschaften stammen und diesen Schriftwechsel nicht kennen.

Ich denke, eine inhaltliche Auseinandersetzung mit der Bemessung des Zusatznutzens würde nicht nur aus formalen Gründen angezeigt sein, sondern letztlich auch den Vertragsärzten eine wertvolle Hilfestellung geben, die unter Beachtung der Richtlinienbeschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses die onkologische Versorgung gestalten.

Vandetanib ist derzeit alternativlos. Darin sind sich alle einig: Die EMA sieht das so, der G-BA sieht das so, das IQWiG sieht das so. Es gibt keine zugelassene therapeutische Alternative, außer, die Patienten bestmöglich mit Supportivmaßnahmen zu versorgen. Es gibt hier für Vertragsärzte also die Möglichkeit, erstmals nicht länger Therapieversuche mit nicht zugelassenen Arzneimitteln, zum Beispiel Tyrosinkinaseinhibitoren, durchführen zu müssen, sondern es steht hier eine von der europäischen Zulassungsbehörde zugelassene Arzneimitteltherapie für diese sehr, sehr seltene Erkrankung zur Verfügung.

Es gibt eine berechtigte Aussicht auf ein therapeutisches Ansprechen der Patienten beim Einsatz von Vandetanib. Es gibt die Aussicht auf ein längeres progressionsfreies Überleben der Patienten, eine deutlich weniger starke Tumorkachexie, wie das höher bleibende Gewicht unter Vandetanib-Patienten zeigt, und - das ist im Kontext auch sehr wichtig - eine deutlich verzögerte Schmerzverschlimmerung bei all den Patienten, die das Therapeutikum erhalten haben.

Ob Vandetanib notwendig ist - auch die Fachinformation führt ja den Begriff „Notwendigkeit“ explizit ein -, ist letztlich eine individuelle Entscheidung zwischen Arzt und Patient. Das ist umso wichtiger, als dass es sich um eine Therapie handelt, die mit sehr ernstesten unerwünschten Ereignissen assoziiert sein kann, wie der ausdifferenzierte Risikomanagementplan zeigt. Ich glaube, aus den Diskussionen mit der Zulassungsbehörde und auch aus den von uns vorgelegten Daten wird ersichtlich, dass es immer auch eine stark einzelfallbezogene Abwägung darüber

geben muss, ob bei dem Nebenwirkungsprofil, das die Substanz zweifelsfrei hat, der Nutzen im individuellen Fall überwiegt. Das möchten wir an dieser Stelle auch nicht irgendwie relativieren oder Ähnliches. Dessen sind wir uns bewusst.

Wir möchten heute vielleicht noch fünf bis zehn Minuten nutzen, um inhaltlich formale Dinge zu diskutieren, bevor wir dann in die konkrete Diskussion über die Subgruppen-Ergebnisse einsteigen. Das wird mein Kollege Herr Löbner machen, der aus der Medizin stammt und die Daten gut kennt.

Am Ende stellt sich ja die Kernfrage, ob dieses Gremium hier der Auffassung ist, dass die Frühe Nutzenbewertung auf Basis der Gesamtstudienpopulation durchzuführen ist, oder ob es der Meinung ist, dass dies auf Basis der Subgruppen-Analyse zu geschehen hat, wie dies das IQWiG angefordert hat. Wir haben beides vorliegen. Ich glaube, das ist eine der wenigen binären Entscheidungen, die in diesem Fall zu treffen sind. Dieses Gremium kann sich für den einen oder den anderen Weg entscheiden.

Die Definition der Subgruppen ist nicht binär. Es gibt keine klare Unterscheidung in Bezug auf solche Patienten, die laut Zulassungstext aggressiv und symptomatisch sind. Es gibt keine klare Unterscheidung, die es uns erlaubt, diese Patienten gezielt aus dem Studienkollektiv herauszugreifen.

An dieser Stelle möchte ich auch noch einmal betonen: Ich weiß, es ist immer schwierig, wenn man Dinge prägnant zusammenfasst. Ich möchte mich hier noch einmal auf die Zusammenfassung der vorläufigen Nutzenbewertung durch das IQWiG beziehen, das den Sachverhalt auf den zwei Seiten aus meiner Sicht etwas verkürzt dargestellt, im hinteren Teil aber, Frau Wieseler, deutlich differenzierter diskutiert hat. Die Frage ist immer nur, was für ein Eindruck entsteht, wenn man nur die Kurzzusammenfassung liest und sich nicht die Mühe macht, sich die Details anzuschauen.

In der Frühen Nutzenbewertung durch das IQWiG heißt es - ich zitiere aus dem IQWiG-Vorbericht -:

Ausführungen der EMA aus dem Zulassungsprozess belegen, dass die Zulassungspopulation innerhalb der Studie 58 klar definierbar und abgrenzbar ist (circa die Hälfte der eingeschlossenen Patienten).

Das ist eine Interpretation des IQWiG und keine Feststellung der EMA. Ich glaube, es ist ganz wichtig, dass man sich das noch einmal vor Augen hält, wenn man sich sozusagen nur auf Basis der Zusammenfassungen bewegt. Ich sagte eingangs auch: Ich glaube, dass es gut wäre, sich die doch sehr differenzierte Beschreibung zur Subpopulation im Anhang bzw. im weiteren Verlauf der vorläufigen Frühbewertung anzuschauen.

Ich möchte hier also noch einmal explizit darstellen: Die EMA hat nicht eindeutig klar definiert, wie „aggressiv“ und „symptomatisch“ zu werten sind. Es stellt sich eben die Frage, ob man das näherungsweise bestimmen will, nämlich auf dem vorgeschlagenen Weg, wie das IQWiG das macht, oder ob man dem von uns vorgelegten Vorschlag folgt. Für beides möchte ich Ihnen noch einmal fünf, sechs Argumente an die Hand geben - egal für welchen Weg Sie sich entscheiden - und beschreiben - ich klammere verfahrensrechtliche Fragen jetzt einmal aus -, was das für den weiteren Ablauf der Bewertung bedeuten kann.

Formal gesehen gibt es aus unserer Sicht ein sehr gewichtiges Argument. Dieses gewichtige Argument ist die Bindungswirkung der Zulassung. Wenn man das formal betrachtet, dann sieht man, dass die Vergleichstherapien im Rahmen der Zulassung - definiert durch die EMA - und der sozialrechtlichen Bewertung - definiert durch den G-BA - faktisch identisch sind.

Würde das Votum „Kein Zusatznutzen“ so aufrechterhalten, dann würde das im vorliegenden Fall den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels zunächst widersprechen. Dem steht jedoch § 7 Abs. 2 Satz 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung klar entgegen. Blicke es bei der proklamierten Unvollständigkeit des Dossiers mit der Bewertungsfolge „Kein Zusatznutzen“, bestünde derzeit faktisch ein solcher Widerspruch zur Rechtsverordnung.

Ich möchte jetzt zu dem Punkt kommen, dass man das auf der einen Seite quasi auf Basis der Gesamtpopulation und auf der anderen Seite auf Basis der vom IQWiG geforderten Subgruppen-Analyse bewertet.

Zunächst vielleicht auch noch einmal einen verfahrenstechnischen Hinweis: Wir haben gelernt, dass es neben der formalen Unvollständigkeit auch eine inhaltliche Unvollständigkeit gibt. Das Modul, das wir nachträglich erstellt haben, hätten wir sicherlich auch im Verfahrensverlauf problemlos relativ schnell und zügig vorlegen können.

Wir haben zwischendurch ja auch eine Anfrage des IQWiG bekommen, ob man die Daten aus Modul 5 auch für die Bewertung nutzen darf. Dem haben wir nicht widersprochen. Das war ja vermutlich ein Zeitpunkt, an dem schon klar war, dass das IQWiG gerne einen anderen Schnitt der Daten haben würde.

Ich mache dem IQWiG hier jetzt keinen verfahrenstechnischen Vorwurf, aber ich finde es einfach unbefriedigend, dass man sozusagen das Wissen, dass noch eine andere Analyse gewünscht ist, nicht kommuniziert, sodass der Hersteller diese nicht lie-

fern kann. Ich finde, das hat nicht viel mit Dialog zu tun. Der ist hier im Verfahren leider offensichtlich nicht vorgesehen. Aus meiner Sicht wäre er aber dringend angezeigt. Ich hoffe, das, was ich beschrieben habe, ist hinreichend klar geworden. Ich finde es vom Ergebnis her gedacht einfach schade, weil wir einfach gute Daten für das Arzneimittel präsentieren können.

War das Dossier nun unvollständig oder nicht? Auf diese Frage möchten wir für den Fall, dass man sich auf den Standpunkt stellt: „Ja, es war vollständig“, wie folgt zusammenfassend sagen:

Die Vollständigkeit ergibt sich aus folgenden Gesichtspunkten:

Erstens. AstraZeneca hat die auch der Zulassung zugrunde liegende Studie 58 seinem Dossier zugrunde gelegt. Die Zulassungsbehörde hat auf dieser Grundlage das Präparat Caprelsa<sup>®</sup> mit dem Wirkstoff Vandetanib für die Behandlung des aggressiven und symptomatisch medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung zugelassen.

Wenn also die EMA auf Grundlage der Studie 58 die Zulassung für dieses Anwendungsgebiet erteilen konnte, ist grundsätzlich zunächst nicht einzusehen, warum das IQWiG auf Grundlage der gleichen Evidenz nicht imstande sein sollte, die Nutzenbewertung für das zugelassene Anwendungsgebiet durchzuführen.

Zweitens. Das von AstraZeneca vorgelegte Dossier ist auch deswegen nicht unvollständig, weil die vom IQWiG geforderte Subgruppen-Analyse für solche Patienten, die unter einem aggressiven und symptomatischen MTC leiden, auch nicht umsetzbar ist. Die EMA hat die Zulassung von Caprelsa<sup>®</sup> auf jene Patienten fokussieren wollen, für die aus ärztlicher Sicht ein dringender medizinischer Handlungsbedarf besteht. Die Fachinformation führt hier den Begriff der Notwendigkeit ein, auf den ich später noch einmal eingehen möchte.

Drittens. Die EMA hat sich des nicht näher operationalisierbaren Kriteriums „aggressiv und symptomatisch“ bedient, um solche Patienten zu umschreiben, bei denen sich nach Einschätzung des behandelnden Onkologen unter Berücksichtigung des klinischen Bildes, der radiologischen Befunde und von Biomarkerdaten der Krankheitszustand rapide verschlechtert. Eine valide und klare Abgrenzung der Zulassungspopulation aus der ursprünglichen Studienpopulation ist anhand dieser Merkmale jedoch zumindest nicht zweifelsfrei möglich.

Aus Sicht von AstraZeneca ist die Auffassung des IQWiG, dass insoweit eine Subgruppen-Analyse für Patienten mit symptomatischer und progressiver Erkrankung vorzunehmen ist, hiermit nicht gleichzu-

setzen. Es ist ja das zentrale Argument des Instituts, dass das eben die bestmögliche Näherung sei. Eine Gleichsetzung dieser Teilpopulation aus der Zulassungsstudie mit der eigentlichen Zulassungspopulation erscheint eher fernliegend, zumal die EMA selbst die Begriffe „progressiv“ und „aggressiv“ im EPAR unterschiedlich definiert hat. Dazu gibt es eine Textpassage, die Herr Löbner gleich zitieren wird.

Viertens. Im Ergebnis handelt es sich bei der vom IQWiG vertretenen Auffassung somit um eine - es ist mir wichtig, das zu betonen - nicht vorhersehbare Sicht der Dinge. Wir haben es also so nicht vorhergesehen. Aus meiner Sicht darf das jetzt auch nicht über die Vollständigkeit des Dossiers entscheiden. Hierfür spricht insbesondere, dass die Nutzenbewertung, wie erwähnt, nach § 7 Abs. 2 Satz 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung den Feststellungen der Zulassungsbehörden über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf. Ich hatte es schon ausgeführt: Wenn es dabei bliebe, würde genau das der Fall sein.

Fünftens. Insbesondere bestand vor dem Hintergrund der Bindungswirkung der Zulassung auch keine Pflicht von AstraZeneca, die vom IQWiG geforderte Subgruppen-Analyse vorzulegen. Da der Komparator der der Zulassung zugrunde liegenden Studie 58, vorliegend, der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, steht mit bindender Wirkung für das IQWiG und den G-BA fest, dass ein Zusatznutzen mit Blick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie von Caprelsa® belegt ist und insbesondere auch der Nutzen die Risiken überwiegt. Es gibt ja keine therapeutischen Alternativen.

Die EMA hat diese Abwägung anhand der Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“, „Overall Response Rate“ und „Patientenberichteter Outcomes“, also zum Beispiel „Time to Worsening of Pain“ - Zeit bis zur Schmerzverschlimmerung -, getroffen.

Sechstens. Ein Blick in die Fachinformation zeigt, dass die Spezifikation „aggressive und symptomatische Erkrankung“ damit begründet wird, dass eine Behandlung mit Vandetanib, natürlich auch vor dem Hintergrund der möglichen Behandlungsrisiken, nur bei diesen Patienten notwendig sei. Aus unserer Sicht entzieht sich die Beurteilung der Notwendigkeit einer Behandlung grundsätzlich den Bewertungen des IQWiG.

Hier auch noch einmal ergänzt: Die EMA begründet ihre Entscheidung über die Ausdifferenzierung der Zulassung ausdrücklich nicht damit, dass etwa nur Evidenz für diese Patienten vorläge, sondern sie begründet sie mit der Dringlichkeit des medizinischen Bedarfs und vor dem Hintergrund der im Abschnitt 5.1 der Fachinformation beschriebenen

klinischen Evidenz - übrigens ohne jede Erwähnung von Post-Hoc-Subgruppen-Analysen.

