

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Wirkstoff Vandetanib (Antrag 5b)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 23. Juli 2013  
von 10.05 Uhr bis 11.35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

**Angemeldete Teilnehmer der Firma AstraZeneca GmbH:**

Herr Dr. Andersohn

Frau Dr. Büchner

Frau Dr. Zaun

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

**Angemeldete Teilnehmer der Firma medac Pharma GmbH:**

Herr Dr. Johannes

Herr Bahr

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

Herr Dr. Dintsios

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen, meine sehr verehrten Damen und Herren, zur Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V. Es geht um Vandetanib zur Behandlung des MTC. Grundlage des Stellungnahmeverfahrens, in dem wir heute die mündliche Anhörung durchführen, ist die IQWiG-Dossierbewertung vom 13. Juni 2013, die Sie alle kennen. Das IQWiG sieht hier in seiner Bewertung für Patienten unter 65 Jahren einen positiven Effekt, für Patienten über 65 Jahre aber keinen belegten Zusatznutzen auf Endpunktebene. Es vermisst adäquate Aussagen zu Schadensereignissen und kann deshalb in seiner Bewertung nicht ausschließen, dass in der Gruppe der über 65-Jährigen die negativen Wirkungen die positiven möglicherweise sogar überwiegen. In der Gesamtschau kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Zur Dossierbewertung des IQWiG sind eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen, zum einen von AstraZeneca, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, von der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, von medac Gesellschaft für medizinische Spezialpräparate, von der Selbsthilfegruppe C-Zell-Karzinom e.V. und vom Bundesverband Schilddrüsenkrebs. Der guten Ordnung halber und formal weise ich darauf hin, dass die Stellungnahmen der Selbsthilfegruppe C-Zell-Karzinom und des Bundesverbandes Schilddrüsenkrebs laut der Geschäftsordnung solche sind, die im Prinzip über und von der Patientenvertretung hier vertreten werden, weil es sich hier um Organisationen handelt, die von der Patientenvertretung im G-BA vertreten werden. Eine Stellungnahme ist noch vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller eingegangen.

Wir begrüßen heute hier zur Anhörung Herrn Andersohn, Frau Büchner und Frau Zaun von AstraZeneca, Herrn Professor Wörmann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Herrn Johannes und Herrn Bahr von medac Pharma sowie Herrn Dintsios und Herrn Rasch vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Seien Sie uns herzlich willkommen zu dieser Anhörung.

Wir haben etwa anderthalb Stunden einkalkuliert, die wir aber nicht ausschöpfen müssen, um über die Fragestellungen, die relevant sind, zu diskutieren. Ich weise der guten Ordnung halber wie üblich darauf hin, dass ein Wortprotokoll geführt wird und deshalb darum gebeten wird, dass Sie Ihren Namen und die entsendende Institution nennen, wenn Sie das Wort ergreifen. Ich weise des Weiteren darauf hin, dass wir bitte nicht die komplette Stellungnahme noch einmal verlesen – dann würden die anderthalb Stunden nicht ausreichen –, sondern uns auf die Themen konzentrieren, die im Streit stehen. Das ist die Frage: Welche signifikanten und belastbaren Ergebnisse hat man auf Endpunktebene? Gibt es in der Tat belastbare und signifikante Hinweise darauf, dass in der Kohorte der über 65-Jährigen mit schwerwiegenden, gravierenden unerwünschten Ereignissen zu rechnen ist, die das, was möglicherweise an positiven Dingen von diesem Wirkstoff ausgehen können, zu relativieren geeignet sind? Das sind die Knackpunkte, über die wir heute diskutieren müssen. Das sollte im Fokus stehen.

Ich schlage vor, dass als Erstes AstraZeneca kurz darstellt, was aus ihrer Sicht im Stellungnahmeverfahren im heutigen mündlichen Anhörungsverfahren einer grundlegenden Diskussion bedarf. Dann würden wir in eine Diskussion über die einzelnen Punkte eintreten. Wer möchte beginnen? – Frau Büchner, bitte schön.

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Vielen Dank, Herr Hecken, für diese einführenden Worte. Wir möchten gern die Gelegenheit nutzen, um die aus unserer Sicht wesentlichen Punkte dieser IQWiG-Bewertung aufzugreifen und unsere Auffassung mit Ihnen zu teilen.

Wie Sie schon gesagt haben, hat das IQWiG in der Gesamtschau für Vandetanib keinen Zusatznutzen feststellen können, gleichwohl es für den Endpunkt TWP für unter 65-jährige Patienten einen geringen Zusatznutzen anerkannt hat. Im Wesentlichen sind die kritischen Aspekte aus unserer Sicht, die dieser Bewertung zugrunde liegen, zum einen, dass das IQWiG das Nebenwirkungsprofil von Vandetanib als nicht quantifizierbar eingestuft hat, zum Zweiten, dass wesentliche Endpunkte in der Bewertung des IQWiG unberücksichtigt blieben, und zum Dritten, dass der Endpunkt TWP, der vom IQWiG zwar als patientenrelevant definiert wurde, als nicht schwerwiegendes Symptom eingestuft wurde. Diese drei Aspekte möchte ich gern im Folgenden diskutieren.

Bevor ich dazu im Einzelnen und etwas detaillierter komme, möchte ich kurz allen Anwesenden ins Gedächtnis rufen, mit was für einer Erkrankung wir es hier zu tun haben. Denn ich glaube, dass es für die Bewertung extrem wichtig ist, dass wir das, was wir an Endpunkten sehen, immer in Relation zu der Schwere der Erkrankung sehen. Das hat das IQWiG aus unserer Perspektive nicht ausreichend getan. Vandetanib ist zugelassen für das aggressive und symptomatische medulläre Schilddrüsenkarzinom bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Per Definition ist das medulläre Schilddrüsenkarzinom eine seltene Erkrankung. Die mediane Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit metastasierter Erkrankung beträgt gerade einmal zwei bis drei Jahre. Letztendlich versterben fast alle Patienten am Schilddrüsenkrebs.

Eine Alternative zur Therapie mit Vandetanib gibt es derzeit in Deutschland nicht. Es besteht also – das wurde auch in der letzten Anhörung zu Vandetanib schon deutlich – ein relativ breiter Konsens, was den „unmet need“ angeht und die Notwendigkeit, hier eine therapeutische Lücke zu schließen, was Vandetanib seit nunmehr einem Jahr in Deutschland tut.

Die Patientenzahlen sind relativ schwer zu schätzen. Wie man im Dossier gesehen hat, ist es eine relativ breite Range, die wir hier aufmachen. Experten schätzen aber, dass maximal 500 bis 600 Patienten in Deutschland betroffen sind. Wir sehen, dass derzeit rund 120 bis 150 Patienten in Deutschland mit Vandetanib therapiert werden. Das zeigt, dass die Ärzte offensichtlich sehr sorgfältig auswählen, welche Patienten von einer Therapie mit Vandetanib profitieren können, welche für eine Vandetanibtherapie geeignet sind und welche nicht.

Kommen wir jetzt – das bitte im Hinterkopf behaltend – zu den Punkten, die wir als besonders kritisch erachten. Das IQWiG hat gesagt, dass eine Quantifizierung des Schadens nicht möglich sei. Als Allererstes möchte ich an dieser Stelle sagen, das IQWiG hat Inkonsistenzen in den übersendeten Tabellen gefunden und diese – völlig zu Recht – bemängelt. Nach umfangreicher Prüfung erwiesen sich die personenzeitbezogenen Ereignisraten der unerwünschten Ereignisse in der relevanten Teilpopulation tatsächlich als fehlerhaft. Korrekt hingegen sind sämtliche zur Studienpopulation vorgelegten Daten sowie die vorgelegten Ereignishäufigkeiten der Teilpopulationen. Wir haben im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens diese Inkonsistenzen korrigiert und die überarbeiteten Daten eingereicht. Wir bitten diesen Fehler zu entschuldigen. Damit ist unserer Auffassung nach die Möglichkeit hergestellt, eine Quantifizierung des Schadens von Vandetanib gegenüber Placebo vorzunehmen.

Damit schließt sich die Frage an: Wie hoch ist der Schaden von Vandetanib im Vergleich zu Placebo? Grundsätzlich: Die korrigierten Daten weichen nur geringfügig von den im Dossier eingereichten Daten ab. Die Aussage bleibt natürlich die gleiche: dass Vandetanib einen höheren Schaden hat als Placebo. Das wollen wir an dieser Stelle auch in keiner Form relativieren oder in Abrede stellen. Auch der ausdifferenzierte Risikomanagementplan ist ein Ergebnis dieser Tatsache. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen Diarrhö, Hautausschlag, Übelkeit, Bluthochdruck und Kopfschmerzen sind allerdings durch medizinische Intervention in den meisten Fällen sehr gut beherrschbar und erscheinen in der Relation zur Schwere der Krebserkrankung und den durch die Behandlung gemilderten

Symptomen durchaus akzeptabel. Auch die QTc-Verlängerung ist durch eine entsprechende Beobachtung der Patienten gut kontrollierbar und damit das daraus resultierende Risiko minimierbar.

Aus den Diskussionen mit den Zulassungsbehörden, aber auch aus der Formulierung des Zulassungstextes und auch aus den von uns vorgelegten Daten wird gleichwohl ersichtlich, dass die Entscheidung für oder gegen Vandetanib immer eine stark einzelfallbezogene Abwägung des Arztes und des Patienten sein muss. Die Verordnungszahlen, die ich eben angesprochen habe, lassen vermuten, dass genau diese Abwägung sehr sorgfältig getroffen wird. Wenn man von 400 bis 500 Patienten in Deutschland ausgeht, wird gerade ein Viertel von diesen Patienten tatsächlich mit Vandetanib behandelt.

Auch der Patient spielt eine bedeutende Rolle bei der Therapieentscheidung, weil er derjenige ist, der tatsächlich unter diesen Nebenwirkungen leidet. So zeigt sich in der Studie 58, dass die Patienten in ihrer persönlichen Abwägung in der überwiegenden Mehrheit ein positives Risiko-Nutzen-Verhältnis erfahren, weil rund 90 Prozent aller Patienten über einen sehr langen Zeitraum, also fast 90 Wochen lang, Vandetanib eingenommen haben.

Eine Einstufung des Zusatznutzens auf der Basis der IQWiG-Methode lehnen wir grundsätzlich ab, weil diese losgelöst von der Erkrankungsschwere, der absoluten Häufigkeit, der Dauer, aber auch der Reversibilität von unerwünschten Ereignissen stattfindet. Wenn es in einer solchen Indikation überhaupt eine Einschätzung von Nebenwirkungen geben kann, muss die Kategorisierung wohl im Kontext der Wirksamkeitsaspekte erfolgen und kann nur sein: akzeptabel oder nicht akzeptabel. Als Patient wird man bei einer leichten Erkrankung weniger bereit sein, Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen, als bei einer schweren und diese im Falle einer schweren Erkrankung als akzeptabel wahrnehmen.

Diese Risiko-Nutzen-Entscheidung zu Vandetanib hat die EMA bereits getroffen. Mit der Einschränkung der Indikation auf Patienten mit aggressiver und symptomatischer Erkrankung hat die EMA dieses Nutzen-Risiko-Profil bereits angemessen berücksichtigt. Somit können wir zu diesem Punkt sagen: Eine Nichtquantifizierbarkeit sieht weder die EMA, noch lässt sie sich aus den nunmehr vorliegenden Daten ableiten.

Ich komme zum zweiten Punkt, der Nichtbewertung von patientenrelevanten Endpunkten. Der einzige vom IQWiG bewertete Endpunkt ist die Zeit bis zur Schmerzprogression. Natürlich ist TWP auch für uns ein sehr relevanter Endpunkt, aber er ist nur einer derer, die im Gesamtkontext aus unserer Perspektive zu berücksichtigen sind.

Sämtliche ansonsten erhobenen Wirksamkeitsendpunkte wurden in der IQWiG-Bewertung nicht berücksichtigt. Wir haben umfangreiche Daten eingereicht: zum progressionsfreien Überleben, aber auch zur objektiven Ansprechrate und zur Krankheitskontrollrate. So zeigt Vandetanib in der Zielpopulation einen Vorteil im progressionsfreien Überleben von ungefähr einem Jahr. Es zeigt sich aber auch beispielsweise ein sehr deutlicher Vorteil bei der objektiven Ansprechrate. In dem Moment, wo der Tumor um mindestens 30 Prozent schrumpft, wird die objektive Ansprechrate als gegeben angenommen. In der Vandetanibgruppe lag dieser bei 44,4 Prozent und in der Placebogruppe bei 2 Prozent. Wenn der Patient einen lokalen Tumor hat, dessen Masse sich um 30 Prozent reduziert, ist das für den Patienten sicherlich sehr relevant. Aber auch dieser Endpunkt wurde vom IQWiG als nicht patientenrelevant eingestuft.

Natürlich ist auch der Endpunkt PFS ein ganz bedeutender Endpunkt, gerade im Rahmen dieser Indikation und gerade in der Palliativsituation vor dem Hintergrund des unausweichlichen Fortschreitens dieser Krebserkrankung. In der Studie 58 hatten 124 Patienten einen Progress. Bei dem ganz überwiegenden Teil wurde eine Metastasierung festgestellt. 40 Prozent dieser Patienten hatten neue Le-

bermetastasen, rund 21 Prozent hatten neue Lungenmetastasen. Die klinische Relevanz ist, glaube ich, allen hier bewusst.

Es gibt zwar aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung von Vandetanib keine Validierungsstudien, die eine direkte Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und PFS herstellen, aber es gibt etliche Studien, die darauf hinweisen, dass eine höhere Krankheitslast im Sinne von einem größeren Primärtumor oder vom Vorhandensein von Metastasen mit einem deutlich reduzierten Gesamtüberleben assoziiert ist. Wir können hierzu in der Studie 58 feststellen, dass für die gesamte Studienpopulation die erwartete mediane Überlebenszeit circa sieben Jahre betragen wird und damit deutlich höher ausfällt als auf Basis historischer Kontrolldaten, nach denen eine mediane Überlebenszeit von circa zwei bis drei Jahren für metastasierte Patienten zu erwarten gewesen wäre.

Die FDA und die EMA haben bereits einige neue Medikamente auf Basis von PFS-Verbesserung zugelassen. So ist in der EMA-Guidance auch PFS als akzeptierter Endpunkt vorgesehen, wenn die Verlängerung ausreichend lange ist. Wir meinen, dass die Verlängerung, die Vandetanib gezeigt hat, nämlich von einem Jahr, ausreichend lange ist, um PFS als entscheidungsrelevant in der Bewertung von Vandetanib zu berücksichtigen.

Als dritten und letzten Punkt möchten wir die Einstufung des Endpunktes TWP durch das IQWiG ansprechen. TWP sei laut IQWiG ein nicht schwerwiegendes Symptom. Aus unserer Sicht ist diese Einschätzung wirklich unangemessen, gerade weil wir es beim Schilddrüsenkarzinom mit einer Erkrankung zu tun haben, die einer kontinuierlichen Schmerzverschlechterung unterliegt. Das heißt, der Schmerz schreitet im Verlauf der Erkrankung immer weiter voran und ist für den Patienten mit einer erheblichen Belastung verbunden.

Bei Schilddrüsenkrebspatienten ist der Schmerz nicht transient, sondern es ist ein dauerhafter Schmerz, den die Patienten 24 Stunden am Tag ertragen müssen. Durch Vandetanib wird die Schmerzprogression um circa acht Monate hinausgezögert. Auf Anregung des IQWiG haben wir uns die Punktscores der Schmerzentwicklung noch einmal näher angeschaut und die Ergebnisse im Rahmen der Stellungnahme übermittelt. Bei dieser ausgewerteten Schmerzskala handelt es sich um den jeweils schlimmsten Schmerz, der in den letzten 24 Stunden von den Patienten wahrgenommen wurde. Die Punktscores von Patienten mit einem Event lagen bei 0 bis 6 auf einer Skala von 0 bis 10, wobei 10 einen unerträglichen Schmerz bzw. den schwersten vorstellbaren Schmerz bedeutet. Wir sind hier bei 6, bei einer Erkrankung, bei der der Schmerz nicht transient ist.

Um ein besseres Verständnis dafür zu bekommen, was ein Score von 6 bedeutet, haben wir uns eine Studie angeschaut, die im April dieses Jahres veröffentlicht wurde und bei der 70.000 Patienten in deutschen Krankenhäusern einen Tag nach einer OP befragt wurden, welchen Schmerz sie auf genau dieser Skala wahrnehmen. Da ist beispielsweise Schultergelenkersatz mit einem Punktscore von 6.09, eine Hämorrhoidenoperation mit einem Punktscore von 5.91, die Entfernung der Milz mit einem Punktscore mit 5.56 und eine Unterschenkelamputation mit einem Punktscore von 5.13 aufgeführt. Alle diese Ergebnisse liegen in einem vergleichbaren Bereich, wie in der Studie 58 gemessen. Ich will noch einmal betonen: Diese Befragung fand am ersten postoperativen Tag statt. Das ist der Tag, an dem erfahrungsgemäß sehr starke postoperative Schmerzen auftreten.

Bei der IQWiG-Entscheidung und der Einstufung zum Schmerz wird lediglich zwischen 0 und 1, schwerwiegend und nicht schwerwiegend, unterschieden. Diese Einstufung wird der vorliegenden Problematik, mit der wir es hier zu tun haben, in keiner Weise gerecht. Mit der Einstufung von TWP als nicht schwerwiegendes Symptom wird dieses mit Symptomen wie beispielsweise leichten transienten Kopfschmerzen gleichgesetzt. Ohne diese Symptome als nicht beeinträchtigend abwerten zu

wollen, zeigt sich doch ganz klar, dass diese Einstufung die tatsächliche Beeinträchtigung der Patienten nicht wirklich vergleichbar abbildet.

Aus unserer Sicht ist es also notwendig, dem Endpunkt TWP eine andere Bedeutung beizumessen, als das IQWiG das getan hat. Wir möchten an dieser Stelle auch an den G-BA appellieren, dies in seiner Beschlussfassung zu bedenken und im Hinblick auf die Bewertung von Vandetanib zu berücksichtigen.

Im Ergebnis – damit komme ich zum Schluss – hoffe ich, dass deutlich geworden ist, dass auf Basis der nun mit der Stellungnahme vorgelegten Daten zum Nebenwirkungsprofil eine Quantifizierung des Schadens möglich ist, dass der Endpunkt PFS in der Bewertung aufgrund seiner großen klinischen und Patientenrelevanz berücksichtigt werden sollte. Zuletzt sind wir der Überzeugung, dass die insgesamt vorgelegten Daten die Einstufung des Endpunktes TWP als schwerwiegendes Symptom rechtfertigen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Büchner, für diese Zusammenfassung Ihrer Argumentation und für den Hinweis auf die noch nachgereichten Unterlagen. – Ich frage jetzt: Gibt es Fragen zu dem, was Frau Dr. Büchner hier vorgetragen hat? – Bitte schön, Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Wir haben eine Verständnisfrage. Sie sagen immer: TWP. Wir wissen nicht genau, was Sie meinen.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es wurde hier verwendet als Time to Worsening of Pain, Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen. Es ist keine sehr allgemeine Abkürzung, kommt aber im Dossier immer wieder vor.

(Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Entschuldigung!)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Bitte schön.

**Herr Dr. Mayer:** Ich hätte eine Anmerkung zu dieser EMA-Guideline. Im Haupttext steht natürlich, dass PFS ein zum Overall Survival vice versa verwendbarer Parameter ist, mit Einschränkungen im Appendix dazu. Aber eines steht natürlich auch drin: dass gerade Ihr Studiendesign mit einseitigem Crossover vermieden werden sollte, wann immer möglich, und dadurch die Auswertbarkeit aller sekundären Zielparameter sehr fraglich ist. Die Guideline gibt letztendlich schon einen Hinweis darauf, dass ein solches Design, wie Sie es gewählt haben, extrem anfällig für Unauswertbarkeit der sekundären und damit auch der Nebenwirkungsparameter ist.