Das waren also die Ausführungen in Bezug auf unseren Standpunkt, dass das Dossier nicht unvollständig war. Ich glaube einfach und hoffe, dem Gremium wird klar, dass es hinsichtlich der Frage, was Zulassungspopulation ist und was nicht, keine Schwarz-Weiß-Entscheidung gibt.

Gibt es Zwischenfragen, Herr Schaaber?

**Herr Schaaber:** Ja. - Ich habe gerade zum Punkt „Begrenzung der Population“ nachgelesen. Sie haben gesagt, das sei einseitig und nicht mit dem Schaden begründet worden. Das sehe ich aber anders. Ich lese nur einmal einen Satz vor:

The SAG was requested to define the restricted population of patients in whom the absolute benefit in terms of progression prevention would compensate for the overall safety profile ...

Das ist doch eine eindeutige Nutzen-Schaden-Abwägung, die hier vorgenommen worden ist.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Genau, das ist das, was Zulassungsbehörden machen. Das habe ich auch nicht in Abrede gestellt.

Kommen wir vielleicht zum zweiten Punkt. Es geht jetzt darum, dass sich das IQWiG auf den Standpunkt stellt, das eingereichte Dossier hätte auf Basis der Ergebnisse für diese Subgruppe, die auch der FDA und der EMA vorgelegt wurden, bewertet werden müssen. Aus meiner Sicht ist es auch dann, wenn man sich auf diesen Standpunkt stellt, nicht angezeigt, Caprelsa®, also dem Vandetanib, einen Zusatznutzen abzusprechen. Dafür sprechen insbesondere folgende Gesichtspunkte:

Erstens. Aus dem von uns vorgelegten Addendum zum bisherigen Modul 4 des Dossiers ergibt sich, dass die Studienergebnisse für die vom IQWiG als Zulassungspopulation benannte Teilpopulation weitgehend kongruent sind mit den Ergebnissen für das in die Studie eingeschlossene Gesamtkollektiv. Bei beiden Populationen zeigt sich aus Sicht des Unternehmens ein erheblicher Zusatznutzen für Caprelsa®. Im Lichte des Verhältnismäßigkeitsprinzips wäre nicht einzusehen, warum bei dieser Sachlage gleichwohl ein fehlender Zusatznutzen für das Produkt fingiert würde.

Zweitens. Das gilt umso mehr, als nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung ohnehin als belegt gilt. Bei Caprelsa® handelt es sich in materiell-rechtlicher Hinsicht bekanntlich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden. Die EMA hat dem Produkt im Jahre 2006 dementsprechend

einen solchen Status zugesprochen, also einen Orphan-Drug-Status.

Dass AstraZeneca aus anderen Gründen, nämlich zur Verlängerung des ergänzenden Schutzzertifikates zur Umsetzung eines pädiatrischen Prüfkonzeptes, diesen Status freiwillig in formeller Hinsicht aufgegeben hat, ändert nichts an der materiell-rechtlichen Bewertung. Nach dem Willen des Gesetzgebers geht es bei der Privilegierung von Orphan Drugs innerhalb der Nutzenbewertung nicht um einen formellen Status, sondern um die Merkmale eines Produktes, die durch den formellen Status lediglich bestätigt werden. Die Kriterien haben sich seitdem nicht geändert.

Ist aber, wie im vorliegenden Fall, bereits durch eine einschlägige Entscheidung der EMA verbindlich dokumentiert worden, dass dieses Merkmal eines Orphan Drug gegeben ist, dann kann es aus unserer Sicht nicht davon abhängen, ob der entsprechende formelle Status seitens des Unternehmens freiwillig aufgegeben wurde. Auch vor diesem Hintergrund gilt es aus unserer Sicht, den Zusatznutzen von Caprelsa<sup>®</sup> anzuerkennen.

Es ist vielleicht auch ganz hilfreich, hier noch einmal in die von uns zitierte Gesetzesbegründung hineinzuschauen, die wir in dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren ja noch einmal genannt haben. Dort geht es darum, warum solche Produkte von der Frühen Nutzenbewertung ausgenommen werden sollen. Hier ist sehr klar ablesbar, dass es darum geht, dass es zu keinen widersprüchlichen Ergebnissen zwischen Nutzenbewertung und Zulassungsentscheidung kommen soll.

Drittens. Vor dem Hintergrund des Rechts auf faire Teilhabe am Wettbewerb und des Grundsatzes der Selbstbindung der Verwaltung würde es widersprüchlich sein, wenn der G-BA die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten nicht berücksichtigen würde. So hat der G-BA unseres Wissens im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung der Triple-Kombination „Rilpivirin, Emtricitabin, Tenofovir“ bei einer vorliegenden inhaltlichen Unvollständigkeit des Dossiers das IQWiG gleichwohl beauftragt, die nachgereichten Daten in einem Addendum zur Nutzenbewertung zu bewerten.

Im vorliegenden Fall kann nichts anderes gelten. Aus unserer Sicht haben wir dadurch gegenüber dem G-BA einen Anspruch auf Gleichbehandlung.

Viertens würde erkennbar auch der Bindungswirkung der arzneimittelrechtlichen Zulassung widersprochen, wenn auf Grundlage der gleichen Zulassungsstudie dem Präparat der Zusatznutzen abgesprochen werden würde.

Das war also die Zusammenfassung in Bezug auf diese zwei Fälle. Es geht darum, welche Sicht der Dinge man einnimmt. Aus unserer Sicht ist es

nicht intuitiv nachvollziehbar, vorab zu ahnen und antizipierbar gewesen, dass eine solche Subgruppen-Auswertung vorgelegt werden muss.

Falls dieses Gremium dieser Ansicht des IQWiG folgt, haben wir im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens aus unserer Sicht Abhilfe dadurch geschaffen, dass wir genau die Ergebnisse dieser Subgruppe nachgereicht haben. Es wäre für uns kein Problem gewesen, das zu einem früheren Zeitpunkt zu tun, und wir hätten das auch gemacht, weil wir uns gerade vor dem Hintergrund einer sehr seltenen Erkrankung und fehlender therapeutischer Alternativen bemühen wollen, dass dieses Produkt erstens erhältlich ist und zweitens auch erhältlich bleiben wird.

Das waren einige einleitende, allgemeine Aspekte.

Ich habe hier jetzt keine Agenda vorliegen. Die Ablaufpunkte 2 und 3 entfallen bei Orphan Drugs normalerweise, aber ich glaube, so weit sind wir noch nicht. Deswegen würde ich vorschlagen, dass wir uns den Punkten 2 und 3 auch noch zuwenden, wenn Sie zu dem ersten Teil keine Fragen haben. - Sonst würde ich an den Kollegen Löbner weitergeben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Runge, ich würde vorschlagen, dass Sie die Sitzungsleitung zunächst einmal dem Vorsitzenden überlassen.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Ja, natürlich.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wir werden uns den Problembereichen natürlich zielgerichtet und mit der gebotenen Effektivität nähern. - Herzlichen Dank für diesen einführenden Vortrag.

Ich frage jetzt einmal in Richtung der Bänke: Gibt es dazu Feststellungen, Anmerkungen? - Frau Dr. Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank. - Herr Runge, ich kann Ihnen sagen, dass wir das Gefühl, aus allen Wolken zu fallen, mit Ihnen geteilt haben. Aus unserer Sicht war die Sachlage ganz klar, sodass uns unklar war, warum Sie nicht Daten für diese Subgruppe eingereicht haben. Ich glaube, Sie mussten hier auch nicht Ihre Intuition walten lassen, weil die gesetzliche Lage eigentlich ganz klar ist.

Die Bewertung erfolgt innerhalb des Zulassungsstatus. Das macht auch ausgesprochen Sinn, weil durch die Ergebnisse von Patienten außerhalb der Zulassung die Effekte auf Patienten innerhalb der Zulassung einfach unter- oder überschätzt werden können. Es ist also kein formales Kriterium, wie das hier immer dargestellt wird, sondern ein inhaltlich ausgesprochen sinnvolles Kriterium, die Bewertung innerhalb des Zulassungsstatus vorzunehmen.

Sie haben die Vorgabe des Gesetzes zum Beispiel bei der Ticagrelor-Bewertung auch nicht infrage gestellt. Dort haben Sie die Subgruppe aus der PLATO-Studie im Dossier zur Verfügung gestellt. Es war für Sie dort offensichtlich keine Frage, dass innerhalb des Zulassungsstatus bewertet werden sollte. Insofern war uns bei diesem Dossier in der Tat nicht klar, warum Sie die Daten für die Subgruppe nicht vorgelegt haben.

Sie haben dann gesagt, dass die EMA auf Basis der Studie 58 zugelassen hat. Das ist richtig, aber auch die EMA hat im Rahmen des Zulassungsverfahrens Daten für eine Subgruppe angefordert, um besser zu verstehen, welchen Patienten man bei dem vorliegenden Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses Präparat geben sollte. Diese Subgruppe wird im EPAR diskutiert. Auch diesem Grund ist mir nicht klar, warum es für Sie so neu war, dass man diesen Zulassungsstatus diskutieren sollte.

Das vielleicht erst einmal zu dem Punkt, dass in keiner Art und Weise voraussehbar war, dass wir die Frage stellen würden, welche Effekte dieses Präparat in der zugelassenen Subgruppe hat.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Vielleicht ergänzend dazu zunächst Frau Dr. Grell und dann Frau Dr. Steiner und Frau Dr. Haas. - Bitte.

**Frau Dr. Grell:** Herr Runge, ich würde mit Ihnen ja viel lieber Fakten diskutieren, aber dass Sie sich wirklich noch die Frage gestellt haben, nicht wie Sie diese Subgruppe betrachten, sondern ob Sie diese Subgruppe betrachten, obwohl die Wissenschaftlichen Beiräte sowohl bei der EMEA als auch bei der FDA klar gesagt haben, das müsse aufgrund der Toxizität und der Tatsache, dass das Risiko und der Benefit mit Blick auf diese völlig unklare PFS bei diesen Patienten nicht in Einklang zu bringen sind - bezogen auf die Gesamtpopulation -, eingeschränkt werden, kann ich überhaupt nicht nachvollziehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Vielleicht hören wir jetzt erst einmal eine Antwort darauf. Danach folgen Frau Dr. Steiner und Frau Dr. Haas.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Ich glaube, das war eher eine Feststellung als eine Frage.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, gut, aber Sie haben die Möglichkeit, darauf zu replizieren.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Frau Wieseler stellte die Frage, warum uns das vorab nicht klar gewesen ist. Uns war klar, dass das bei der heutigen Anhörung eine der Kernfragen sein würde. Ich werde gleich Herrn Dr. Löbner bitten, etwas dazu zu sagen.

Zunächst möchte ich aber verständlich machen, warum wir vor dem Hintergrund der Daten und vor

allen Dingen aus den Diskussionen mit den Zulassungsbehörden heraus keinen Datenausschnitt zu Subgruppen vorgelegt haben. Noch einmal: Die Subgruppe, für die wir dann Daten vorgelegt haben, wie es das IQWiG gefordert hat, zeigt ja quasi kongruente Ergebnisse in Bezug auf die Ergebnisse für die Gesamtpopulation. Natürlich ist die Fallzahl anders, was dazu führt, dass sich Konfidenzintervalle verschieben, aber die Punktschätzer sind alle in der gleichen Größenordnung.

Ich glaube, man muss verstehen, wie in diesem Zulassungsprozess der Dialog mit der Zulassungsbehörde war, die sich ja immer wieder einmal verschiedene Subgruppen angeschaut hat. Sie hat das ja nicht nur in Bezug auf die Symptomatik gemacht, sondern sie hat sich auch Biomarker usw. angeschaut. Bei ihrer Entscheidung ist sie aber immer auf die Gesamtpopulation zurückgekommen. Durch die letztliche Ausgestaltung der Zulassung hat sie aber klargemacht und auch klar signalisiert: Behandelnder Arzt, Du musst Dir sehr, sehr klar darüber bewusst sein, welchen Patienten Du das Arzneimittel wirklich gibst.

Vielleicht übergebe ich an dieser Stelle einmal an Herrn Löbner.

**Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca):** Damit man diese Diskussion verstehen kann, ist es ganz wichtig, zu wissen: Wir sprechen hier über eine sehr seltene Erkrankung. Das heißt, Studien zu dieser Erkrankung sind natürlich schwierig, weil es einfach nicht viele Patienten gibt, und die Möglichkeit, verschiedene Sachen auszuwerten, ist erst einmal begrenzt.

Um die bestmögliche Evidenz für Vandetanib zu zeigen, haben wir die Gesamtpopulation für die Zahlen herangezogen. Wann immer Sie eine Studie haben: Die beste Evidenz ergibt sich natürlich dann, wenn Sie die Ergebnisse aus einer großen Studie mit prädefinierten und darauf gepowerten Endpunkten zeigen.

Wir konnten zeigen - diese Ergebnisse lagen dem IQWiG ja auch vor -, dass prädefinierte Unterauswertungen, die durchaus auch Aspekte zeigen, die man für bestimmte Patientengruppen in Erwägung ziehen kann, ergeben haben, dass die Ergebnisse über diese Patientengruppen hinweg sehr konsistent waren. Wir konnten damit ebenso wie die EMA davon ausgehen, dass die Ergebnisse der Gesamtstudie auf die Zulassungspopulation übertragbar sind.