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

**Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca):** Es ist richtig, dass das in der aktuellen Version tatsächlich drinsteht. Ich denke, das steht auch aus einem guten Grund drin. Zu dem Zeitpunkt, als die Studie durchgeführt wurde, war eine andere Guideline gültig. Auf der Basis dieser Guideline wurde mit der EMA gemeinsam über dieses Studiendesign entschieden. Insgesamt muss man sagen, dass die methodische Limitation eines solchen Crossover etwas ist, was im Kontext klinischer onkologischer Studien ohnehin immer ein Problem darstellt, insbesondere für Tumorerkrankungen, die ein relativ langes medianes Überleben haben. Denn die subsequenten Nachfolgetherapien, seien sie im Placeboarm oder im Aktivarm erfolgreich, werden einen Einfluss auf die Mortalität haben und natürlich auch darauf,

was unerwünschte Ereignisse nach Beendigung der tatsächlichen randomisierten Behandlungsphase angeht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Frage, weil Sie das Gesamtüberleben kurz angesprochen haben, Frau Büchner. Sie haben gesagt, Sie schätzen das im Moment auf ungefähr sieben Jahre. Wir haben eben die Problematik angesprochen, dass wir aufgrund des Crossover zum Verumarm keinen wirklichen Vergleich mehr haben, sondern alle Patienten bei Progress in den Verumarm wechseln. Wenn man eine Auswertung macht, unterschätzt das den Effekt des Verumarms, weil im Placebo- bzw. Vergleichsarm alle Patienten in den Verumarm wechseln. Wir haben jetzt die Daten einer Interimanalyse vorliegen. Soweit ich das verstanden habe, läuft die Zulassungsstudie noch bis 2016, also noch sehr lange. Sie haben gesagt, Sie schätzen das auf sieben Jahre. Das ist eine Schätzung im Modell. Vielleicht können Sie darauf Bezug nehmen, worauf das Ihrer Meinung nach beruht und ob Sie je damit rechnen – wir haben im Moment keinen Unterschied im Overall Survival; das als Hintergrund –, darüber eine Aussage machen zu können. Denn was Sie zum jetzigen Zeitpunkt postulieren, wäre ein erheblicher Unterschied.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Es antwortet Frau Dr. Zaun von AstraZeneca.

**Frau Dr. Zaun (AstraZeneca):** Vielen Dank für die Frage. Es ist richtig, dass wir in dieser Studie aufgrund des hohen Crossover wahrscheinlich keinen Overall-Survival-Vorteil für den Vandetanibarm zeigen können. Die Entscheidung damals, diesen Crossover zu erlauben, geschah aus ethischen Gründen. Denn es gab kein anderes Medikament in dieser Indikation, und es gibt nach wie vor kein zugelassenes. Das war mit dem Studien-Steering-Komitee abgestimmt. Wir wissen, dass in dem Placeboarm 63,3 Prozent der Patienten nach Beendigung der randomisierten, der verblindeten Behandlungsphase Vandetanib in der offenen Behandlungsphase bekommen haben. Insofern gehen wir davon aus, dass wir den Overall-Survival-Vorteil sehr wahrscheinlich nicht zeigen können. Als die Studie erstmals ausgewertet wurde, hatten wir eine Nachbeobachtungszeit von 103 Wochen. Der Cut für den primären Endpunkt PFS ist 2009 gemacht worden. Zu diesem Zeitpunkt waren erst ungefähr 16 Prozent der Patienten der Studie verstorben. Wir warten immer noch auf das Ereignis, dass 50 Prozent der Patienten verstorben sind. Das ist natürlich etwas, was man vorher nicht planen kann. Der Zeitpunkt kommt, wenn er kommt. Wir rechnen im Moment damit, dass das Ereignis der 50 Prozent wahrscheinlich im Mai 2014 eintritt. Das heißt, dass dann die Studie für das Overall-Survival-Update geschlossen werden kann und dann der finale Readout der Studie stattfinden kann.

Die Studie hat im November 2006 begonnen zu rekrutieren. Im Oktober 2007 wurde die Studie geschlossen. Wir haben jetzt die medianen Überlebensereignisse noch nicht erreicht. Wir kalkulieren, dass die Überlebensdauer in unserer Studie offensichtlich länger ist, als wir das aus historischen Daten erwartet hätten. Das heißt nicht, dass wir hier sitzen und behaupteten würden, dass wir mit unserer Studie einen Overall-Survival-Vorteil zeigen können. Aber sicherlich lässt sich ablesen, dass die Patienten in unserer Studie, die entweder sofort oder nach Progress mit Vandetanib behandelt wurden, länger leben als historische Kohorten mit metastasierter Erkrankung. Das ist das, was man zusammenfassend sagen kann. Das passt zu dem, was man auch bei anderen Krebserkrankungen sehr gut beobachten kann: Je mehr neue Therapien es gibt, desto mehr wird man über den zeitlichen Verlauf das Überleben von Patienten verbessern können, auch wenn es einzelne Studien nicht zeigen. Es ist häufig so, dass auch Phase-III-Studien keinen Overall-Survival-Vorteil gezeigt haben. Trotzdem wissen wir mittlerweile, dass zum Beispiel Patientinnen mit Brustkrebs heutzutage viel länger leben, als das vor 10 oder 20 Jahren der Fall war.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das Ihre Frage, Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Ja. Dass man eigentlich nicht damit rechnen kann, dass es noch bessere Daten gibt. Sie haben erläutert, warum.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich möchte zu zwei Punkten Stellung nehmen, die Sie ausgeführt haben, zum einen zu den neuen Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen, die Sie vorgelegt haben. Sie haben nicht nur die korrigierte Auswertung der Inzidenzraten vorgelegt, sondern zusätzlich auch eine Time-to-Event-Analyse für die unerwünschten Ereignisse. Vielen Dank dafür! Dazu hätte ich eine Nachfrage. In der Tabelle auf Seite 50 Ihrer Stellungnahme beschreiben Sie den Effekt für QT-Verlängerungen. Sind das QT-Verlängerungen der Grade 3 und 4, so wie Sie es ursprünglich in Ihrem Dossier ausgewertet hatten? Das geht hieraus nicht hervor.

Bei meinem zweiten Punkt geht es um die Schmerzprogression. Es war natürlich auch uns klar, dass in dieser Patientenpopulation eine Schmerzprogression potentiell ein schwerwiegendes Ereignis ist. Wir hatten nur leider überhaupt keine Daten im Dossier, um das einzuschätzen. Die Baseline-Daten für den Schmerz, die uns mit dem Dossier vorlagen, haben gezeigt, dass weniger als 15 Prozent der Patienten an Baseline überhaupt Opiate erhalten haben und dass die Baseline-Ausprägung des Schmerzes zwischen 2 und 3 auf dieser Skala lag. Das wird gemeinhin noch als leichter Schmerz bezeichnet. Wir hatten keinerlei Daten zum Schweregrad des Schmerzes zum Beispiel der Patienten, bei denen ein Schmerzprogress vorlag.

Diese Daten haben Sie jetzt nachgereicht. Sie zeigen, dass die Patienten, bei denen dieses Ereignis eingetreten ist, auf dieser Skala in der Tat relevant fortgeschritten sind. Dies gibt eine bessere Informationsbasis dafür, diesen Schmerz tatsächlich einzustufen. Dieser Mangel an Informationen war der Grund, warum wir das zunächst einmal als nicht schwerwiegendes Ereignis eingestuft haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Es antwortet Frau Büchner von AstraZeneca.

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Herr Andersohn prüft gerade zu der QT-Verlängerung. Es freut uns natürlich, wenn Sie sagen, dass Sie den Schmerz auf Basis der in der Stellungnahme noch zusätzlich eingereichten Daten besser bewerten können und möglicherweise nicht mehr als nicht schwerwiegend einstufen.

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

**Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca):** Ich hake ganz kurz ein. Die QTc-bezogenen Ereignisse, die hier als Hazard Ratios dargestellt sind, sind tatsächlich alle QTc-bezogene AEs, so wie sie im Studienbericht zusammengefasst worden sind. Das ist aus dem Grunde gemacht worden, weil die Analyse nur der schweren Ereignisse aufgrund der geringen Fallzahlen zu nicht wirklich aussagekräftigen Ergebnissen führen würde. Wir haben gedacht, dass praktisch die Berücksichtigung von relevanten EKG-Veränderungen, die sicherlich drinstecken, vor dem Hintergrund der Bedrohlichkeit potentieller QTc-Verlängerung durchaus für den Patienten ein relevanter Endpunkt ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ist das ausreichend, Frau Wieseler?

**Frau Dr. Wieseler:** Ja, danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Dann Frau Eckardt, bitte.

**Frau Eckardt:** Sie hatten ausgeführt, dass das PFS bei einem Großteil der Patienten auf eine neu aufgetretene Metastasierung zurückzuführen ist. Haben Sie genauere Angaben, wie viele Patienten das sind, ob das zwischen den Gruppen unterschiedlich ist?

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

**Frau Dr. Zaun (AstraZeneca):** Wir haben dazu sehr konkrete Angaben. In beiden Gruppen waren zu ungefähr 88 Prozent, glaube ich, die Ereignisse neue Metastasen. 40 Prozent hatten Lebermetastasen. An zweiter Stelle standen neue Lymphknotenmetastasen, an dritter Stelle mit 21 Prozent neue Lungenmetastasen und an vierter Stelle neue Knochenmetastasen. – Beantwortet das Ihre Frage?

(Frau Eckardt: Ja!)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Es scheint hinreichend zu sein. – Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielleicht dazu eine Nachfrage. Sie sagten „in beiden Gruppen“. Wie verhält sich das im Gruppenunterschied?

**Frau Dr. Zaun (AstraZeneca):** Es war quasi gleich. Ich rede jetzt über die gesamte Studienpopulation. Im Vandetanibarm hatten in der gesamten Studienpopulation 73 Patienten, also 32 Prozent, neue Metastasen. Im Placeboarm hatten in der gesamten Studienpopulation 36 Patienten, also 36 Prozent, neue Metastasen. Das heißt, der lokale Progress war eher das seltenere Ereignis, und die neuen Metastasen waren eher das typische Progressereignis.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Sie sind noch weiter im Unklaren, Frau Wieseler? – Eine Nachfrage.

**Frau Dr. Wieseler:** Das heißt, das Auftreten neuer Metastasen war zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich?