Was hier, denke ich, zum Teil zu der vielleicht verständlichen Verwirrung beiträgt, ist die Tatsache, dass die EMA relativ spät im Verfahren von dem Wort „progressiv“ Abstand genommen und das Wort „aggressiv“ verwendet hat. Das hat sie aber mit einer ganz speziellen Intention getan.



Während der Begriff „progressiv symptomatisch“ in dieser Studie sehr klar definiert war und entsprechende Unterauswertungen der EMA übergeben wurden, ist das Wort „aggressiv“ alleine klinisch definiert; es basiert auf der Einschätzung des behandelnden Arztes. Die EMA schlägt vor, dass hier sowohl klinische als auch laborchemische als auch radiologische Faktoren einbezogen werden sollen.

Wir haben in unserer Stellungnahme ausgeführt, dass wir hinsichtlich der Frage, ob diese Populationen „progressiv“ und „aggressiv“ deckungsgleich sind, eine andere Meinung vertreten als das IQWiG, wobei auch das IQWiG auf Seite 20 seines Berichts dezidiert sagt - ich darf zitieren -:

Zudem lässt sich erkennen, dass „aggressiv“ und „progressiv“ nicht als vollständig synonym angesehen werden.

Sie stimmen uns also darin zu, dass diese beiden Populationen nicht als synonym anzusehen sind. Sie gehen davon aus, dass sie die bestmögliche Näherung bieten. Das ist durchaus eine Sicht, die man haben kann, aber keine, die sich zwangsläufig ergibt.

Die EMA hat den Begriff „aggressiv und symptomatisch“ bewusst nicht auf eine Konstellation festgelegt, um der Vielzahl an Möglichkeiten, die bei diesen Patienten besteht, Rechnung zu tragen. Als pharmazeutischer Unternehmer können wir diese Exergese und die Definition von „aggressiv“ nicht verengen und danach eine Studienauswertung betreiben. Das steht uns nicht zu. Wir können die Entscheidung, wie „aggressiv“ definiert wird, nicht selber treffen.

Die EMA - das möchte ich noch einmal betonen - hat auf Grundlage der Gesamtpopulation und auf Grundlage zusätzlicher Daten aus anderen Studien mit Vandetanib die Wirkung und Sicherheit von Vandetanib bewertet. Wir konnten eine bisher unerreichte Wirksamkeit bei nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom zeigen. Es ist aber auch klar - das wurde schon mehrfach betont -, dass diese Substanz auch mit dem Risiko durchaus ernst zu nehmender Nebenwirkungen verbunden ist.

Um diesem Sicherheitsprofil von Vandetanib Rechnung zu tragen - dieses Sicherheitsprofil ist sehr konsistent gegenüber vielen Subgruppen in der Studie 58 -, um den behandelnden Ärzten einen Leitfaden dafür zu geben, bei welchen Patienten der dringendste Bedarf für eine Therapie besteht, und damit das Verhältnis von Nutzen und Risiko am besten ist - das haben Sie auch schon ausgeführt; der Nutzen muss das Risiko eindeutig überwiegen -, wurde die Indikation „nicht resektables metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes medulläres Schild-

drüsenkarzinom“ um die Worte „aggressiv“ und „symptomatisch“ erweitert.

Ich darf aus dem EPAR zitieren:

Following the SAG's advice, the indication was revised to include aggressive and symptomatic disease. The choice of "aggressive" instead of "progressive" was justified by the fact that the term of "progressive" remains ambiguous (RECIST progression as in the primary criteria or including clinical, RX and biological criteria) and the term "aggressive" is likely to address patients condition with rapid deterioration, for whom an urgent treatment is required.

Frei übersetzt heißt dies: Auf Ratschlag der SAG, also der Safety Advisory Group, wurde die Indikation überarbeitet, damit aggressive und symptomatische Erkrankungen darin enthalten sind. Die Wahl „aggressiv“ anstelle von „progressiv“ wurde damit gerechtfertigt, dass das Wort „progressiv“ mehrdeutig ist - in Klammern: Progression nach RECIST oder einschließlich radiologischer, klinischer und laborchemischer Kriterien -, während die Bezeichnung „aggressiv“ voraussichtlich einen Patientenzustand beschreibt, für den eine dringende Behandlung erforderlich ist.

Die EMA stellt damit zwei Dinge klar:

Erstens. „Aggressiv und symptomatisch“ wurde eingeführt, um eine Patientenpopulation zu charakterisieren, bei der die Behandlung besonders dringend ist. Diese Patientenpopulation wird auch gesehen.

Die Wirksamkeit und die Sicherheit der Substanz wurden hingegen auf Grundlage der gesamten Patientenpopulation festgestellt. Ein klar positives Nutzen-Risiko-Verhältnis wird bei diesen speziellen Patienten mit aggressivem und symptomatischem Verlauf gesehen. Ich glaube, alle Kollegen aus den Kliniken unter uns werden Patienten vor Augen haben, bei denen ein solcher aggressiv-symptomatischer Verlauf vorliegt.

Zweitens. Damit wird auch klargestellt, dass die EMA die Begriffe „progressiv“ und „aggressiv“ klar unterscheidet. Die Entscheidung darüber, welche Patienten einen aggressiven Verlauf haben, trifft der behandelnde Arzt auf der Grundlage laborchemischer und radiologischer Befunde. Wie schon gesagt: Sie können sich eine Vielzahl von Konstellationen vorstellen, bei denen die Patienten bei Abwägung der verschiedenen Befunde von aggressiven Erkrankungen ausgehen würden.

Als Beispiele nennt die EMA laborchemische Tumorzeichen wie Kalzitinin oder ein karzinoembryonales Antigen. Hierzu liegen im ursprünglich eingereichten Dossier ja auch die Subgruppen-

Auswertungen vor. Es ist allerdings auch eine Vielzahl weiterer klinischer Konstellationen denkbar, bei denen eine Behandlung dringend erforderlich ist.

Die EMA spricht auch von raschem Tumorwachstum und der Bedrohung vitaler Strukturen. Wir reden hier ja von Strukturen, die den Hals und das Mediastinum betreffen und in den Knochen metastasieren. Das sind andere Beispiele, die genannt werden.

Es mag zwischen den Patientengruppen „aggressiv“ und „progressiv“ sicherlich Überlappungen geben, allerdings sind die Populationen keineswegs identisch. Ein Beispiel: Wenn ein Patient eine stark zunehmende Schmerzsymptomatik und rasant ansteigende Biomarker hat, dann würden Sie auch ohne, dass Sie in dem Röntgenbild oder im CT eine Progression sehen, von einem aggressiven Verlauf sprechen. Es ist die unmittelbare Nähe eines Tumors zu vitalen Strukturen und zu Nerven. Oft entscheiden nur wenige Mikrometer darüber, ob ein Patient Schmerzen hat oder nicht.

Das ist ein Beispiel für einen Patienten, bei dem der Verlauf der Erkrankung sicher mit „aggressiv und symptomatisch“, aber nicht mit „progressiv“ bewertet würde. Ich bin mir sicher, dass die Definition bewusst offengehalten wurde, um die verschiedenen klinischen Konstellationen zu inkludieren, bei denen dringendes Handeln erforderlich ist.

Aufgrund dieser verschiedenen Konstellationen konnten wir im Nachhinein nicht eine Zulassungsstudie vorab definieren, in der wir uns diese Patienten anschauen. Noch viel weniger konnten wir die Untergruppen in dieser Studie in irgendeiner Form so „schneiden“, dass wir diese Patienten identifizieren konnten.

Zusammengefasst: Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Vandetanib wurden durch die EMA anhand der Gesamtpopulation beurteilt. Die Begriffe „aggressiv“ und „symptomatisch“ wurden spät ins Verfahren eingeführt, mit der Intention, dem behandelnden Arzt die Patientengruppe mit dem besten Nutzen-Risiko-Verhältnis zu kennzeichnen.

Das IQWiG hat in seiner Bewertung vorgeschlagen, dass die Patientenpopulation mit progressiv-symptomatischer Vorgeschichte als beste Näherung an diese Patientengruppe mit aggressiv-symptomatischem Verlauf ausgewertet werden sollte.

Ich glaube, wir werden uns die Ergebnisse unter dem Punkt „Nutzen und Zusatznutzen“ sicher noch genauer anschauen, aber kurz gesagt: Die Ergebnisse sind in allen prädefinierten Endpunkten, die in der Gesamtgruppe positiv waren, auch für diese Untergruppe konsistent. Dort treten teilweise wirklich fast die gleichen Hazard Ratios auf. In einem Punkt ist es sogar noch etwas ausgeprägter, nämlich hin-

sichtlich der Zeit, während der den Patienten durch Vandetanib eine Verschlimmerung ihrer Schmerzen erspart wird.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. - Mir liegt jetzt eine ganze Reihe von Wortmeldungen vor, und zwar von Frau Dr. Steiner, Frau Dr. Haas, Herrn Professor Wörmann, Frau Eckhardt, Frau Dr. Nahnauer und Herrn Dr. Fassnacht.

Ich habe auch noch eine Frage, die man im Rahmen der Beantwortung weiterer Fragen vielleicht auch einmal kurz streifen könnte.

Herr Runge, Sie hatten eben in Ihrer Einführung gesagt, es gebe eine Zulassung, und jede Zurückweisung aus formalen Gründen würde im Prinzip zu einem Wertungswiderspruch und damit eben auch zu einer unterschiedlichen Feststellung bezogen auf die Grundzulassung durch die Zulassungsbehörde führen. Dazu sage ich: Aus meiner Sicht der Dinge ist das im SGB V ja gerade so angelegt. Es ist eine gesetzliche Option, die vom Gesetzgeber ausdrücklich so vorgesehen ist, dass aus formalen Gründen ein Zusatznutzen möglicherweise als nicht belegt gilt. Sie intendiert nicht eine Entscheidung in der Sache, in der man entgegen dem Votum der Zulassungsbehörde sagen würde: Das Arzneimittel ist schlechter oder Gott weiß was als andere Präparate.

Vor diesem Hintergrund hat mich diese Argumentationsschiene, so hübsch sie zunächst klingt, zwar nachdenklich gemacht, aber nicht überzeugt. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Sie hatten dann auch eine rechtspolitisch interessante Feststellung getroffen, für die ich gerne vielleicht auch einen juristischen Beleg haben möchte. Vielleicht gibt es ja auch eine Entscheidung dazu. Sie haben nämlich verkürzt gesagt: einmal Orphan Drug, immer Orphan Drug. Man hat einen formalen Status, und wenn dieser formale Status aufgegeben wird, dann wirkt er materiell, bis irgendwelche dramatischen Ereignisse in der Neuzeit - Umsatzsteigerungen oder was auch immer - geeignet sein könnten, diesen Status infrage zu stellen. Daraus hatten Sie Rechtsfolgen abgeleitet.

Das ist aus Ihrer Sicht vielleicht plausibel und war im Vortrag auch sehr schön anzuhören, aber das hatte ich bislang noch nicht gehört. Das würde das Verfahren auch ein Stück weit in einem anderen Licht erscheinen lassen. Man kann sich dann vorstellen, dass jeder, der als Orphan Drug anerkannt ist, auf diesen Status verzichten kann. Wenn er gleichwohl fortwirken würde, dann hätte das bei der Betrachtung jedenfalls, im materiellen Sinne, ja keine Rechtsfolgen.

Das ist für mich als Jurist eine spannende Frage. Dazu würde ich von Ihnen gerne den einen oder an-

deren Beleg aus der Judikatur erhalten oder sonst etwas hören.

Wir fangen jetzt aber mit den Fragen an. - Frau Dr. Steiner, bitte.

**Frau Dr. Steiner:** Vielen Dank. - Herr Runge, wenn ich Sie richtig verstanden habe, dann haben Sie eingangs gesagt, dass sich aus der Fachinformation eine Behandlungsnotwendigkeit für die Gesamtpopulation ergeben würde. Das kann ich nicht ganz in Einklang mit den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für den Wirkstoff - auch in der Fachinformation - bringen. Dort steht eben, eine symptomatische Erkrankung oder eine progressive Erkrankung allein sei nicht ausreichend für die Notwendigkeit einer Behandlung mit Vandetanib. Deshalb haben mich Ihre Ausführungen hier etwas irritiert.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Ich glaube, hier fällt sozusagen Gesagtes und Verstandenes ein bisschen auseinander.

**Frau Dr. Steiner:** Sie hatten darauf hingewiesen, dass es laut Fachinformation eine ärztliche Behandlungsnotwendigkeit gibt.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Nein, ich habe nicht gesagt, dass es eine Notwendigkeit einer Behandlung für die Gesamtpopulation gibt, sondern dass die EMA im Rahmen der Fachinformation den Begriff der Notwendigkeit eingeführt hat, um dem Arzt sozusagen individuell die Antwort auf die Frage zu ermöglichen, ob das aus seiner Sicht ein Patient mit einem aggressiven und symptomatischen Karzinom ist. Das ist nicht gleichbedeutend damit, dass das für alle notwendig ist. Das definitiv nicht!

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Haas.

**Frau Dr. Haas:** Um zu Beginn auf das Letzte einzugehen: Es war nicht die Idee der EMA, den Begriff der Behandlungsnotwendigkeit in die Fachinformation einzuführen, sondern diese muss bei jedem Patienten und bei jedem Präparat, das man anwendet, bestehen. Das ist nicht das Besondere oder etwas Neues. Aufgrund dessen, wie das hier formuliert ist, habe ich den Widerspruch beim Lesen dieser Passage aber auch empfunden. Vielleicht können Sie später wirklich noch einmal ein bisschen genauer darauf eingehen.