**Frau Dr. Zaun (AstraZeneca):** Genau. Das Auftreten neuer Metastasen war nicht unterschiedlich zwischen den Patienten, die mit Vandetanib behandelt wurden, und den Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Sie beziehen sich auf die Zielpopulation gegenüber der Gesamtpopulation. Auch da war das Auftreten neuer Metastasen versus lokalem Tumorprogress meines Wissens nicht unterschiedlich. Aber da müssen wir, glaube ich, noch einmal in den Daten prüfen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler, eine weitere Nachfrage.

**Frau Dr. Wieseler:** Mir geht es primär gar nicht um die Differenzierung zwischen Studienpopulation und Zulassungspopulation, sondern um die Frage, ob Sie im Auftreten neuer Metastasen einen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen sehen. Da habe ich Sie so verstanden, dass Sie da keinen Unterschied sehen. Da stellt sich für mich die Frage, wie sich dieser Unterschied in dem progressfreien Überleben abbildet. Das würde heißen, dass das Auftreten der Metastasen zwischen den Gruppen zeitlich unterschiedlich ist, aber dazu haben Sie keine Daten. Der Anteil der Patienten mit neuen Metastasen ist also nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen. – Alles klar, danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Ich habe eine Frage zur Lebensqualität. Sie hatten in der Studie erstaunlicherweise den FACT-Fragebogen eingesetzt. Das Crossover macht es natürlich schwierig, eine Auswertung zu

machen. Sie schreiben im Modul, dass es keine Evidenz dafür gibt, dass die Lebensqualität durch Vandetanib nachteilig beeinflusst wurde. Können Sie vielleicht Hinweise darlegen, dass sie positiv beeinflusst wurde?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Zaun, bitte.

**Frau Dr. Zaun (AstraZeneca):** Die Lebensqualität ist für diese Patienten natürlich eine sehr relevante Frage. Da gebe ich Ihnen völlig recht. Wir hatten bei den Lebensqualitätsfragebogen zu jedem Zeitpunkt einen nicht ganz geringen Anteil an Missings; also nicht alle Patienten haben konsistent über den gesamten Verlauf, zum Teil über zwei Jahre, ihre Lebensqualitätsfragebogen ausgefüllt. Aber von dem, was wir sehen können, können wir sagen, dass die Lebensqualität offensichtlich weder negativ noch im besonderen Maße positiv beeinflusst wird. Es war nicht so, dass man bei den Vandetanib-Patienten zum Beispiel eine Verbesserung der Lebensqualität unter der Therapie an den Auswertungen hätte ablesen können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich frage jetzt einmal ganz dumm: Wird Schmerz nicht unter Lebensqualität subsumiert, weil er separat erhoben wird? Das wäre für mich doch eine relevante Größe. Wir haben eben gehört, dass es offensichtlich signifikante Veränderungen zum Wohle der Patienten gibt.

**Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca):** Ich antworte darauf. – Das ist der Tatsache geschuldet, dass die Lebensqualität sehr multidimensional ist. Der Faktor Schmerz ist sicherlich ein wesentlicher Punkt, der aber vor dem Hintergrund der fehlenden substanziellen Datenraten im Hintergrundrauschen der Daten leicht untergehen kann. Das heißt, dass nicht zwangsläufig der Vorteil in dem sehr spezifisch gemessenen Endpunkt TWP sich auch in der Quality of Life niederschlagen muss.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Rückfrage zu den Lebensqualitätsdaten, weil ich ein bisschen irritiert bin. Wir sehen wie die Patientenvertretung, dass gerade in diesem Patientenkollektiv, in dem die Menschen während ihrer Krankheit versterben werden, die Lebensqualität sehr relevant ist. Die Frage wäre entscheidend, ob die Verlängerung der Zeit zur Schmerzprogression, die wir an sich auch als potenziell patientenrelevant betrachten würden, sich in der Lebensqualität niederschlägt. Bisher war ich der Meinung, dass aufgrund der schwierigen Vorher/Nachher-Vergleiche, fehlender Daten und vor allem des schlechten Rücklaufs, der vielen Missings, man eigentlich gar keine Aussage machen könnte. Dazu war ich der Meinung, dass der Rücklauf zwischen den Behandlungsebenen nicht balanciert war. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

Jetzt bin ich etwas irritiert, weil es in den spekulativen Bereich geht. Man sagt, man sieht nichts, und dann wird vielleicht etwas daraus abgeleitet. Aber eigentlich reichen die Daten, so wie ich das verstanden habe, gar nicht dazu aus, überhaupt etwas zu sagen. Vielleicht können Sie sich dazu noch einmal äußern. Sonst kommt man in schwieriges Fahrwasser.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten? – Frau Zaun.

**Frau Dr. Zaun (AstraZeneca):** Vielen Dank. – Sie haben völlig recht. Sie haben das auch sehr gut beschrieben. Es war so, dass wir in der Studie die Lebensqualitätsdaten nicht ausreichend konsistent und ausreichend gut erhoben haben, dass man daraus tatsächlich eine Aussage im Hinblick auf die Lebensqualität ableiten kann. Der Endpunkt wurde quasi nur explorativ erhoben und wurde nicht statistisch ausgewertet. Das einzige, was man sicherlich interpretieren kann, ist, dass sich kein deutli-

ches Signal für eine Verschlechterung oder Verbesserung ergeben hat. Es ist sicherlich so, dass die Qualität der Daten nicht erlaubt, irgendwelche tatsächlichen Rückschlüsse auf die Lebensqualität zu ziehen. Das geben die Lebensqualitätsdaten der Studie nicht her.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Eckardt.

**Frau Eckardt:** Auch ich habe eine Frage im Zusammenhang mit der Lebensqualität. Wann ist der Endpunkt erhoben worden? Wurde das nur zu Anfang und dann zum Ende der Therapie erhoben? Der Zeitfaktor spielt natürlich eine Rolle. Wenn die Lebensqualität nur am Ende erhoben wird, wenn der Progress aufgetreten ist, und bei beiden zum Zeitpunkt des Progresses die Lebensqualität erhoben worden ist, ist das ein anderer Aspekt, als wenn ich acht Monate länger die konstante Lebensqualität erhoben habe, während sie sich im Behandlungsarm vielleicht schon früher verschlechtert, verändert oder nicht verändert hat. Wie war der Zeitpunkt, an dem die Lebensqualität für die Analysen erhoben worden ist? War das zum ursprünglichen Behandlungsbeginn oder Behandlungsende? Wie wurde das gehandhabt mit dem Switch der Therapie?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Zaun wieder.

**Frau Dr. Zaun (AstraZeneca):** Die Lebensqualitätsdaten genauso wie der Pain Score wurden in der Studie wöchentlich erhoben. Das ist sicherlich genau ein Teil des Problems, das wir mit den vielen Missing Values haben. Es ist eine Erfahrungssache mit der Erhebung solcher Daten: Wenn man das wöchentlich macht, muss man extrem hinterher sein. Es ist leider so, dass wir viele Missing Values haben. Entsprechend kann man nur sagen, man kann das leider nicht auswerten. Man kann leider nicht weitergehende Aussagen treffen. Es ist für uns ein Learning in der Durchführung unserer Studien. Das kann man jetzt nur so stehen lassen. Grundsätzlich war das Ziel, die Lebensqualität wöchentlich zu erheben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich möchte das große Bild wiederherstellen. Ich habe ein bisschen Sorge, dass wir uns in Details verlieren, was in mehreren Punkten zum Ausdruck kommt.

Ich wiederhole, was wir im letzten Jahr mit Herrn Fassnacht gesagt haben: Das hier ist vom Charakter her ein Durchbruchsmittel. Ich glaube, es war völlig richtig, dass der G-BA als Vergleichstherapie Best Supportive Care angesetzt hat und keine Chemo- und keine andere Therapie. Die gab es zu diesem Zeitpunkt nicht. Jetzt sehen wir hier ein Präparat, das bei fast der Hälfte Remissionen macht. Das ist auch für das ungewöhnlich, was Sie bisher an onkologischen Präparaten gesehen haben, in dieser Liga vielleicht noch bei Crizotinib. Aber es gibt wenige Präparate, die diese hohen Remissionsraten haben.

Wir hatten uns im letzten Jahr unglücklich über das Dossier von AstraZeneca geäußert, weil damals die gesamte Gruppe der Patienten eingebracht worden war, auch die, von denen wir dachten, dass sie nicht behandelt werden sollten. Gerade bei einem neuen Präparat hielten wir es für falsch, das zu tun, und fanden auch die Studie dazu nicht optimal. Wir haben uns dafür eingesetzt, dass das wieder vorgelegt werden durfte. Ich bin ganz glücklich, dass Ihre Zahlen ausweisen, dass nur 120 bis 150 Patienten behandelt werden. Das heißt, die Ärzte machen das, was in den Leitlinien steht. Sie behandeln wirklich nur die Patienten mit aggressivem und symptomatisch progredientem Schilddrüsenkarzinom und nicht jeden, der diese Krankheit hat.

Was die Endpunkte angeht: Ich glaube, dass das ein typisches Beispiel ist, wo Overall Survival nicht funktioniert. Wenn fast zwei Drittel der Patienten ein Crossover machen und aus ethischen Gründen das für richtig gehalten wurde, dann kann man Überlebenszeit am Ende kaum noch auswerten. Was man hinterher noch auswerten kann, ist, ob man früher oder später behandeln sollte. Im Grunde werden nur noch die zwei Drittel der Patienten miteinander verglichen, die Vandetanib einige Monate oder ein Jahr später bekommen haben, gegen die, die es früher bekommen. Wenn man sich die Kurven genau ansieht, dann hat man den Eindruck, dass am Anfang in dem Placeboarm ein Minus für die Placebopatients herauskommt. Da sterben ein paar im ersten Jahr, im Verumarm, im Therapiearm, nicht. Das kann man statistisch auszuwerten versuchen. Aber letztlich geht das nicht. Ich würde heute in der Ethikkommission eine Studie nicht durchwinken, in der kein Crossover erlaubt ist. Ich glaube, man darf einen Patienten nicht zum Versuchskaninchen verurteilen. Es würde bedeuten, dass er fünf Jahre oder vier Jahre lebt und das Verumpräparat nicht bekommen kann, weil er für die Studie mit Blut unterschrieben hat. Das geht nicht.

Wir müssen einen Weg finden, wie man den Wert des Medikaments bewerten kann, ohne dass Overall Survival herauskommt. Ich muss etwas Positives zu Frau Wieseler sagen. Ich finde es gut, dass Sie sich bemüht haben, einen Parameter herauszufinden, der die Belastung der Patienten reflektiert. Da haben Sie Time to Worsening of Pain, das angeboten war, intensiv beurteilt. Es bleibt trotzdem: Das sind nur 15 Prozent der Patienten. Das ist ein einzelnes Kriterium. Im Grunde ist es wie eine Art Surrogatparameter für die gesamte Gruppe der Patienten. Die anderen haben Lymphknotenmetastasen, Lebermetastasen, Lungenmetastasen, wer weiß was für Probleme. Das Krankheitsbild ist ganz bunt, was die Metastasierung angeht. Man nimmt diese 15 Prozent. Wenn 85 Prozent das Symptom gar nicht haben, kann im Lebensqualitätsfragebogen nicht herauskommen, wie Sie gesagt haben, dass Schmerzen positiv beeinflusst worden sind. Ich finde es gut, dass man sich bemüht, die Symptomatik zu erfassen. Aber diesem Krankheitsbild wird das nur sehr locker gerecht.

Sie haben bei progressionsfreiem Überleben ein Hazard Ratio von unter 0,5. Das würde man nach Kriterien für Overall Survival erheblich als Zusatznutzen bewerten. Das ist ein Durchbruchsmittel. Das kommt hier heraus. Ich glaube, dass man hier progressionsfreies Überleben nehmen muss und dass man alles andere unterordnen kann. Time to Worsening of Pain ist ein Parameter, aber er reicht nicht, um alles abzubilden. Ich glaube, dass das Studiendesign in dieser Art richtig war.

Das Kriterium Lebensqualität ist unglücklich gewählt. Ich finde die Studie nicht gut dafür. In der Publikation von Wells taucht sie gar nicht auf. Da waren die Lebensqualitätsdaten offensichtlich so schlecht, dass sie gar nicht erwähnt worden sind. Wenn ich richtig gezählt habe, ist in Ihrem Dossier – es tut mir leid – nach einem Jahr nur noch weniger als die Hälfte der Fragebogen beantwortet worden. Das ist nicht gut. Das hätte man besser machen müssen. Aber ich glaube, man kann das weder als Pro noch als Kontra nehmen. Diese Daten sind nicht auswertbar. So etwas ist nicht zuverlässig. Ich glaube auch, dass FACT-G für ein solch heterogenes Patientenkollektiv nicht gut ist. Da hätte man einen symptombezogenen Fragebogen nehmen müssen.

Das Letzte ist die Diskussion um die 65 Jahre. Sie haben wieder eine Heterogenität festgestellt. Unsere Statistiker sagen: Die Gruppe der über 65-Jährigen im Placeboarm umfasste noch 12 Patienten. Da jetzt eine Nutzenbewertung zu machen, die besagen soll, es gebe einen unterschiedlichen Nutzen für junge und alte Patienten, kommt uns methodisch dünn vor. Sie wissen, dass wir das medizinisch völlig ablehnen. Wir versuchen den Ärzten inzwischen beizubringen, dass sie sich nach dem Status der Patienten richten sollen, ob sie alt oder jung sind, aber nicht, ob sie das 65. Lebensjahr erreicht haben. Wenn wir das als Zulassungsbedingung hätten, dann hätten wir ein Präparat, das für über 65-Jährige nicht zugelassen wird, aber für unter 65-Jährige schon. Dann würden wir wahrscheinlich bald einen Prozess wegen Altersdiskriminierung bekommen.

Hier geht es um Nutzenbewertung. Ich glaube, dass die Daten zu dünn sind, um eine Altersbegrenzung einzuführen. Für das sehr kleine Kollektiv der über 65-Jährigen – das mittlere Alter bei dieser Patientengruppe ist 50 – kann man keine eigene Bewertung stattfinden lassen. Meine Bitte ist, nicht zu sehr auf Subgruppen zu gehen, sondern das große Bild zu beachten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Herrn Wörmann wollte ich entgegen: PFS sehe ich schon als wichtig, aber nur dann, wenn man wirklich symptomorientiert patientenrelevante Begleitumstände herausfinden kann. PFS kann man in der wissenschaftlichen Welt nicht unbedingt allein akzeptieren. Es wird überall darauf hingewiesen, dass man, wenn es irgend geht, symptomorientiert patientenrelevante Begleithinweise generieren muss. Das ist aufgrund des Designs hier schwierig gewesen. Aber irgendeinen Anhaltspunkt außer PFS muss man schon noch haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann sofort dazu.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich bin völlig Ihrer Meinung. Ich glaube, es allein kann nicht reichen. Deswegen finde ich es gut, dass man versucht hat, über Schmerzen an das Thema heranzugehen und zumindest irgendwo zu zeigen, dass es einen Unterschied macht. Vielleicht ist es das Einzige, wo es fassbar war, und da kommt es positiv heraus. Insofern bestätigt das die Richtung, in die es geht.

Unserer Argumentation im letzten Jahr war eine andere. Die Selektion bei dieser Gruppe von Patienten findet vorher statt. Man nimmt nicht alle, die ein hohes Calcium und einen hohen Calcitoninwert haben, sondern man nimmt die, die eine symptomatisch progredient aggressive Krankheit haben, das heißt, man selektioniert vorher die Patienten, die wirklich krank sind. Insofern glaube ich, dass beim medullären Schilddrüsenkarzinom eine besondere Lage gegeben ist.

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

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe noch zwei Anmerkungen zum Schmerz. Sie hatten während der ganzen Studienzeit palliative Bestrahlungstherapie erlaubt und haben gerade erwähnt, dass Sie an vierter Stelle Knochenmetastasen hatten. Ich habe auch in einer Ihrer Publikationen, glaube ich, gefunden, dass es nach der Literatur bis zu 43 oder 45 Prozent Knochenmetastasen bei MTC gibt. Das hat im gewissen Sinn auch Auswirkungen auf Schmerzen im weitesten Sinne. Auch Knochenmetastasen machen nicht wenig Schmerzen. Haben Sie irgendwelche Daten über den Anteil an begleitender Strahlentherapie palliativer Natur im Rahmen der Studie, was die einzelnen Arme angeht? Wie häufig wurde Strahlentherapie benötigt? Denn auch das wäre für die Schmerzbeurteilung ein relevanter Aspekt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Zaun wieder.

**Frau Dr. Zaun (AstraZeneca):** Ja, gern. – Allerdings habe ich die Daten zur Schmerzstrahlentherapie im Moment nicht präsent; das gebe ich ehrlich zu. Herr Andersohn sieht gerade nach, ob er sie findet.

Ich möchte aber gern zu der Schmerzproblematik ergänzen: Fast alle Patienten in der Studie haben zu verschiedenen Zeitpunkten Schmerzmittel eingenommen. Die Patienten, die tatsächlich einen so relevanten Schmerz hatten, dass sie Morphine in einer Dosis über 10 mg pro Tag eingenommen haben, waren nur eine kleinere Gruppe innerhalb der gesamten Patienten. Als häufige Medikation ha-

ben 30 Prozent Paracetamol, 25 Prozent Ibuprofen eingenommen. Es ist durchaus so, dass diese Patienten Schmerzen haben, sicherlich auch zur Krankheit gehörend, als Alltagsphänomen, ohne dass die in die Gruppe der Patienten mit schwerem Schmerz, die entsprechend Morphine bekommen haben, hineingefallen sind.

**Herr Dr. Mayer:** Begleitende Schmerztherapie ist in dieser Studie nicht dezidiert erhoben worden. Es gibt Patienten mit chronischen Schmerzen, für die ein Äquivalent von 10 mg Morphin nicht der Top von allem sind. Die brauchen über Jahre weit höhere Dosen. Somit muss man sich schon die Frage stellen: Ist die begleitende Schmerztherapie im Rahmen dieser Studie wirklich ausgereift gewesen? Wie war die Hinführung, wenn zu Progresszeiten ein Schmerz von 5 oder 6 auftaucht, sprich: Welche Schmerzen hat der Patient kurz vor dem Progress gehabt? Hätte man da die Schmerztherapie hin-führend optimieren können, dass es gar nicht zu einem sprunghaften Schmerzanstieg kommt? Da wären sicherlich Vordaten oder begleitende Schmerzdaten relevant, die bis zur Progression klar machen: Wie wurde der Patient individuell mit Schmerzmitteln behandelt?, und: Ausreichend?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Zaun.

**Frau Dr. Zaun (AstraZeneca):** Ich kommentiere das gern kurz. Das ist sicherlich eine Problematik der Studie. Nun muss man sagen, der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Es war ursprünglich nicht als eine Schmerzstudie im klassischen Sinne angelegt, die in erster Linie darauf abgezielt hat, die Symptomatik Schmerz bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom zu untersuchen. Ich denke, man wird es immer wieder haben, dass man im Verlauf der Durchführung einer Studie auf Fragestellungen stößt, die man mit dieser Studie nicht vollumfänglich beantworten kann.

**Herr Dr. Mayer:** Eine letzte Frage zur Verblindungs- oder Entblindungsproblematik, wenn ich noch darf. – Ich habe in der Originalpublikation zu der Studie 58 gelesen, dass 51 Patienten open label Vandetanib erhalten haben, bevor der Progress zentral festgestellt worden ist, finde im Dossier aber nicht, dass diese Patienten aus der Population herausgenommen worden sind. Ich lese im Dossier 4 Amendment 6, dass eine Anpassung des Studienplans stattgefunden hat, dass Prüfärzte die Möglichkeit hatten, Patienten, welche auf verblindeter randomisierter Therapie waren, zu entblinden, unabhängig vom Progress. Das fand ich jetzt auch erstaunlich. Das Amendment 6 war zwar erst 2010, aber es heißt letztendlich doch, dass man freigegeben hat, die verbleibenden Verblindeten zu jeder Zeit ohne Progress zu entblinden. War das eine ethische Anmerkung von irgendjemandem?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Zaun, bitte.