Jetzt komme ich zu dem, was ich eigentlich fragen wollte: Wir haben von Ihnen von dem Addendum vom 6. Juli 2012 gehört. Eventuell soll durch den Unterausschuss eine Zweitbewertung vom IQWiG veranlasst werden. Das war Ihr Lösungsvorschlag für das Problem, dass der Zulassungsantrag, die erteilte Zulassung und die daraus

folgenden Gruppen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung für Sie nicht durchsichtig genug waren.

Es gibt aber noch eine Lösungsmöglichkeit, und ich würde gerne wissen, ob Sie darüber auch einmal nachgedacht haben. Nach § 35 a Absatz 5 b der AMG-Novelle haben Sie als zu Beschließender nämlich die Möglichkeit, bis zum 31. Dezember jederzeit eine neue Nutzenbewertung zu beantragen. Sie könnten Ihr Modul 4 inklusive des Addendums auch als Teil eines neuen Dossiers verstehen und damit einen komplett neuen Antrag stellen. Sie müssen darauf jetzt nicht sofort antworten, aber das ist zumindest ein Gedanke, der mir bei Ihrem so intensiven Vortrag kam.

Ich empfinde die Diskussion über „progressiv-symptomatisch“ und „aggressiv-symptomatisch“ für diesen Kreis hier als eine Scheindiskussion. Bei einer Substanz, für die es in der Therapie metastasierter Patienten, einem Krankheitsbild, das ich gut kenne und das einen wirklich dramatischen Medical Need hat, nur sehr wenige Alternativen gibt, ist für mich die überschneidende Teilmenge viel logischer, als es die Unterschiede sind, die Sie hier eben präsentiert haben. In der Folge der Anhörung würde ich gerne ein bisschen konstruktiver an diese Dinge herangehen. Das alles war mir jetzt zu formal und zu problemorientiert. Wie gesagt: Deswegen hatte ich die Idee, dass es ja auch noch eine andere Lösungsmöglichkeit gibt.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Ich sage es einmal so: Ich glaube, durch die innerhalb von drei Wochen erfolgte Nachreichung des Dossiers haben wir Konstruktivität erkennen lassen. Mir ist es aber natürlich auch wichtig, die Unternehmensinteressen hier so zu vertreten, dass Sie auch wahrnehmen, warum wir zu dieser Entscheidung gekommen sind.

Das war jetzt der formale Teil. Sie sprachen Themen wie Orphan-Drug-Status usw. an. Wir haben auch noch den inhaltlichen Teil zu besprechen; den muss es geben.

Zur Subgruppen-Auswertung: Uns gehen die Optionen aus. Wir hatten vor dieser Anhörung keine andere Option, als die Subgruppen-Auswertung vorzulegen. Die Neuerungen, die der Gesetzgeber vorsieht, waren zum Zeitpunkt der Erstellung der Stellungnahme noch nicht verabschiedet, wenn ich mich richtig erinnere. - Nicht?

**Frau Dr. Haas:** Mit der dritten Lesung gilt dieser neue Absatz 5b.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Okay, das war also nicht zustimmungspflichtig durch den Bundesrat.

Es gibt hier also offensichtlich verschiedene Optionen. Wichtig sind die Fragen: Was bedeutet das

für die Versorgung? Wie geht es auf der Zeitschiene weiter?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich möchte hieran anschließen. Wir sollten jetzt die Wortmeldungen abarbeiten, die sich auf das Formale beziehen.

Mir wäre es aber auch ganz wichtig, dass wir dann auch noch auf die Wirkungen zu sprechen kommen; denn unabhängig davon, ob das Dossier unserer Meinung nach ausreichend war oder nicht, ob es einen Präzedenzfall gibt oder nicht und ob faktisch ein neuer Antrag sofort gestellt werden könnte, der im Verfahren dann natürlich auch relativ schnell bearbeitet werden würde, kommen wir irgendwann zu der Frage, ob sich die Versorgung der Menschen verbessert. Das ist eben der entscheidende Knackpunkt, den ich gerne herausventilieren möchte. Das Verfahren bekommen wir dann schon in irgendeiner Form vernünftig abgebildet.

Ich rufe jetzt die weiteren Wortmeldungen auf: Herr Professor Wörmann und Frau Eckhardt sind die nächsten beiden.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich würde jetzt schon gerne zum Inhaltlichen kommen, um sozusagen die ärztliche Realität einzuführen, wenn das okay ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe drei kurze Punkte anzusprechen:

Erstens. Wir halten die Vergleichstherapie für sinnvoll. Es gibt keine andere zugelassene Therapie für das medulläre Schilddrüsenkarzinom. Es ist das erste Mal, dass wir hier in der Erstlinientherapie eine Nutzenbewertung für ein Medikament haben, für das es keine Vergleichstherapie gibt. Das ist ein Durchbruch.

Zweitens. Das ist eine Neuerung: Hier wird das progressionsfreie Überleben und nicht Overall Survival bewertet. Auch das halten wir hier für sinnvoll, weil Cross-over frühzeitig notwendig ist. Man kann die Placebogruppe nicht weiter behandeln. Es ist spannend, dass von dreizehn Respondern in der Kontrollgruppe zwölf Vandetanib bekommen haben. Das belegt noch einmal die Wirkung.

Ich glaube, es ist auch wichtig, hier zu sagen: Es ist das erste Mal, dass ein Surrogatparameter für Overall Survival genommen wird. Das ist hier, glaube ich, absolut nachvollziehbar.

Drittens. Welche Patienten sollen behandelt werden? Es gibt in Deutschland nur wenige Patienten mit einer solchen Erkrankung. Das sind nur wenige Hundert. In Deutschland gibt es auch nur wenige Zentren, in denen das intensiv behandelt wird. Al-

phabetisch genannt sind das Essen, Halle, München und Würzburg. Dort werden die meisten Patienten behandelt. Wir haben diese Zentren im Vorfeld unserer Stellungnahme kontaktiert.

Kurz zu der Frage, welche Patienten behandelt werden sollten: Unsere Stellungnahme war auch dahin gehend ganz klar: Es müssen nicht alle diese Patienten behandelt werden, sondern es gibt eine durchaus definierbare Untergruppe - auch nach Leitlinien -, die behandelt werden sollte.

Ich würde die Liste der Zentren gerne überspringen wollen. Herr Dr. Fassnacht ist in Würzburg zuständig. Das ist eine der Kliniken, die die meisten dieser Patienten behandeln. Wenn Sie einverstanden sind, würde ich Herrn Dr. Fassnacht bitten, kurz etwas zu der klinischen Wirkung zu sagen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das passt hier ja. Es wäre Quatsch, zwei andere Wortmeldungen vorzuziehen. - Herr Dr. Fassnacht, bitte.

**Herr PD Dr. Fassnacht (DGHO):** Vielen Dank. - Nachdem ich mir das ganze Verfahren hier angehört habe, muss ich gestehen, dass ich als Kliniker, der tagtäglich mit diesen Patienten befasst ist, doch etwas überrascht bin, dass hier so formalistisch vorgegangen wird.

Es gibt meines Erachtens ohne Zweifel die klare Indikation - das ist auch die Meinung vom IQWiG, von der EMA und von der FDA -, dass sinnvollerweise nur eine Subgruppe behandelt werden sollte. Wir haben in den letzten Jahren eindeutig gelernt, dass es eine ganze Reihe von Patienten gibt, die zum Teil über Jahre komplett stabil gewesen sind. Denen ein solches Medikament zu geben, ist nicht notwendig. Ich glaube, hieran besteht in der ärztlichen Community und hier anscheinend auch überhaupt kein Zweifel, sodass ich denke, dass man das einfach zur Kenntnis nehmen muss.

Es gibt zweifelsohne auch eine Subgruppe von Patienten, die unbedingt eine Therapie benötigt. Ob man das Ganze „aggressiv-“ oder „progressiv-symptomatisch“ nennt: Ich glaube, dass alle diese Begriffe schwierig sind. Im Vorfeld habe ich das mit den Kollegen besprochen. Gerade der Begriff „aggressiv“ hat initial für mehr Verwirrung als für Klarheit gesorgt. Nichtsdestotrotz: Je mehr man sich inhaltlich damit beschäftigt, je mehr kommt man zu der Erkenntnis, dass es prinzipiell sinnvoll ist, dass eine solche Einteilung vorgenommen wird, die ja den Klinikern - so ist zumindest unsere Interpretation - durchaus so etwas wie Bewegungsspielraum lässt, was wir Kliniker für den Einzelfall natürlich durchaus schätzen.

Sicher gibt es hier ein Problem, aber prinzipiell besteht, glaube ich, überall Konsens: Das ist eine Subgruppe, und es sind höchstens 50 Prozent der

Patienten mit metastasierter Erkrankung, die dieser Therapie wirklich bedürfen. Schauen Sie sich an, wie lang das progressionsfreie Überleben der Placebogruppe ist, nämlich 19 Monate. Das indiziert eindeutig: Wer 19 Monate ohne Therapie stabil ist, der braucht dieses Medikament nicht.

Es ist Ihnen sicher auch bewusst, dass es ein Konkurrenzprodukt gibt, zu dem es jetzt zumindest Abstracts oder Kongressdaten gibt. Hier war Progression tatsächlich ein Einschlusskriterium. Das progressionsfreie Überleben der Placebogruppe beträgt hier vier Monate. Das sind die Patienten, die wir brauchen. Ich glaube, wir können sie klinisch auch sehr wohl herausfiltern. Diese brauchen die Therapie, und ich glaube, bei denen ist die Nutzen-Schaden-Ratio durchaus extrem positiv.

Natürlich müssen wir die Patienten herausfiltern, die kardiale Vorerkrankungen usw. haben, aber ich glaube, das können die erfahrenen Kliniker sehr wohl, sodass ich denke: Aus klinischer Sicht ist dieses Medikament, wie Herr Wörmann schon sagte, ein absoluter Durchbruch. Bis vor wenigen Jahren haben wir gar nichts gehabt. Mittlerweile haben wir etwas, was hoch effektiv ist.

Es gibt Patienten, die zum Teil an der ersten Studie teilgenommen haben und seit mehr als drei Jahren stabil sind. Ihnen geht es extrem gut. Nach meiner Einschätzung wären sie ohne Therapie mittlerweile wahrscheinlich verstorben. Das ist ein solch unglaublicher Benefit, dass sich mir bei jeglicher Diskussion die Nackenhaare sträuben, wenn ich daran denke, dass das möglicherweise aus formalen Gründen scheitert.

Es ist mir tatsächlich unverständlich, dass die Firma die Daten für die Subgruppe nicht gleich mit eingereicht hat, genauso unverständlich ist es mir aber auch, dass man das nicht kurzfristig kommuniziert hat, sodass man das im Verfahren noch hätte nachreichen können.

Als Kliniker muss ich gestehen: Wir haben eine dringende Notwendigkeit, und es wäre aus meiner Sicht eine Katastrophe, wenn das Medikament jetzt einen echten Schaden nehmen würde.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. - Frau Eckhardt ist die nächste Fragestellerin. Bitte schön.

**Frau Eckhardt:** Vielen Dank. - Meine Frage geht auch noch einmal ein bisschen in die Richtung, wie man diese Gruppe fassbarer oder abgrenzbar machen kann.

Meines Erachtens gibt die Fachinformation schon Hinweise auf die Biomarkerspiegel. In diesem Zusammenhang habe ich die Frage an die Kliniker, wie Sie die beiden Biomarker einschätzen. Gibt es da

Grenzwerte? Ist das sozusagen ein valideres Kriterium, um die Aggressivität abzuschätzen, oder wie schätzen Sie diesen Hinweis der Fachinformation auf Kalzitonin und das CEA - Änderungsraten und so etwas - ein?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir behandeln keine Laborwerte, wir behandeln Patienten. Die Laborwerte reichen nicht.

In der europäischen Leitlinie geht es um prominente Tumorerkrankungen. Hier ist nach RECIST-Kriterien definiert worden, zum Beispiel nach der Cabozantinib-Studie. Innerhalb von zwölf Monaten und/oder ausgeprägte Symptomatik: Das ist definiert. Man kann dann darüber diskutieren, was eine ausgeprägte Symptomatik ist, aber ich glaube, das ist unter Fachleuten relativ definiert.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Als Nächstes spricht Frau Dr. Nahnauer. Bitte.

**Frau Dr. Nahnauer:** Die Zeit ist schon ein bisschen fortgeschritten, aber ich möchte noch einmal zu dem formalen Aspekt kommen, den Herr Runge thematisiert hat.

Wenn Sie auf der einen Seite die Zulassungsbindung propagieren, dann müssen Sie sie auch in Gänze akzeptieren. Sie haben keine Orphan-Zulassung, Sie haben eine Conditional Approval, und damit haben Sie eine ganz normale Zulassung. Das heißt, es geht nicht, zu sagen: Eigentlich bin ich doch Orphan. Das hat schon einmal jemand probiert und ist meiner Erinnerung nach vor dem EuGH gescheitert.

Mit meinem zweiten Aspekt möchte ich noch einmal darauf hinweisen, dass Sie Ihr Medikament unter besonderen Bedingungen zugelassen bekommen haben, das heißt, dass wir noch weitere Daten in Bezug auf den Nutzen erwarten können. Aus diesem Grunde hat die EMEA Ihnen ja auch eine ganze Anzahl an Auflagen auferlegt.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Ich glaube, es ist völlig unstrittig, dass wir anerkennen, dass wir den Orphan-Drug-Status nicht mehr haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das hatten Sie gesagt: Formal nicht mehr, aber materiell wirkt er nach. So hatten Sie es ausgedrückt.