**Frau Dr. Zaun (AstraZeneca):** Danke. – Es war in der Tat so. Die Studie hatte ihren primären Endpunkt schon 2009. Es war eine Entscheidung des Steering Committee der Studie, weil es keine weitere Therapie gab, dass es ethisch nicht vertretbar wäre, wenn man nicht allen Patienten ermöglichen würde, diese Therapie zu bekommen. Ob das im Rahmen der Studiendurchführung klug war oder nicht, darüber kann man sich sicherlich streiten. Aber aus ethischen Gründen wurde es als angemessen angesehen, die Studie zu diesem Zeitpunkt für alle Patienten in diesem Sinne aufzumachen: Alle Patienten konnten, wenn sie wollten, Vandetanib erhalten.

**Herr Dr. Mayer:** Waren das die 51, die in dieser Publikation erwähnt werden? Denn die Publikation war, glaube ich, 2011. Oder waren das wieder andere Patienten?

**Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca):** Der erste Punkt, den Sie angesprochen haben, ergibt sich aus der Tatsache, dass die Progression anhand der RECIST-Kriterien auf Basis eines zentralen Prozesses festgestellt wurde. Nun ist es aber so, dass es natürlich auch die lokalen Untersuchungen gibt. Das heißt, wenn lokal die Einschätzung vorlag, dass, basierend auf den dort erhobenen radiologischen Befunden, ein Progress vorlag, konnte der Patient natürlich entblindet werden, dann wurde die randomisierte Behandlung beendet. Im Fall von Placebo hat er die Möglichkeit bekommen, open label Vandetanib zu erhalten.

Dennoch ist es so, dass in der Primäranalyse die Progressionen nach der zentralen Auswertung berücksichtigt wurden. Es kam in einzelnen Fällen dazu, dass der lokal festgestellte Progress zentral nicht verifiziert werden konnte, sondern erst später. Dennoch hat man praktisch konservativ diese zweiten Erhebungen zur Grundlage der Analyse gemacht. Das ist deswegen konservativ, weil bei der Auswertung von PFS einige Patienten im Placeboarm tatsächlich schon Vandetanib erhalten haben.

Es gibt eine Sensitivitätsanalyse dazu, die praktisch die Zeit genau nach dieser Entblindung ausschließt. Die führt logischerweise dazu, dass der Effekt, den man bezogen auf PFS unter Vandetanib sieht, nochmals stärker ausgeprägt ist. Er ist nicht 0.7, sondern 0.27 oder so etwas in dieser Richtung.

**Herr Dr. Mayer:** War das grundsätzlich erlaubt, war das praktisch ein lokales Setting? Denn die RECIST-Kriterien sind sehr diffizil und sehr spezifisch. Es wird ja zentral gemacht, damit die Messprozeduren wirklich verblindet durchgeführt werden. Ist es valide, wenn letztendlich das lokale Studienzentrum das auch machen kann?

**Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca):** Das Problem ist, dass man im operativen Studiengeschehen mit diesem Problem leben musste, weil es automatisch immer zu einem Zeitversatz zwischen dem lokal festgestellten Progress und dem Zeitpunkt kam, bei dem das Review Committee die erhobenen Befunde zentral überprüft und eingeschätzt hat. Die Zeit, zu warten, bis das vorlag, erschien nicht akzeptabel, also den Patienten so lange im Unklaren zu lassen, ob er entblindet werden kann und ob das ein Progress im Sinne der Studienkriterien ist oder nicht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann direkt dazu.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das ist durchaus üblich. Hier hätte man es sich anders vorstellen können, weil der Zeitverlauf der Erkrankung relativ ist. Wenn jemand zum Beispiel ein nicht kleinzelliges Lungenkarzinom hat, er in vier Wochen keine Luft mehr bekommt, können Sie nicht warten, dass der bezahlte Radiologe im Zentrum – vielleicht ist er auch gerade im Urlaub – das bewertet hat. Darauf kann man die Studie nicht aufbauen und dem Patienten kein Crossover erlauben. Deswegen ist es eigentlich üblich, dass lokal entschieden werden darf, auch wenn man sich ein anderes Design hätte vorstellen können.

**Herr Dr. Mayer:** Dann wäre es gut, so etwas im Bericht oder im Dossier zu erwähnen. Denn ich finde, es wird überall darauf abgestellt, dass man es zentral valide auswertet. Es ist nicht so ganz valide, zumindest wenn es verschiedene Zentren vielleicht doch verschieden machen, auch wenn es ethisch oder, wie Sie sagen, von der Dringlichkeit her manchmal geboten ist. Aber letztendlich ist es subjektiv. Es sind Profis, klar. Aber es ist keine zentrale einheitliche Beurteilung dieser Kriterien, zumindest vom Zeitpunkt der Entscheidung Verblindung oder nicht Verblindung.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Toptransparenz ist erforderlich, ja.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Bevor wir in der Wortmeldeliste weitergehen, will ich darum bitten, dass man bei den Antworten versucht, etwas aufzuklären, was aus meiner juristischen Sicht nicht schlüssig ist. Eben hat Frau Büchner – aus meiner Sicht relativ eindrucksvoll – dargestellt, dass das IQWiG fatalerweise Schmerzen nicht berücksichtigt habe. Sie haben dargestellt, wie gravierend die Schmerzzustände sind, 6 im Vergleich zu 5 bei Milzoperation, andauernd, also den Patienten nicht nur temporär belastend. Frau Wieseler hat zu den nachgereichten Daten gesagt: Wir haben jetzt ein Bild über die Schwere des Schmerzes und werden uns daraufhin mit dieser Problematik beschäftigen. Dann höre ich im weiteren Verlauf der Diskussion: Eigentlich sind nur 20 Prozent der Patienten auch in Phasen des Progresses überhaupt auf Opiatgaben über 10 mg angewiesen. Der Rest macht es mit Diclofenac etc. pp. Herr Wörmann sagt dann, der Schmerz ist etwas, was vielleicht in den Vielgestaltigkeiten der Krankheit, je nachdem, wo Metastasen auftreten, vielleicht gar nicht so relevant ist. Dann höre ich, der Schmerz geht bei der allgemeinen Einschätzung der Lebensqualität im Grundrauschen unter. Das gibt für mich mittlerweile, nach dem ich persönlich am Anfang ein relativ klares Bild hatte, zunehmend etwas wässrige Konturen. Ich hätte gern noch etwas präzisere Aussagen. Denn eben wurde gesagt, die werden andere Schmerzmittel nehmen. Herr Mayer hat danach gefragt: Wie hoch ist der Anteil der Patienten, die tatsächlich einer geordneten Schmerztherapie zugeführt werden? In welcher Form kann hierauf Einfluss genommen werden? Wie kann dieses Präparat im Add-on positive Wirkungen haben?

Ich sage ausdrücklich, dass das jedenfalls aus meiner Sicht eine sehr wichtige und zentrale Frage ist. Deshalb hätte ich gerne eine klare Antwort, wenn man sie geben kann, oder die Antwort: Wir wissen nichts. Aber wenn wir nichts wissen, sind wir wieder relativ nahe bei dem Punkt, bei dem wir am Anfang waren: dass man in der Nähe dessen ist, was das IQWiG am Anfang gesagt hat: Man kann die Schmerzsymptomatik und die Bedeutung der Schmerzsymptomatik in der Gesamtbeurteilung nicht richtig einordnen. Das ist ein aus meiner Sicht entscheidender Punkt für die Beantwortung. Das kann man bei der weiteren Fragestellung vielleicht mit zu beantworten versuchen. Es braucht nicht extra beantwortet zu werden. – Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich möchte auf Ihre Aussagen zur Lebensqualität zurückkommen. Sie hatten am Anfang ausgeführt, dass man aus der Studie weder auf eine Verschlechterung noch auf eine Verbesserung der Lebensqualität schließen kann. Ich denke, insgesamt sind die Daten so schwach, dass man überhaupt keine Aussage zur Lebensqualität machen kann. Ich glaube, das ist von verschiedenen Rednern, auch von Ihnen selbst, im Anschluss klargestellt worden. Bei diesen geringen Rückläufen ist einfach aus der Tatsache, dass Sie keinen Gruppenunterschied sehen, gar nichts abzuleiten.

Vielleicht zu Herrn Wörmann und der Diskussion um die Altersauswertung. Im AMNOG ist vorgesehen, dass Altersauswertungen betrachtet werden. Wir hätten auch lieber Daten zum sogenannten biologischen Alter. Die liegen einfach nicht vor. Wir arbeiten mit dem, was im Dossier ist, und beurteilen diese Daten. Wenn uns in Zukunft aussagekräftigere Altersstratifizierungen vorlägen, wäre das sicherlich sinnvoll.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Möchte jemand darauf replizieren? – Herr Dintsios.

**Herr Dr. Dintsios (vfa):** Ich möchte mich Herrn Wörmann anschließen, dass wir hier ein Durchbruchmedikament haben, und möchte darauf hinweisen und auch die Aussagen von Herrn Mayer zur Kenntnis nehmen, dass wir aufgrund der Studiendesigns Gefahr laufen, bei Medikamenten, die extrem wirksam sind und aus ethischen Gründen einen Crossover erlauben müssen, mit den Kriterien der Sozialgesetzgebung, wie wir sie jetzt haben, und der Operationalisierung der jeweiligen Kriterien, also der Mortalität, diesen Durchbruchcharakter nicht zeigen zu können. Dann muss man sich so-

wohl auf EMA-Seite als auch hier überlegen, wie man mit einer solchen Problematik umgeht. Denn dass es zu einer 63-prozentigen Crossover-Rate gekommen ist, ist auch dem geschuldet, dass Sie die Patienten informieren müssen, wenn Sie deren Zusage einholen wollen. Wenn Sie in der Phase II überzeugende Daten haben, können Sie diese Daten nicht vorenthalten. Wenn Sie in der Onkologie einmal unterwegs waren – ich glaube, Sie waren das auch –, werden Sie wissen, dass ein Patient, der das weiß, gern „crossovert“. Das heißt, wir haben ein praktisches Problem.

Zum Lebensqualitätskonzept. Ich nenne das übrigens psychometrischen Konstruktivismus. Ich habe das beim letzten Mal beim Arbirateronacetat ausgeführt. Ich war vor langer Zeit selber Patientenvertreter im Klinikum Nürnberg. Das Problem ist ganz einfach: Die Patientenvertreter wollen immer Lebensqualität, auch im palliativen Kontext. Dass die Rückläufe so schwach sind, liegt genau daran. Wenn Sie wöchentlich so etwas einholen wollen, machen die Patienten irgendwann nicht mehr mit, unabhängig von der Änderung der Sensitivität des FACT. Das ist ein Problem der Konstruktion. Das ist ein Dilemma, aus dem auch der Hersteller nicht herauskommt. Denn auch nicht herstellergesponserte Studien, die die Lebensqualität erheben wollen, scheitern oft genau an den gleichen Problemen. Es ist kein Problem des Sponsorings, es ist ein Problem des palliativen Kontextes.

Zu dem Alter. Frau Wieseler hat vorhin darauf Bezug genommen. Das biologische Alter wäre ein interessantes Konzept. Wenn man das einwandfrei wissenschaftlich bestimmen könnte, wäre ich vollkommen bei Frau Wieseler. Nur muss ich sagen, der Interaktionsindex ist extrem schwach; er lautet in den drei Nachkommastellen 198. Das heißt, wenn man das aufrundet, kommt man auf 0,2. Ich bin gar nicht sicher, ob das ein Hinweis auf eine Interaktion ist. Ich schließe mich da Herrn Wörmann an.

Ich möchte einen Kritikpunkt anfügen. In der ersten Bewertung hat das IQWiG geäußert, dass man sich nicht schlüssig sei, ob es bei der Subpopulation, die betroffen war, um schwerwiegende Schmerzereignisse handle. Sie haben von 20 Prozent gesprochen. Hier wurden auch 15 Prozent genannt. Es sind nicht nur 10 mg Morphinsulfat von einem Schritt zum anderen. Es gibt auch eine andere Operationalisierung. Das sind die 2 Punkte mehr. Die Baselines waren bei 2 bis 3, wenn ich mich richtig erinnere; Frau Wieseler möge mich korrigieren. Wenn ich aber zwei dazunehme, bin ich bei dem Ereignis, das ich zähle, nicht mehr beim nicht schwerwiegenden Ereignis. Dann bin ich bei 5 Komma noch etwas, die ich bei der Amputation der unteren Extremität habe. Deswegen hat es mich damals verduzt, als ich das einmal gelesen habe. Ich akzeptiere, dass man sich ein bisschen schwer getan hat. Aber wenn man sich die Operationalisierung anschaut, muss man klar wissen, dass, wenn das Ereignis eingetreten ist, man schon lange nicht mehr bei nicht schwerwiegenden Ereignissen ist, dass man bei schweren Schmerzen gelandet ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler direkt dazu.

**Frau Dr. Wieseler:** Zu der Frage, in welchem Maße Patienten bereit sind, in Studien Daten zur Lebensqualität selbst mit zu erheben. Ich habe im letzten Jahr an einem Workshop der EMA zu diesem Thema teilgenommen, bei dem eine ganze Reihe von Patientenvertretern waren, die ganz ausdrücklich berichtet haben, dass Patienten in Studien sehr wohl bereit sind, Lebensqualitätsfragebögen auszufüllen, weil das der Parameter ist, der sie interessiert. Es gibt eine ganze Reihe von Studien, denen es gelingt, diese Daten zu erheben, einfach weil das aus Patientensicht etwas Relevantes ist. Deshalb sind die Patienten bereit, diese Daten zu erheben.

Es wird schwierig, wenn man es so macht wie in dieser Studie. Darauf sind Sie schon eingegangen. Es wird sicherlich nicht empfohlen, jede Woche die Lebensqualität zu erheben. Das hat außer der Ermüdung der Patienten auch andere inhaltliche Gründe, die Erinnerung an das Ergebnis der letzten Woche und solche Dinge. Was hier wahrscheinlich zusammengekommen ist, ist die Tatsache, dass

man das damals lediglich explorativ erhoben hat, dass der Stellenwert dieses Parameters zum Zeitpunkt der Studienplanung noch nicht so war, wie er vielleicht jetzt ist, sodass man in der Studienplanung sicherlich nicht das optimale Design für die Lebensqualität verwendet hat.

Zu der Schwere des Schmerzes. Nur weil die Gruppe im Mittel 2 Punkte hat und das Kriterium ebenfalls 2 Punkte beträgt, kann ich nicht davon ausgehen, dass alle Patienten, die als solche mit einer Veränderung um 2 Punkte gezählt werden, bei 4 landen. In dieser Population hatten eine ganze Menge von Patienten 0 Punkte bei der Schmerzerhebung am Anfang. Die wären mit einer Veränderung von 2 bei 2 gewesen, was immer noch als leichter Schmerz gilt. Das ist in dieser Art und Weise leider nicht zu beurteilen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Dintsios, wollen Sie jetzt eine Methodendiskussion IQWiG-intern oder post-IQWiG führen oder eine kurze Anmerkung machen?

**Herr Dr. Dintsios (vfa):** „Im Mittel“ hat Frau Wieseler richtig gesagt. Im Mittel ist 2 plus 2 gleich 4, wiederum im Mittel. So weit muss man sich schon mit Mittelwerten auskennen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler kennt sich mit den Mittelwerten aus. Das stellen wir für das Protokoll fest. Zwei plus zwei ist vier; diesen allgemeinen mathematischen Grundsatz halten wir auch fest. Dass ein Teil der Patienten auf der Schmerzskala bei 0 war, wie Frau Wieseler eben gesagt hat – damit mögen Sie Recht haben –, und bei einer Zunahme um 2 Punkte bei 2 landen, bei einem leichten Schmerz, halten wir auch fest. Insofern haben wir Frieden hergestellt und sind alle glücklich und zufrieden. – Frau Teupen, bitte schön.

**Frau Teupen:** Ich wollte unterstützen, was Frau Wieseler zur Lebensqualität gesagt hat. Trotzdem würde ich gern die Frage stellen: Wieso haben Sie das wöchentlich erhoben? Aus dem Modul geht hervor, dass Sie es alle zwölf Wochen erhoben haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer kann diese studienhistorische Frage beantworten, die wir nicht mehr korrigieren können? Faktum ist, Sie haben es wöchentlich gemacht. Ob das gut ist, ist eine andere Frage.

**Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca):** Ich habe das eben nachzuvollziehen versucht, weil ich auch darüber gestolpert war. Es ist tatsächlich so, der Pain Score ist das, was im Patiententagebuch jede Woche abgefragt wird. Der Quality-of-Life-Aspect ist alle zwölf Wochen abgefragt worden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das ist wieder eine andere Baustelle. Das heißt, Sie haben die Schmerzen jede Woche abgefragt, was auch Sinn macht; denn fünf Wochen später hat man es vergessen.

**Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca):** Genau. – Wo wir gerade beim Schmerz sind, kann ich auf Ihre Nachfrage eingehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, vielleicht meine Verwirrung ein bisschen auflösen oder strukturieren.

**Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca):** Time to Worsening of Pain und auch die Schmerzprogression, die Schmerzverschlechterung, die hier gemessen wurde, sind tatsächlich ein hochrelevanter Endpunkt. Um die Schärfe aus der Diskussion herauszunehmen, würde ich sagen: Wir unterstützen die Analyse ausdrücklich, die das IQWiG bezüglich der Scores zum Zeitpunkt der Worsening of Pain an-

gefragt hat. Die ergab einen Bereich von 5 bis 6 als Mittelwert. Jetzt ist diskutiert worden: Wie viele Patienten waren davon überhaupt betroffen, sind es 10 Prozent oder 20 Prozent? Die Daten habe ich mir kurz vorgenommen. Es betraf in dieser Zielpopulation, die wir uns anschauen, insgesamt 93 Patienten von den gesamten Patienten, die in die Analyse eingegangen sind, die so ein Ereignis im Laufe der Studie hatten. Der Anteil müsste bei 50 Prozent liegen. Das heißt, 50 Prozent hatten in dieser Population tatsächlich so ein Ereignis. Das kann man durchaus als relevant einschätzen, vor allen Dingen vor dem Hintergrund, dass es eher noch eine Unterschätzung ist, denn uns fehlen Werte; das heißt, es könnte durchaus noch mehr Patienten betreffen.

Zum Zweiten. Betrachtet man die Frage: Wie ist die begleitende Schmerzmedikation gewesen, ist sie optimal durchgeführt worden?, so muss man dazu sagen, dass vom Studienprotokoll keine Einschränkungen gemacht worden sind, allerdings auch keine Vorgaben, weil es eben keine Schmerztherapiestudie im eigentlichen Sinne war. Die Schmerztherapie oblag den lokalen Behandlern und wurde gemäß Best Supportive Care durchgeführt. Das heißt, es gab keine Einschränkung in irgendeiner Art und Weise. Es gibt eine Zusatzanalyse, bei der einmal geschaut wurde: Wie groß ist der Einfluss der Opiate auf den Schmerz, der beobachtet wurde? Da haben wir die Opiate aus der Endpunktdefinition ausgeblendet, weil die Definition der Time to Worsening of Pain den Aspekt Erhöhung der Opiatdosis als zusätzlichen Anteil dieses Endpunktes enthielt. Wenn man das in der Sensitivitätsanalyse ausgeblendet hat, war das Ergebnis nicht mehr statistisch signifikant, was darauf hindeutet, dass die begleitend durchgeführte Opiattherapie durchaus einen Einfluss auf das Ergebnis hatte, was den Pain Score angeht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Nahnauer, bitte.

**Frau Dr. Nahnauer:** Ich möchte darauf aufmerksam machen, dass es ein Conditional Approval ist, dass wir noch Daten erwarten, dass man immer etwas vorsichtig sein muss, wenn man es als Durchbruchsarzneimittel bezeichnet. Das heißt, wir werden im Laufe der Zeit immer besser wissen, ob es das tatsächlich ist oder nicht.