**Frau Dr. Nahnauer:** Aber die Zulassung haben Sie deshalb trotzdem nicht auf dem Weg eines Orphan-Verfahrens erhalten, sondern in einem ganz normalen Zulassungsverfahren.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Genau.

**Frau Dr. Nahnauer:** Das müssten Sie genauso anerkennen. Das ist auch eine Art der Zulassungsbindung.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Ja, mir geht es aber um die Frage, was Sinn und Zweck ist, wenn man sagt, dass man Orphan Drugs von der Frühen Nutzenbewertung ausnimmt. Ist es nicht der Wunsch des Gesetzgebers, immer dann, wenn Forschung und Entwicklung bei seltenen Leiden erfolgen, zu sagen: Es gibt eine schnellere Frühe Nutzenbewertung? So würde ich diese Punkte deuten.

Herr Hecken, das ist auch das, was Sie eben angesprochen. Ich weiß nicht, ob Ihre zwei angesprochenen Punkte heute noch einmal diskutiert werden sollen. Wir nehmen aber gerne noch weitere Fragen entgegen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich schlage vor, dass wir jetzt die Wortmeldeliste weiter abarbeiten und uns danach über die Frage unterhalten, welche neuen Möglichkeiten das Gesetz bietet, um möglicherweise Probleme, die eben von Herrn Fassnacht zurecht angesprochen worden sind, zu lösen; denn hier streitet niemand über die Frage, ob wir das jetzt in die Versorgung bringen wollen. Das ist ja auf dem Markt. Wir wollen das Verfahren hier aber zu einem vernünftigen Ende bringen.

Als Nächstes sprechen Frau Wieseler, Herr Professor Ludwig, Frau Baumann und Frau Müller.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Darf ich noch eine Zwischenbemerkung machen, Herr Hecken?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Ich glaube, das ist noch nicht richtig klar verstanden worden: Wir proklamieren ja nicht einen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation. Das ist nicht das, was wir hier machen. Auch wir sehen, dass die EMA einen Nutzen für einen Teil dieser Gruppe - aggressiv und symptomatisch - sieht. Das Einzige, was wir sagen, ist: Die Bewertung des Zusatznutzens für die von der EMA spezifizierte Subgruppe bzw. Gruppe erstellen wir auf Basis der Gesamtstudie. Wir proklamieren jetzt also nicht auch einen Nutzen für diejenigen, die außerhalb des Labels liegen.

Ich glaube, das zu erwähnen, war noch einmal wichtig zum Verständnis. Die eine oder andere Zwischenfrage lässt mich nämlich vermuten, dass Sie das glauben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. - Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich möchte mich gar nicht wiederholen, sondern mich bezüglich der Frage, ob es

diese separate Patientengruppe gibt und ob sie abgrenzbar ist, Herrn Fassnacht anschließen. Ich denke, hier kann ich Ihren Ausführungen folgen.

Herr Runge, zu Ihrer letzten Anmerkung: Genau das, ob also die Effekte der Gesamtstudie auf diese Gruppe übertragbar sind, wurde aus dem Dossier nicht klar, weil zu der Gruppe keinerlei Daten vorlagen. Das war einfach die Situation zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. - Herr Professor Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Aufgrund der fortgeschrittenen Zeit will ich nur die Punkte ansprechen, bei denen die AkdÄ vielleicht eine etwas andere Einschätzung vertritt.

Dass dieser Wirkstoff für die Behandlung von Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom, die ihn benötigen, sei es aufgrund eines sehr aggressiven klinischen Verlaufes oder schwerwiegender Symptome, ein echter Fortschritt ist, wird auch von uns nicht bestritten. Das haben wir auch in unserer Stellungnahme klar betont.

Wir haben ebenso wenig wie Herr Fassnacht verstanden, dass diese Gruppe, die auch im Jahr 2011 Bestandteil vieler Editorials in führenden onkologischen Fachzeitschriften war, vom pharmazeutischen Unternehmer nicht von vornherein adressiert und statt dessen erst einmal die Gesamtgruppe mehr oder weniger vorgestellt wurde.

Herr Runge, eine ganz kleine Spitzfindigkeit, weil Sie von den Juristen schon etwas gehört haben: Als Mediziner möchte ich mir die Chance nicht nehmen lassen, etwas zu dem Orphan Drug zu sagen. Diese gesetzliche Regelung aus dem Jahr 1999/2000, nach der der Zusatznutzen belegt ist, ist gerade durch Ihren Wirkstoff noch einmal eindrucksvoll widerlegt worden. Dieser Wirkstoff hat eben nur einen Zusatznutzen für eine klare Untergruppe, die der Eine klinisch, der Nächste anhand des RET-Mutationsstatus, der Dritte anhand der Verdopplungszeit von Kalzitinin nachweisen möchte. Definitiv ist, dass der Wirkstoff nicht für die Gesamtgruppe einen Zusatznutzen hat. Deswegen wird es eigentlich irgendwann auch einmal Zeit, dass die EMA über diese Formulierung nachdenkt und sie etwas an die Realität der neuen Wirkstoffe anpasst.

Zu Punkt 2, zweckmäßige Vergleichstherapie. Das sehen wir ganz genau so wie die anderen Vordredner. Wir haben natürlich auch hier - das haben wir zum Wirkstoff zuvor ja auch ausführlich diskutiert - unbefriedigende Daten hinsichtlich der Symptomkontrolle. Ein Parameter war die Schmerzskala. Weitere Patient Reported Outcomes wurden nicht berichtet. Auch hier hätten wir uns etwas mehr Vollständigkeit gewünscht.

Wir haben viele offene Fragen. Frau Nahnauer hat es angesprochen: Es müssen jetzt Studien durchgeführt werden. Darin können Sie viele Themen behandeln. Ich glaube, es wäre ein fataler Fehler, wenn man jetzt davon ausgehen würde, dass der RET-Mutationsstatus eine Voraussetzung ist. Das wissen wir nämlich gar nicht. Wir müssen eigentlich ein hybrides Design für die Anschlussstudien wählen, sodass wir Patienten plus/minus RET-Mutation mit Vandetanib behandeln - ein sogenanntes hybrides Design -, um überhaupt zu sehen, ob nicht vielleicht auch die, deren Verlauf aggressiv und symptomatisch ist, bei denen aber keine RET-Mutation auftritt, von dem Wirkstoff profitieren.

All diese Fragen werden in den Anschlussstudien vom pharmazeutischen Unternehmer wahrscheinlich beantwortet werden.

Wir haben die Argumentation des IQWiG nachvollziehen können, obwohl uns unsere endokrinologisch versierten Kollegen dringlich darauf hingewiesen haben, dass der Zusatznutzen für eine Untergruppe durch die klinischen Daten natürlich eindeutig belegt ist und dass diese Patienten - egal ob wir sie nun individuell klinisch oder anhand irgendwelcher Biomarker identifizieren; ich hoffe, hier wird es in naher Zukunft noch ein bisschen mehr Präzision geben - sehr von diesem Wirkstoff profitieren.

Gleichzeitig gibt es - das sollten wir auch nicht negieren - erhebliche, schwerwiegende unerwünschte Wirkungen. Im Rahmen der Studie sind Patienten an QT-Verlängerung gestorben. Das unterstreicht noch einmal, wie wichtig es ist, dass wir diese Population, die wir dann in Zukunft behandeln, auch wirklich sehr gut charakterisieren können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. - Frau Baumann.

**Frau Baumann:** Ich habe nur eine kurze Nachfrage an Herrn Dr. Runge zur Problematik Orphan-Status, weil ich mir nicht sicher bin, ob ich Ihre Aussage am Anfang und eben noch einmal komplett richtig verstanden habe.

Hatten Sie zunächst eine Orphan-Zulassung, auf die Sie nachträglich verzichtet haben, oder haben Sie hier einfach nur eine Orphan-Indication und da eine ganz normale Zulassung?

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** So wie ich das verstehe, haben wir von der EMA zunächst einmal ganz formal den Orphan-Drug-Status zugesprochen bekommen, weil wir die Kriterien erfüllt haben. Diesen wollten wir auch haben. In den USA ist er auch weiterhin gültig. Die FDA bezeichnet das als Orphan Drug.

In der EU gibt es zwei Anreizsysteme. Das eine bezieht sich auf die Forschung bei seltenen Erkran-

kungen, das andere auf Studien für Kinder und Jugendliche. Die Durchführung solcher Studien ist mit einer Verlängerung des sogenannten Schutzzertifikats verbunden, also einer längeren Patentlaufzeit, wenn ich das richtig wiedergebe. Man kann nicht beides proklamieren. Insofern haben wir uns an dieser Stelle entschieden, Studien für Kinder durchzuführen und auf der anderen Seite auf den Orphan-Drug-Status zu verzichten, wenngleich wir die Kriterien weiterhin erfüllen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Aber formal haben Sie ihn - ich sage es einmal in Anführungszeichen - gehabt und zurückgegeben.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Ja.

**Frau Baumann:** Sie hatten tatsächlich eine Zulassung mit Orphan-Status für einen kurzen Zeitraum? Das ist die Frage.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Nein, nein.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Keine Zulassung.

**Frau Baumann:** Das haben Sie nie gehabt?

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Gut, dass Sie noch einmal nachfragen.

Mit dem Orphan-Drug-Status ist, wenn ich das richtig verstehe, ein verkürztes Zulassungsverfahren verbunden. Wir hatten ein reguläres Zulassungsverfahren.

**Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca):** Nur noch einmal zur Klarstellung: Die Frage, ob man einen Orphan-Drug-Status anstrebt oder nicht, klären Sie mit der Behörde vor der Zulassung, bevor das Verfahren beginnt, weil das Verfahren dann jeweils ein anderes ist. Wenn Sie sich entscheiden, einen Plan zu Studien bei Kindern zu machen, dann müssen Sie bedenken, dass sich die beiden Sachen formal voneinander ausschließen.

In diesem Fall gibt es bei erblichen Formen von Schilddrüsenkarzinomen durchaus - extrem selten - auch im Rahmen multipler endokriner Neoplasien Kinder, die bereits von dieser Erkrankung betroffen sind. Das ist extrem selten - das wissen wir alle -, aber es gibt sie, und hier gibt es natürlich einen besonders hohen medizinischen Bedarf.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Nahnauer dazu.

**Frau Dr. Nahnauer:** Die Aussage, die Sie eben getätigt haben, habe ich nun gar nicht verstanden.

Es gibt hier unterschiedliche Fragestellungen. Sie „nehmen“ einen Orphan Drug und lassen es

auch als Orphan Drug zu, entscheiden sich also für diesen Weg. Wenn Sie dann Studien an Kindern durchführen, dann erweitert sich die Marktexklusivität um zwei Jahre. Sollten Sie es jetzt zulassen, dann wird Ihnen eine Erweiterung hinsichtlich der pädiatrischen Indikation von einem halben oder maximal einem Jahr gewährt.

Die Argumentation habe ich also überhaupt nicht mehr verstanden. Vielleicht habe ich auch die europäische Zulassung überhaupt nicht verstanden, aber das glaube ich nicht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich glaube, das brauchen wir auch nicht zu verstehen. Wir haben es hier mit einer Strategieentscheidung des Unternehmens zu tun, die man zur Kenntnis nehmen muss.

Wichtig für uns ist die Frage, ob aus dem ehemaligen Orphan-Drug-Status ein fortwirkender Schein oder, wie es eben vorgetragen wurde, ein materielles Fortwirken anzunehmen ist oder nicht. Wir befinden uns hier im 35a-Verfahren und bewerten das, was hier vorgelegt worden ist. Mich hat das, was hier eben dargestellt wurde, auch nicht in letzter Konsequenz erreicht.

Für mich ist der entscheidende Punkt: Sie hatten den Status, wollten sich dann aber eben breiter aufstellen, um es einmal unternehmenspolitisch zu formulieren. Sie wollten in anderen Bereichen aktiv sein und haben deshalb - jedenfalls hier bei uns, in unserem Rechtskreis - auf diesen formalen Orphan-Drug-Status verzichtet - mit allen Folgen. Wir befinden uns jetzt im ganz normalen 35a-Verfahren.

Frau Müller, bitte schön.

**Frau Dr. Müller:** Ich komme noch einmal ganz kurz auf den klinischen Bereich zurück, zu dem ich eine Frage an Professor Wörmann von der DGHO hinsichtlich der Wirksamkeit habe. Vielleicht möchte der Unternehmer auch etwas dazu sagen. Daneben habe ich auch noch eine Frage zur Arzneimittelsicherheit.

Professor Wörmann, Sie haben gesagt, dass Sie es ausnahmsweise akzeptieren wollen, dass man Progression-Free Survival statt Overall Survival als validen Endpunkt für die Wirksamkeit akzeptiert - aufgrund der ethischen Bedenken, keine Therapiealternative. Deshalb Cross-over! Der Gang ist also: Progress, Entblindung und dann das Verum.

Vielleicht habe ich das falsch verstanden; dann könnten Sie mir das erklären. Es geht hier ja um die Zulassungsstudie, in der das so geschehen ist, wenn ich das richtig sehe. Das ist ja eigentlich die Studie, die die Bewertung des Benefit ermöglichen soll. Man nimmt einen vermuteten Benefit vorweg - dafür gibt es natürlich gute Anhaltspunkte - und hat praktisch keine verwertbaren Ergebnisse zum Over-

all Survival mehr. Können Sie mir erklären, wie hier die Entscheidung gefallen ist? Was ist die Ratio dahinter? Ich kann es nämlich nicht ganz einfach akzeptieren, dass man sagt, dass man hier wirklich keine verwertbaren Ergebnisse hat, weil man davon ausgeht, dass es wirkt, bevor man es formal nachgewiesen hat.

Bei meiner zweiten Frage geht es um die Safety-Bedenken, was von der AkdÄ eben auch ganz kurz angesprochen wurde. Diese sind ja schon relativ gravierend, vor allem auch wegen der langen Halbwertszeit, die eine schnelle Gegensteuerung gerade bei kardialen Nebenwirkungen schwierig macht und die Gefahr von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, die die Überleitungszeit verlängern, erhöht.

Meine Frage ist einfach: Was haben Sie geplant, um hier mehr Erkenntnisse zu gewinnen? Welche Studien sind hier geplant? Es geht ja auch um die Dosis, ob sie also eventuell auch niedriger sein könnte, was dieses Safety-Risk unter Umständen ja etwas vermindern würde. Da das klinisch sehr notwendig ist: Was ist hier geplant? Wann rechnen Sie mit Ergebnissen? Zum Teil wurde ja auch von der EMEA verlangt, dass hier noch etwas nachgeliefert wird.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich gebe Herrn Dr. Löbner jetzt das Wort zur Replik. Damit sind wir auch beim Inhaltlichen, also bei der Wirksamkeit und den Nebenwirkungen. Das sollten wir nämlich nicht völlig ausblenden. In zwei, drei Wortbeiträgen wurde ja auch schon darauf eingegangen.

Herr Löbner, sagen Sie bitte ein paar Takte dazu. Danach steht noch Frau Dr. Wieseler auf der Wortmeldeliste.

**Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca):** Die erste Frage war, wenn ich das richtig verstanden habe, warum für diese Studie ein Cross-over-Design gewählt wurde, das es ja schwierig macht, das Overall Survival auszuwerten.

Vielleicht noch für die Kollegen, die die Studie nicht genau kennen: Es war tatsächlich so, dass bei Patienten, bei denen ein Progress festgestellt worden ist - auch in der Placebogruppe -, auf die aktive Substanz, also auf Vandetanib, gewechselt werden konnte. Das haben auch über 80 Prozent der Patienten aus der Placebogruppe, die dafür infrage kamen, genutzt.

Das bedeutet natürlich, dass man irgendwann keine echte Placebogruppe mehr hatte, sondern nur noch eine Gruppe, die Vandetanib früh bekommen hat, und eine Gruppe, die es später erhielt. Das ermöglicht dann nicht, Overall Survival auszuwerten.



Das vielleicht als Vorrede, um die Frage verständlicher zu machen.

Warum hat man das getan? Normalerweise tut man das, wenn man während einer Zwischenauswertung der Studie sieht, dass die Patienten unter der aktiven Substanz einen überwiegenden Vorteil haben. In dem Fall hatte man Daten aus Phase-II-Studien, die ein so überwiegendes Ansprechen auf die Therapie gezeigt und eine entsprechende Meinung in der Community hervorgerufen haben, dass es relativ schwer gewesen wäre, Patienten zu vermitteln, dass man ihnen diese Medikation komplett vorenthält, um quasi den Endpunkt Overall Survival „härter“ zu machen. Man hat sich also entschieden, die Patienten diesem Endpunkt nicht zu opfern.

Diese Patienten haben eine unheilbare Krankheit und keine therapeutische Alternative. Man hat versucht, einen Kompromiss zu finden und das Bedürfnis der Patienten, irgendeine Alternative zu bekommen, zu befriedigen. Es war auch klar, dass andere Dinge „Off-Label“ ausprobiert werden. Man hat versucht, dies mit dem Bedürfnis auszubalancieren, die bestmöglichen, klarsten Daten zu bekommen. Hier ist ein Kompromiss herausgekommen, den Sie hier sehen.

Beantwortet das Ihre erste Frage?

**Frau Dr. Müller:** Ja.

**Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca):** Zur zweiten Frage. Sie hatten noch gefragt, was in Zukunft getan wird, um die Evidenz zu erhärten.

Ich möchte hier gleich Bezug auf eine Bemerkung von Herrn Professor Ludwig nehmen. Einerseits wird es in Europa eine offene, nicht-interventionelle Studie geben, in die hoffentlich über 60 Prozent der Patienten eingeschlossen werden können, die in Europa Vandetanib bekommen. Bei diesen Patienten wird der RET-Status anhand einer aktuellen Gewebeprobe und mit einem modernen Assay ermittelt. Dann schaut man, ob diese Personen einen positiven RET-Status haben oder nicht, um sich in Zukunft der Frage anzunähern, die etwas unklar geblieben ist, ob es Unterscheidungen zwischen den Gruppen gibt.

Wir als pharmazeutischer Unternehmer glauben, dass es gute Gründe dafür gibt, dass auch RET-negative Patienten eine Wirkung aufweisen, weil es einfach verschiedene Targets gibt, die Vandetanib angreift, und weil auch bei Patienten mit einem negativen RET-Mutationsstatus der RET-Pathway in den meisten Fällen aktiviert ist. Trotzdem ist das in der Zulassungsstudie etwas unscharf geblieben. Das wird mit dieser offenen Studie geklärt.

In dieser Studie werden zum Beispiel auch Patienten weiter beobachtet, bei denen man sich auf-

grund eines negativen RET-Status gegen eine Weiterbehandlung entschieden hat.

Das ist vielleicht auch eine Antwort auf Ihre Frage, Herr Professor Ludwig, wie man das genau herauscharakterisieren wird.

Sie hatten weiter gefragt, ob auch noch niedrigere Dosierungen getestet werden. Das wird auch passieren. Es wird auch noch eine Studie geben, die bereits in Vorbereitung ist, in der 150 mg Vandetanib gegen 300 mg Vandetanib bezüglich Effektivität und bezüglich der Safety getestet wird.

Um diese Safety-Fragen zu beantworten, geben wir den Ärzten sehr klare Leitlinien dafür, bei welchen Anzeichen und aufgrund welcher Daten die Dosis erst einmal ausgesetzt und später vielleicht mit einer niedrigeren Dosis erneut angefangen werden sollte. Deswegen gibt es auch engmaschige EKG-Kontrollen, die Teil der Zulassung sind. Wir haben auch allen onkologisch-internistisch tätigen Ärzten in Deutschland und den endokrinologischen Spezialzentren ein Informationspaket geschickt, in dem Patientenpässe sind und das Informationen enthält, die sehr spezifisch sind und weit über das hinausgehen, was in der Fachinformation beschrieben ist.

Die behandelnden Ärzte, die auch nur eine kleine Gruppe von hochspezialisierten Kollegen sind, erhalten also gute Informationen. Das ist der Schlüssel dafür, das Risiko für die Patienten so weit wie irgendwie möglich zu minimieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Eine kurze Zwischenfrage: Gibt es bei Ihnen eine Zeitschiene? Sie haben jetzt verschiedene Studien, die in der Mache sind, angesprochen. Unabhängig von der Frage, wie man jetzt vorgeht, ob man jetzt entscheidet oder ob es einen neuen Antrag gibt, stellt sich natürlich die Frage, wie man das bewertet.

**Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca):** Diese Studien laufen auf Anforderung der Zulassungsbehörden bis Ende 2015. Sie brauchen natürlich eine gewisse Beobachtungszeit, um sie überhaupt erstellen zu können und Effekte zu sehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das ist ja klar.

**Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca):** In der nicht-interventionellen Studie sind das zum Beispiel zwei Jahre.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich frage deshalb - nicht, dass Sie meinen, ich wollte die Entscheidung bis 2015 hinauszögern -, weil es ja auch die Möglichkeit gibt, wenn bestimmte Dinge noch in einer Grauzone liegen, Entscheidungen zu befristen und zu sagen: In zwei oder drei Jahren, wenn die Stu-

dien vorliegen, schauen wir uns an, was sie ergeben haben, und dann bewerten wir das eben neu. - Es ging mir bei meiner Frage nur um den Zeitrahmen.

Als Nächstes spricht Frau Müller direkt dazu, und danach stehen Frau Dr. Wieseler, Frau Dr. Grell und Herr Fassnacht auf der Wortmeldeliste.

**Frau Dr. Müller:** Nur ganz kurz zum Verständnis: Soweit ich Sie jetzt verstanden habe - ich hatte nicht direkt danach gefragt -, wollen Sie die offene Fragen für Patienten, die einen negativen RET-Status haben, bei denen also keine Mutation vorliegt, im Rahmen einer offenen, nicht-interventionellen Studie beantworten. Hab ich das richtig verstanden?

**Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca):** Richtig.

**Frau Dr. Müller:** Jetzt noch einmal ganz kurz zum Overall Survival. In einer Phase-II-Studie vor der eigentlichen Phase-III-Studie mit einer größeren Population fanden Sie die Ergebnisse so überzeugend, dass Sie gesagt haben, dass man die Patienten „nicht dem Endpunkt opfern“ wollte. Sie waren sich zu diesem Zeitpunkt also sicher - ich wiederhole das nur noch einmal -, dass die Ergebnisse so valide sind, dass Sie eine solche klare Aussage treffen können. Habe ich Sie hier richtig verstanden?

**Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca):** Sie haben richtig verstanden, dass man bei dieser Phase-II-Studie, in der natürlich nur nach dem Ansprechen geschaut wurde, also nach der Ansprechrate auf das Medikament, so überzeugende Ergebnisse gefunden hat, dass man dieses Cross-over-Design von Anfang an in das Protokoll eingebaut hat.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Löbner. - Auf der Wortmeldeliste stehen nun noch Frau Dr. Wieseler, Frau Dr. Grell und Herr Dr. Fassnacht.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich würde auch gerne noch einmal den Punkt „Endpunkte“ aufgreifen: Progression Free Survival, Overall Survival. Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass wir nicht damit rechnen können, dass wir für dieses Präparat irgendwann Daten zum Overall Survival haben werden. Aufgrund des Studiendesigns, das Sie vorsehen, und aufgrund der Sachlage werden wir keine Daten zum Overall Survival haben.

Für mich stellt sich deshalb die Frage, was wir statt dessen haben und ob Progression Free Survival ein geeigneter Parameter ist, um den Patienten darüber zu informieren, was er von dieser Therapie erwarten kann. Wir können dem Patienten eigentlich nicht sagen, in welches Overall Survival sich ein Progression Free Survival „übersetzen“ wird. Ich denke, das würde ein Patient wissen wollen.

Gleichzeitig haben wir die Situation, dass es offensichtlich eine Patientengruppe gibt, die symptomatisch ist. Hier stelle ich mir die Frage: Warum messen wir dann nicht die Symptome? Warum beurteilen wir das Präparat nicht auf Basis der Symptome, die für den Patienten direkt erfahrbar sind, sondern auf Basis dieses Progression Free Survivals?

Wir reden von folgenden Symptomen: Diarrhö, Erschöpfung, Schmerzen, Atemwegsprobleme, Übelkeit. Das alles sind Dinge, die Sie in einer Studie ohne Weiteres messen können. Sie könnten dann dem Patienten beschreiben, was er von dieser Therapie erwarten kann, wenn Sie ihm schon keine Aussage dazu machen können, was diese Therapie für sein Überleben bedeutet.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Dr. Löbner.

**Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca):** Zum ersten Punkt: Sie haben gesagt, dass man nie Overall Survival zeigen wird. Bei der Auswertung waren glücklicherweise erst 15 Prozent der Patienten verstorben. Man hat numerisch ein leicht besseres Ergebnis bei Vandetanib gehabt, aber das ist jenseits jeglicher statistischer Signifikanz.

Alle Patienten werden bezüglich ihres Überlebens jetzt noch nachbeobachtet. Eine Endauswertung bezüglich des Survivals wird erfolgen, wenn 50 Prozent der Patienten verstorben sind. Man rechnet Ende 2013 damit. Das muss man natürlich sehen.

Dennoch haben Sie völlig recht: Durch das Cross-over-Design und dadurch, dass es keine echten Placebogruppen mehr gibt, ist es, denke ich, nicht sicher, dass wir hier einen Effekt sehen werden, um es einmal vorsichtig auszudrücken.

Der zweite Punkt, den Sie angesprochen haben, bezieht sich auf den Endpunkt Progression Free Survival. Sie sagen völlig zu Recht, dass es dem Patienten zusteht, dass man nicht nur Marker ihrer Erkrankung messen kann. Man hat hier wirklich ein Paket von objektivem Ansprechen. Man hat sowohl in der Hauptgruppe als auch in der Untergruppe, die wir jetzt ausgewertet haben, ein signifikantes Ansprechen auf Progression, eine Verringerung von Biomarkern und Ähnliches gefunden.

Das Wichtigste ist aber natürlich, was die Patienten selber spüren. Deswegen ist es mir besonders wichtig, dass der Endpunkt „Time to Worsening of Pain“, also die Zeit, bis zu dem Zeitpunkt, an dem sich die Schmerzsituation der Patienten verschlechtert, durch das Medikament hinausgezögert wurde. Bleiben wir bei der progressiv-symptomatischen Gruppe: Nach 3,4 Monaten kam es in der Placebogruppe zu einem Fortschreiten des Schmerzes bei den Patienten bzw. musste die Opioid-Dosis er-

höht werden. Das war in der Vandetanib-Gruppe verzögert. Dort waren es genau 11,1 Monate.

Es gibt hier also einen Unterschied von fast acht Monaten. Acht Monate: Das ist von jetzt an gerechnet nach Weihnachten, nämlich im nächsten Frühjahr. Erst dann, also wesentlich später, erfahren die Patienten eine Eskalation ihres Schmerzes. Ich glaube, es ist sehr deutlich, dass das ein patientenrelevanter Endpunkt ist.