Ich habe eine Frage zur RET-Mutation. Aus den Daten geht hervor, Sie machen noch Studien dazu. Welche Studien laufen da? Welche Daten werden Sie noch erheben? Warum wird nach der Fachinformation nicht zum Diagnosezeitpunkt, sondern zum Behandlungszeitpunkt ein Test empfohlen? Er ist Voraussetzung für die Behandlung; das ist klar. EMA weist darauf hin, dass bei „negativ“ oder „unbekannt“ geringere Wirksamkeiten auftreten können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Zaun, bitte.

**Frau Dr. Zaun (AstraZeneca):** Danke schön. – Wir haben mit der EMA beziehungsweise mit dem CHMP eine Studie vereinbart. Aufgrund dieses Conditional Approval werden wir noch die Studie machen, die sich speziell mit dem Thema RET-Mutation beziehungsweise Wirksamkeit bei Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer RET-Mutation befasst. Das ist eine nicht interventionelle Studie; sie wird im Laufe dieses Jahres noch beginnen. First subject in ist für August dieses Jahres geplant. Die Entwicklung dieser Studie hat in Diskussion mit der EMA etwas länger gedauert, als es ursprünglich geplant war. Aber im August wird sie tatsächlich starten, sodass wir davon ausgehen, dass wir Ende 2015 einen Readout haben, sodass man zum Ende des Conditional Approval eine Aussage dazu treffen kann, ob die vorhandene oder nicht vorhandene RET-Mutation tatsächlich eine Bedeutung hat. Nun haben wir in unserer Studie durchaus positive Daten für Patienten, die keine RET-Mutation hatten, gezeigt.

Die Frage: Wann sollte der Test auf die RET-Mutation gemacht werden?, ist etwas, was sich aus dem klinischen Alltag ergibt. Wenn Sie Patienten mit einer hereditären Erkrankung haben, MEN-2-Syndrom zum Beispiel, wird häufig ein solcher Test schon in der Vergangenheit stattgefunden haben. Im Moment ist es noch nicht klinischer Alltag, dass jeder Patient, bei dem ein medulläres Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert wird, automatisch auf eine RET-Mutation getestet wird. Wir wissen aus anderen Indikationen: Bis sich ein solcher Test in einer neuen Indikation etabliert hat, wofür es früher keinen Test gab, dauert es eine Weile. Insofern würden wir keinen Einfluss auf die Entscheidung des Arztes nehmen wollen, zu welchem Zeitpunkt eine RET-Mutation diagnostiziert werden soll.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Nahnauer, bitte.

**Frau Dr. Nahnauer:** Eine Nachfrage dazu. Ist die nicht interventionelle Studie eine angeordnete Unbedenklichkeitsstudie oder eine freiwillige?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Zaun.

**Frau Dr. Zaun (AstraZeneca):** Das ist eine Studie, die im Rahmen des erteilten Conditional Approval mit der EMA vereinbart wurde.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir würden es sehr begrüßen, wenn es einen Biomarker geben würde, weil die Anzahl der Patienten, die behandelt werden müsste, besser begrenzt werden könnte. Auf dem amerikanischen Onkologenkongress Anfang Juni haben allerdings Daten gezeigt, dass es eine Aktivierung von RET ohne die Mutation zu geben scheint. Das heißt, wir schließen im Zweifelsfall, wenn wir die Mutation als Grenzwert nehmen würden, Patienten aus, die ansprechen. Es gibt ein ähnlich wirksames Präparat, Cabozantinib; dort wurde das mit RET-Mutation gemacht und es kommt keine Korrelation zum Mutationsstatus heraus. Das scheint also nicht beantwortet zu sein.

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

**Frau Dr. Nahnauer:** Meine Frage ging dahin: Die Fachinformation hält sich etwas – ich sage es platt – wuselig. Sie empfiehlt, und sie empfiehlt einen Zeitpunkt. Dann ist die Frage interessant, zu wissen: Wie geht ein Arzt damit um?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir verlangen es nicht und verlangen es zurzeit nur als wissenschaftliche Arbeit.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Zwei Punkte ganz kurz. Ich wollte nur noch einmal bestätigen: Ich fand es schön, dass Sie, Herr Andersohn, noch einmal auf die Frage eingegangen sind, welche Patientengruppe überhaupt von der Erhebung der Zeit bis zur Schmerzprogression betroffen ist. Ich möchte rekapitulieren: Es sind ungefähr 93 von den 183, der Subgruppe. Ist das die Größenordnung? – Gut.

Noch eine kleine Frage auch zum RET-Mutations-Status. Die Unsicherheit bezüglich der nicht mutierten Patienten ist aus der Zulassungsstudie insofern mit Vorsicht zu genießen, als die Gruppe, die als RET-negativ eingestuft wurde, im Sinne eines Worst-Case-Szenarios höchstens einen unbekanntem Mutationsstatus hat. Ist das richtig? Es ist eigentlich nur ein ganz geringer Anteil, die wirklich einen Test hatten und negativ getestet wurden. Insofern stellt sich die Frage, ob da ein Unterschied besteht

oder nicht. Das Worst-Case-Szenario ist natürlich besser, aber es werden vermutlich – es sind ungefähr 50/50, ganz grob – mit einem positiven RET-Mutations-Status in dieser Gruppe sein. Wie ist das für diese nicht interventionelle Studie geplant? Da wird man wahrscheinlich ein ähnliches Problem haben, wenn die Testung freigegeben ist. Was sagen Sie dazu? Die Frage ist schon interessant, ob es da einen Unterschied gibt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Zaun wieder.

**Frau Dr. Zaun (AstraZeneca):** Es ist in der Tat so, dass in der Studie quasi im ersten Durchgang die Anzahl der Patienten mit sicher negativer RET-Mutation sehr gering war. Man hat sich bemüht, von den Patienten, die einen unbekanntem RET-Mutations-Status hatten, so viele wie möglich nachzudiagnostizieren, wobei aus Gründen der Qualität, Menge usw. des Tumormaterials man bei vielen Patienten nicht die komplette Sequenzierung machen konnte. Aber man konnte zumindest die häufigste RET-Mutation bei vielen Patienten ausschließen. In der Fachinformation gibt es auch eine Tabelle, die auf RET-mutations-positive und -negative Patienten Bezug nimmt. AstraZeneca hat sich durchaus bemüht, den Pool der wahrscheinlich RET-mutations-negativen Patienten nochmals zu vergrößern. Auch für die konnte – das passt zu der Aussage, die Professor Wörmann gerade gemacht hat – gezeigt werden, dass das PFS ähnlich gut war.

Bei der Studie 104, die mit der EMA vereinbart ist, geht es nicht um die Untersuchung der Behandlung mit Vandetanib, sondern das ist eine rein diagnostische Studie. Da werden Patienten auf RET-Mutations-Status untersucht. Da wird man sicherlich versuchen, besser herauszuarbeiten, wie viele Patienten tatsächlich RET-mutations-positiv und – interessanterweise – wie viel mehr RET-mutations-negativ sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Ich habe noch eine Frage. Wir hatten eingangs auch über Patientenzahlen gesprochen. Sie nennen in Ihrem Dossier die Zahl von 1.000, die in Betracht kommen. Wir haben eben gehört: Zwischen 400 und 600 Patienten, je nachdem, wer vorgetragen hat, kommen generell für eine Behandlung in Frage. Tatsächlich angewendet wird der Wirkstoff im Augenblick bei circa 120 Patienten. Könnten wir vielleicht noch ein bisschen Klarheit haben, wie Sie auf die 1.000 kommen, die ursprünglich genannt worden sind? Denn die Bezifferung der Patientenzahlen ist für den Beschluss wichtig. Denn die scheint mir bei einer insgesamt in Betracht kommenden Patientenkohorte von 500 bis 600 oder 400 bis 600 nicht erreichbar, wenn richtig ist, was Sie alle sagen, dass Ärzte sehr sorgfältig selektieren und im Vorfeld die Entscheidung treffen: Wer wird entsprechend behandelt oder nicht? Dazu hätte ich gern eine Klarstellung. – Frau Büchner.

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Die Spanne, die wir im Dossier angegeben, geht von 64 bis 1.544 Patienten. Die ergibt sich daraus, dass wir extrem wenig Evidenz für die Prävalenz und Inzidenz gefunden haben und deshalb die Daten verstärken mussten und ein Delphi Panel dazu durchgeführt haben. Durch die Berechnung und durch dieses Vorgehen und auch durch den Vorschlag, den das IQWiG zum ersten Dossier gemacht hatte, ergab sich die extrem große Spannweite. Wenn man aber tatsächlich in Krankenhäusern unterwegs ist und mit Ärzten spricht, dann scheinen die 1.544 weit überschätzt zu sein und die 64 weit unterschätzt. Die Wahrheit liegt sicherlich irgendwo dazwischen. Die Ärzte, mit denen wir gesprochen haben, gehen realistischer Weise von den 500 bis 600 Patienten aus.

Wir können natürlich nicht definitiv sagen, wie viele Patienten derzeit mit Vandetanib behandelt werden. Wir können es nur schätzen; es sind zwischen 120 und 150 Patienten, eine realistische Größenordnung aufgrund der verordneten Packungen und der vermuteten Dosis. Wir sehen, dass die Zahl

von 120 bis 150 Patienten seit einiger Zeit stabil bleibt. Da ist kein Trend nach oben oder nach unten zu beobachten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Möchten Sie noch etwas vortragen? – Ich glaube, wir haben es erschöpfend diskutiert. – Frau Büchner, vielleicht noch drei Takte.

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Ich glaube auch, dass wir es erschöpfend diskutiert haben. Ich denke nur, es ist wichtig, die Bewertung unter Berücksichtigung der Erkrankung durchzuführen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das werden wir tun; dessen können Sie sich sicher sein. Das tun wir aber immer, auch wenn Sie das vielleicht nicht glauben. Wir schauen uns schon die Krankheit an, die zugrunde liegt, und die Therapiealternativen.

Dann bedanke ich mich ganz herzlich bei Ihnen, die Sie heute wieder unsere Gäste waren. Wir werden auf der Basis dessen, was Sie noch an Unterlagen nachgereicht haben, und dem, was sich aus der Diskussion ergeben hat, eine Entscheidung zu treffen haben.

Ich sage dafür gleich danke schön, bis zum nächsten Mal, aber hoffentlich nicht mehr mit diesem Wirkstoff. Das würde uns wahrscheinlich gemeinsam überstrapazieren. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11.35 Uhr