Ich denke, es ist auch sehr deutlich, dass es auch bei Progression Free Survival im Zusammenspiel mit dieser Schmerzverzögerung und einer Verringerung von Biomarkern ein extrem konsistentes Bild gibt, das man den Patienten anbieten kann, um mit ihnen die Entscheidung zu treffen, ob sie diese Behandlung haben möchten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Löbner. - Ich habe eine Frage an Herrn Wörmann. Sie hatten sich eben gemeldet. War das dazu, oder stehen Sie normal auf der Liste?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich wurde vorhin schon zu diesem Thema angesprochen. - Ich glaube, es führt jetzt viel zu weit, über Surrogatparameter usw. komplett zu diskutieren. Grundsätzlich stimme ich Frau Wieseler zu.

Das ist der zweitbeste Parameter nach Overall Survival, und es gibt Situationen, in denen wir ihn wählen müssen. Er darf aber nicht alleine im luftleeren Raum stehen. Es muss auch Remissionsraten und zum Beispiel eine Verbesserung der Lebensqualität geben. Ich glaube, in diesem Falle ist das Medikament dafür geeignet.

Ganz auf den Punkt gebracht: Ich halte es für unethisch, hier auf Overall Survival zu gehen und nur wegen der Statistik eine Gruppe unbehandelt zu lassen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Ich wollte noch einmal auf den Schmerz zurückkommen. Sie haben den Schmerz laut Protokoll auf vier verschiedene Arten ausgewertet. Wenn ich das richtig verstanden habe, dann wird die Auswertung zum sekundären Endpunkt, wie er im Protokoll definiert war, jetzt vorgelegt. Wo ist die Auswertung für die anderen drei Auswertungen?

**Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca):** Können Sie noch einmal nennen, auf welche Auswertung Sie sich beziehen? Beziehen Sie sich auf die Sensitivitätsanalyse?

**Frau Dr. Grell:** Ich beziehe mich auf Ihr Protokoll. Dort haben Sie viermal definiert, wie Sie Schmerz erfassen, einmal als sekundären Auswertungspunkt

und dreimal als explorativ. Ich würde gerne wissen, welchen protokollprädefinierten Endpunkt Schmerz Sie eigentlich ausgewertet haben, und ich würde gerne wissen, wo die anderen Auswertungen sind.

Das ist jetzt der kurzen Zeit geschuldet. Wahrscheinlich habe ich das in dem blau Markierten nur noch nicht gefunden.

**Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca):** Vielleicht kann ich kurz zu dem ersten Punkt, welchen wir ausgewertet haben, Stellung nehmen. Die Kollegen schauen in der Zwischenzeit, welche anderen Sie meinen könnten.

Wir haben uns bei der Auswertung auf die prädefiniert sekundären Punkte konzentriert, weil dort aufgrund der Prädefinition die höchste Ergebnissicherheit vorliegt. Der Endpunkt TWP war definiert. Auf der Schmerzskala BPI musste von 0 bis 10 angekreuzt werden. Dieser Schmerzfragebogen ist auch von der European Association of Palliative Care empfohlen worden. Die Patienten wurden gebeten, eine Reihe von Fragen zu beantworten und ihre Antwort auf der numerischen Skala von 0 bis 10 anzukreuzen. Es ging um die Schwere ihrer Schmerzen und die Beeinträchtigung ihres Lebens durch den Schmerz. Null steht für überhaupt keinen Schmerz bzw. überhaupt keine Beeinträchtigung, Zehn steht für die stärksten vorstellbaren Schmerzen oder Beeinträchtigungen.

Im Einklang mit dem Vorschlag der Autoren für die allgemeine Bewertung dieses Fragebogens lag eine Verschlechterung vor, wenn sich entweder der von dem Patienten empfundene Schmerz bei vergleichbarer Morphin-Dosis um zwei Punkte verschlechtert hatte oder wenn bei gleichbleibenden Schmerzwerten die Morphinsulfat-Äquivalentdosis um mindestens 10 mg erhöht werden musste. Wie gesagt: Die Zeit bis zu dieser stufenweise Erhöhung entweder um zwei Punkte oder um 10 mg wurde quasi als Endpunkt für die Progression gewertet. Das Ganze unterschied sich. In der Placebogruppe waren es 3,4 Monate, und in der Vandetanib-Gruppe waren es 11,1 Monate.

Es gab dann auch noch Sensitivitätsanalysen, mit denen noch einmal geschaut wurde, wie sich das Ganze verhält, wenn man den Schmerz herausrechnet. Auch hier gab es einen Trend zu einer Verbesserung durch Vandetanib, der allerdings nicht mehr signifikant war.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das die Frage?

**Frau Dr. Grell:** Na ja, wenn man sich vorher vier Analysen vornimmt, dann erwarte ich auch, dass vier Analysen vorgelegt werden.

**Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca):** Wir checken das noch einmal.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Fassnacht, Sie hatten sich gemeldet. Sie hatten eben in einem sehr leidenschaftlichen Plädoyer als Kliniker gesagt und dafür plädiert, dass dieses Präparat, dieser Wirkstoff, für die Patientenversorgung zur Verfügung stehen sollte - auch in dem Rechtsrahmen, in dem wir jetzt diskutieren.

Vielleicht können Sie in Ihrem Wortbeitrag jetzt auch noch zwei, drei Takte zu den Nebenwirkungen sagen, die Sie beim klinischen Gebrauch festgestellt haben. Wir haben uns jetzt über Nutzen, patientenrelevante Endpunkte und Gott weiß was unterhalten, aber das ist ein Punkt, der bislang jedenfalls noch nicht abschließend erörtert worden ist. Danach können wir versuchen, die Diskussion an diesem Punkt ein Stück weit zu beenden.

**Herr PD Dr. Fassnacht (DGHO):** Danke. - Ich wollte primär noch einmal etwas zum PFS und zu den Endpunkten sagen, werde aber mit den Nebenwirkungen beginnen.

Es ist ohne Zweifel so, dass das Medikament relevante Nebenwirkungen hat, wobei man natürlich sagen muss, dass ein Teil der Patienten zum Beispiel Diarrhö, Durchfall, ja schon aufgrund der Erkrankung hat, sodass das zum Teil nicht ganz einfach zu diskriminieren ist. Wenn Sie sich die Tabellen von Placebo und Verum anschauen, dann sehen Sie, dass durchaus auch in der Placebogruppe ein hoher Anteil von Patienten zum Beispiel Durchfall hat oder auch eine Fatigue-Symptomatik aufweist. Das ist einfach krankheitsbedingt so. - Das ist zum Teil also schwierig.

Für uns Kliniker ist die kardiale Nebenwirkung sicherlich die am bedrohlichsten erscheinende Nebenwirkung, weil sie für den Patienten erst einmal per se nicht spürbar ist, aber dann potenziell doch relativ schnell tödlich sein kann, sodass das sicher ein Problem ist. Das ist durch die entsprechenden QT-Zeit-Messungen sicherlich auch schon adressiert worden. Es wäre sicher wünschenswert, wenn das in Zukunft noch etwas genauer gelingen würde, sodass man hier etwas vorselektionieren kann, welche Patienten geeignet sind.

Man muss sich auch immer wieder bewusst sein, dass ein nicht unerheblicher Teil der Patienten relativ jung und kardial komplett gesund ist. Ich vermute

aufgrund meiner klinischen Erfahrung, dass die Patienten, die kardiale Komplikationen hatten oder aufgrund dieser gestorben sind, in irgendeiner Form schon vorher zumindest kardial krank waren oder andere Medikamente nehmen mussten.

Aufgrund des Alters der Patienten gibt es aber viele Patienten, die kardial gesund sind und keine Co-Medikation erhalten. Hier ist zu erwarten, dass bei ihnen kaum kardiale Nebenwirkungen auftreten. Die kardialen Nebenwirkungen muss man im Auge haben. Das ist mit einem engmaschigen Monitoring aus meiner Sicht aber gut machbar.

Ich würde gerne kurz noch etwas zu den Endpunkten sagen. Herr Wörmann hat das ja auch schon ausgeführt. Diese Phase-II-Daten, die vorher schon angesprochen wurden, waren zum Zeitpunkt des Beginns der Phase-III-Studie in Deutschland, soweit ich weiß, zumindest in der endokrinologisch-onkologischen Community schon mehr oder weniger bekannt.

Hier muss man ganz klar sagen: Es wäre den Patienten extrem schwer vermittelbar gewesen, dass ihnen das Medikament, obwohl es zumindest sehr nahe liegend ist, dass es von einem hohen Benefit ist, nie zur Verfügung gestellt wird. Ich meine durchaus, dass das bis an die Grenze des Unethischen gehen würde. Die Patienten reisen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung zum Teil extrem weit an. Es gibt nur wenige Studienzentren. Der eine oder andere Patient ist während der Placebophase vermutlich verstorben. Es ist meines Erachtens hochkritisch, wenn man es erst später bekommt.

Trotzdem würde ich erwarten, dass nach Auswertung von 50 Prozent der Todesfälle zumindest ein, wenn vielleicht auch nicht signifikanter, so aber doch zumindest klarer Trend hinsichtlich Overall Survival erkennbar sein müsste. Sonst müsste man das meines Erachtens tatsächlich noch einmal hinterfragen.

Ich denke - das scheint mir durchaus plausibel -, dass man das in zwei, drei Jahren noch einmal reevaluieren muss. Zumindest zum jetzigen Zeitpunkt ist die Datenlage aus meiner Sicht aber ziemlich klar.

Zu den Symptomen: Schmerzen halte ich für einen extrem wichtigen Punkt für die Patienten. Ein Großteil der Patienten hat extreme Schmerzen. Für einen Patienten, der eine tödliche Erkrankung hat, die einen progressiven Verlauf nimmt, ist eine Verlängerung der schmerzfreien Zeit um mehrere Monate - ich fand die Subanalyse, die gerade erwähnt wurde und nach der es acht Monate sind, eindrucksvoll - extrem positiv. Das ist sozusagen ein echter Benefit, der meines Erachtens nicht von der Hand zu weisen ist.

Ich hätte mir auch gewünscht, dass es noch etwas mehr Daten gibt und dass es bessere Daten zum gesamten Punkt „Quality of Life“ gibt. Diese haben wir zumindest zum jetzigen Zeitpunkt nicht. Ich finde Schmerz per se extrem eindrücklich, so dass ich das durchaus für sehr relevant halte.

**Herr Hecken (Vorsitzender):**

Als Nächstes sprechen Frau Dr. Schüler und Frau Dr. Grell.

**Frau Dr. Schüler:** Ich wollte ein bisschen Licht ins Dunkel dieser BPI-Auswertung bringen. Schauen Sie in Ihren Studienbericht. Die Auswertung - es geht um diesen kombinierten Endpunkt - erfolgte anhand des Worst-Pain-Score 0 bis 10. Sie haben dort aber auch geschrieben, Sie würden Interference and Severity auswerten. Das ist dem Anhang des Studienberichts auch zu entnehmen. Diese Daten haben wir aber nicht für die Zulassungspopulation.

Das vielleicht nur zur Klärung. Das könnten Ihre Analysen dann ergeben.

Ich habe eine konkrete Nachfrage. Sie haben die Daten zur Zulassungspopulation - oder zu einer Näherung daran - geliefert. Diese haben Sie um einen Patienten korrigiert; es sind nämlich 186 anstatt 185, wie das in der EMA-Analyse der Fall war. Ich bitte Sie einfach nur, mir zu bestätigen, wenn das denn so ist, dass es sich bei den 186 um eine komplette Schnittmenge handelt, das heißt, dass die 185 darin enthalten sind und einer hinzugekommen ist. Vielleicht können Sie noch einmal erläutern, warum.

**Herr Dr. Dr. Löbner (AstraZeneca):** Uns ist dieser numerische Unterschied von eins auch aufgefallen. Ich kann Ihnen nur bestätigen, dass die Zahlen, die Sie jetzt vor sich liegen haben, die finalen sind. Ein Patient scheint also tatsächlich hinzugekommen zu sein. Ich kann die EMA-Berechnung in diesem Fall auch nicht komplett nachvollziehen, sondern nur unsere eigenen, und ich kann Ihnen sagen: Diese stimmen.

Es gibt einen Patienten, der bereits vor der ersten Medikamentengabe verstorben ist. Die Vermutung, die wir haben, ist: Er ist bei verschiedenen Berechnungen hinein- und herausgerechnet worden. Wir konnten das aber leider nicht aufklären. Das ist uns aber auch aufgefallen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Aber Sie beantworten die Frage klar damit, dass Sie sagen: 185 sind identisch, plus eins. - Das war ja die Frage. Die Kernfrage war, ob die 185 in der einen Gruppe und in der anderen Gruppe identisch sind. - Das haben Sie bestätigt, und Sie versuchen jetzt, zu erklären, wann

und unter welchen Bedingungen der eine Patient wo rein- oder rausgerutscht ist.

Frau Dr. Grell, bitte schön.

**Frau Dr. Grell:** Herr Professor Fassnacht, mir ist Schmerz auch ganz wichtig. In der Studie wurde QT erhoben, und Kalzitonin ging ja ganz gut herunter, sodass eigentlich jeder behandelnde Arzt wusste, mit was er behandelt. Das hinterfragt die FDA, in dem sie fragt, ob Schmerz eigentlich noch ein valider Endpunkt ist. Sie als Kliniker können das sicherlich gut beantworten.

**Herr PD Dr. Fassnacht (DGHO):** Natürlich hat es sicher einen Einfluss, wenn der Placeboeffekt irgendwann aufgehoben ist. Ich vermute durchaus, dass die meisten Kliniker und auch Patienten das nach einer gewissen Zeit möglicherweise schon wussten. Das bleibt jetzt ein Gefühl. Man muss aber dazu sagen: Ich selbst war in Würzburg nicht der primäre Studienarzt. Diese Studie wurde bei uns primär von Dr. Kreißl geführt. Ich habe sie konsiliar eng mitbetreut, aber ich habe die Patienten nicht permanent gesehen.

Mein Gefühl ist aber ganz klar, dass der Schmerz bei den Patienten, die Schmerzen hatten - das war ein großer Teil -, relevant besser wurde. Das ist ein Gefühl. Ehrlich gesagt, bin ich auch über diese Verbesserung von acht Monaten überrascht. Ich hätte einen nicht ganz so deutlichen Effekt erwartet. Umgekehrt muss man aber sagen: Wir haben mittlerweile 21 Patienten behandelt. Das ist eine kleine Subgruppe, die diese Validität einfach nicht zulässt. Prinzipiell kann ich mir das trotz der wenigen Patienten, die ich gesehen habe, aber schon gut vorstellen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. - Gibt es noch weitere Fragen, Anregungen, Erläuterungswünsche? - Herr Professor Mühlbauer.

Danach gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zu einer Abschlussrunde, um die aus seiner Sicht wesentlichen Dinge noch einmal darzustellen, um im Anschluss daran diese Abhörung abzuschließen. - Herr Professor Mühlbauer, bitte schön.

**Herr Professor Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ich werde mich ganz kurz fassen und noch einmal das aufgreifen, was Herr Kollege Ludwig schon einmal dazu gesagt hat, was gute klinische wissenschaftliche Praxis wäre und wie wir uns der Frage, wem dieses Medikament am Ende des Tages nützt, nähern könnten. Ich fand das durch die weiteren Kommentare ein bisschen aufgeweicht. Es soll jetzt offene

Studien mit RET-negativ und RET-positiv geben. Sie haben das auch noch einmal intensiviert.

Ich möchte ganz intensiv davor warnen, dass wir die Situation bekommen, dass an der einen Ecke ein Nutzen einigermaßen akzeptiert wird und sich dieses Medikament dann diffundierend bei verschiedenen weiteren Subindikationen verbreitet. Ich warne noch einmal ganz stark und erinnere an Avastin®. Auch wenn wir das unterschiedlich erwartet haben, müssen wir bei vielen Indikationen zurückrudern. Wir sagen eben nicht, dass das Ergebnis beim PFS ein Indikator für ein längeres Overall Survival war.

Ich möchte noch einmal um Folgendes bitten: keineswegs eine Abschwächung im Sinne dieser Subgruppen-Indikation. Ich glaube, hier sind wir uns relativ einig. Ich fand die Idee von Frau Haas eigentlich brillant. Sie wies auf die Möglichkeit hin, eine saubere Linie zu ziehen und eine vernünftige Neueinreichung durchzuführen. Das wäre meiner Meinung nach für alle Beteiligten die sauberste Lösung und würde mir am besten gefallen. Ich habe wenig Zweifel, dass das Medikament für diese Subpopulation ziemlich gut dastehen wird - mit der entsprechenden Auswertung.

Ich möchte daran erinnern: Wir sollten auf jeden Fall vermeiden, dass sich das in die breite klinische Praxis einschleicht. Es ist zwar nur eine kleine Indikation, aber trotzdem werden wir in Jahren dann nicht wissen, wem das Medikament wirklich nützt. - Danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Mühlbauer. - Ich gebe jetzt abschließend noch einmal dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort.

**Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca):** Wir waren noch eine inhaltliche Antwort auf die Frage von Dr. Grell bezüglich der vier Schmerzendpunkte schuldig geblieben.

Über „Time to Worsening of Pain“ hatten wir ja schon diskutiert. Daneben gibt es die explorativen Analysen. Das waren „Time to Worsening of Pain in patients with no pain and baseline“ und „Time to Worsening of Pain in patients with pain and baseline“. Das ist hier praktisch über den Opioid-Analgetika-Gebrauch - at baseline - operationalisiert worden. Das ist dargestellt auf der Seite 127 im neuen Dossier mit Addendum. Wegen der Kürze der Zeit haben wir das jetzt nicht mehr für die Subgruppe „progressiv und symptomatisch“ darstellen können, sondern nur für die Overall Population. Dort zeigt sich ein konsistenter Effekt für diese Subgruppen.

Der vierte Punkt war „Opioid-Analgesic-Medication-Use“, und zwar bezogen darauf, ob es eine Reduktion der Opioid-Gabe bei denjenigen gab,

die schon at baseline Opiate bekommen haben. Diese Analyse ist bereits in der primären Studienpopulation durch die relativ geringe Anzahl von Patienten, die dort einbezogen werden konnten, eingeschränkt. Deswegen haben wir das hier nicht als explorativen Endpunkt dargestellt. Ich kann es Ihnen aber trotzdem sagen: Das ist praktisch in den begleitenden Materialien, die wir mit eingereicht haben, zu sehen. Dort gibt es eine Odds-Ratio von 2.78, das heißt, ein dreifach höheres Ansprechen bei Reduktion von Opiaten in der Vandetanib-Gruppe gegenüber der Placebogruppe.

Aber wie gesagt: Das ist einer der Endpunkte, die zur Verfügung stehen und es letztlich nicht bis ins Dossier geschafft haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Andersohn für diese Klarstellungen und Ergänzungen. - Herr Runge, bitte schön.

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Vielen Dank, Herr Dr. Hecken, für die Ermöglichung eines Schlusswortes.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Für das Protokoll: Doktor bin ich nicht; das will ich mir auch nicht anmaßen. Durch ständigen Gebrauch würde hier möglicherweise eine materielle Rechtsposition entstehen. Darüber haben wir ja gerade eben gestritten. Das wollen wir ja nicht. Der guten Ordnung soll hier Genüge getan werden.

(Heiterkeit)

**Herr Dr. Runge (AstraZeneca):** Er soll bestimmungsgemäß genutzt werden; das stimmt.

Ich möchte ein paar zusammenfassende Dinge sagen:

Herr Mühlbauer hat zum Schluss noch einmal Parallelen zu einem anderen Präparat gezogen. Ich bin überfragt, ob es angemessen ist, hier von Parallelen und Lernerfahrungen in Bezug auf diesen Fall zu sprechen. Dazu möchte ich jetzt keine wertende Äußerung machen.

Mir ist es aber wichtig, noch einmal zu beschreiben:

Wir haben den Gesamteffekt auf Basis der Zulassungspopulation dargestellt, sagen aber explizit selber, dass es nicht so ist, dass jeder Patient, der in der Studie war, am Ende sozusagen auch ein zugelassener Patient ist. Wir sagen lediglich, dass wir, ähnlich wie die EMA das getan hat, auf Basis der Gesamtschau der Daten und auch nach dem immer wieder vorgenommenen „Eintauchen“ in die Subgruppen zu dem Schluss kommen, dass es für die letztlich schwer definierbare Gruppe derer, für die

das Präparat zugelassen ist, einen Zusatznutzen gibt.

Die Frage ist also, ob die Bemessung des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassungsstudie oder der Zulassungspopulation durchzuführen ist.

Frau Haas hat vorhin verschiedene Optionen angesprochen. Eine Option wäre, zu sagen: Das war formal kein vollständiges Dossier und qualifiziert nicht für eine Bewertung. - Damit würde man Ihre eingangs gestellte Frage umgehen, ob man der Zulassung widerspricht, weil man sich auf den formalen Punkt zurückziehen könnte und wahrscheinlich auch würde. Die Frage, die sich mir aber stellt, ist: Was wäre jetzt genau anders, wenn auf Basis dessen, was wir vorgelegt haben, eine Bewertung vorgenommen werden würde?

Das ist vielleicht etwas untergegangen. Die Frage ist ja, wie man auch im Rahmen der Arzneimittelrichtlinie für Vertragsärzte bindend beschreibt, wer das Präparat bekommen soll. Es gibt hier verschiedene Möglichkeiten. Wir haben ein Addendum vorgelegt. Frau Grell hat angemerkt, dass das eine oder andere Detail dort vielleicht nicht so hinreichend dargestellt ist, wie das möglicherweise in einem von vornherein entsprechend gestalteten Dossier der Fall gewesen wäre. Hier ist dann die Frage: Wie relevant ist das im konkreten Fall? Das ist sozusagen eine Frage für Ihre Bewertung.

Es gibt auch die Möglichkeit - wir haben ja eine konditionale Zulassung -, zu sagen: Wenn ein Weg gefunden wird, das Produkt mit irgendeinem Zusatznutzen zu bewerten, dann ist natürlich auch eine Befristung denkbar. Es gibt irgendwann neue Daten. Wir haben klare Vereinbarungen mit der Zulassungsbehörde darüber, wann sie vorzuliegen haben und wie wir das machen sollen. Das Studienprotokoll ist maßgeblich von der EMA vorgegeben. Sie hatten eben ein paar Anmerkungen dazu gemacht und gefragt, ob es der richtige Weg ist, die Studie so zu machen, wie sie jetzt gemacht werden soll. Wir sind nun einmal auch daran gebunden, was uns die Zulassungsbehörde vorschreibt.

Am Ende stellt sich die Frage - auch bei der Quantifizierung -, ob man doch noch irgendwie berücksichtigt, dass es ein Arzneimittel für ein seltenes Leiden ist. Ich glaube, man könnte dies tun. Mit der Frage, ob das formal angezeigt ist oder nicht, könnte man wahrscheinlich viele Juristen beschäftigen. Wir haben das im Vorfeld dieser Anhörung nicht getan. Von daher wäre das sozusagen ein erster Fall.

Sie hatten eben gefragt, ob es schon Rechtsprechung dazu gibt, ob dieses Kriterium auch nachträglich noch in Anspruch genommen werden kann. Das kann ich Ihnen nicht sagen. Wir haben hier ja eine ganz neue Konstellation.

Insofern kann ich hier natürlich nur unseren Wunsch äußern. Man fährt ja mit einer gewissen Erwartungshaltung zu einer Anhörung wie heute, und sie ist ungefähr so verlaufen, wie wir uns das vorgestellt haben. Das war nicht unbedingt der Verlauf, den man sich aufgrund der gegebenen Konstellation gewünscht hat, aber uns war es einfach noch einmal wichtig, zu sagen, warum wir am Ende Abstand davon genommen haben, „in die Subgruppen zu gehen“.

Wir haben die Daten vorgelegt und die Brücke gebaut. Von daher haben wir natürlich die starke Hoffnung, dass es schon jetzt zu einer Bewertung kommen kann, ohne dass das Produkt bzw. die Produktbewertung zum jetzigen Zeitpunkt formal ins Aus geschossen wird, und dass es nicht noch einmal zu einer sehr umfangreichen Neuerstellung usw. kommen wird.

Das ist einfach ein Wunsch, den ich hier nur in aller Bescheidenheit äußern kann. Ob das Gremium hier diesem Wunsch folgen wird, weiß ich nicht. Ich hoffe, dass die entsprechenden Daten den Ausschlag dafür geben und richtungsweisend für die weitere Entscheidung sind.

Das war es zusammenfassend von meiner Seite. Wenn Sie noch Fragen haben, dann stehen wir weiterhin gerne zur Verfügung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe keine Wortmeldungen mehr und möchte mich ganz herzlich bei Ihnen bedanken.

Wenn die Erwartung einigermaßen erfüllt wurde, die Wirkung dieser Anhörung nicht zu fatal war und Sie den Eindruck gewonnen haben, dass wir hier wirklich konstruktiv um Lösungen bemüht sind, dann wäre, glaube ich, allen gedient; denn es ist ja mehrfach gesagt worden, dass es sich hier um ein Präparat zur Behandlung einer wirklich seltenen, aggressiven Erkrankung handelt, das eben auch anspricht - jenseits der Frage, wie die Nebenwirkungen in letzter Konsequenz zu bewerten sind.

Sie hatten eben selbst mögliche Präzedenzfälle angesprochen. Sie müssen einfach sehen, dass wir hier sehr sorgfältig wägen müssen - nicht, um Sie in irgendeiner Form zu ärgern oder Ihnen Erschwernisse in den Weg zu legen -, ob die Anforderungen an die Vollständigkeit eines Dokuments erfüllt sind oder nicht.

Ich hatte eben den Hinweis von Frau Dr. Haas so verstanden, dass sie lediglich noch einmal in Erinnerung rufen wollte, dass es auch mit Blick auf das Szenario, das Ihnen natürlich das unliebste wäre, dass man hier nämlich wegen Unvollständigkeit zu keiner Entscheidung käme, möglich wäre, relativ zeitnah eine Entscheidung in der Sache herbeizuführen. Es ist ja durch diese Übergangsregelung

nicht mehr so, wie es früher war, dass nämlich durch die Nichtentscheidung eine Sperrfrist von einem Jahr ausgelöst wird, sondern man könnte das dann in einem geordneten und sicherlich zügigen Verfahren zum Abschluss bringen.

Wir müssen hier im Unterausschuss jetzt das wägen, was wir heute gehört haben. Die Entscheidung wird dann letztlich vom Plenum zu treffen sein.

Herzlichen Dank für die aus meiner Sicht sehr spannende und interessante Diskussion. Über die Frage, wie lange ein freiwillig zurückgegebener Status bei Orphan Drugs und Ähnlichem fortwirken, werde ich dann heute Nacht noch einmal nachdenken. Rechtsprechung dazu gibt es ja offensichtlich nicht, sonst wäre sie benannt worden.

Wir werden entsprechend beraten.

Danke schön für Ihr Kommen.

(Schluss der Anhörung: 13.35 Uhr)