



# **Mündliche Anhörung**

gemäß § 35 a Abs. 3 S. 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Selpercatinib (D-1061 + D-1062)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 23. September 2024  
von 10:00 Uhr bis 11:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH (Lilly)**:

Frau Prof. Dr. Kretschmer  
Frau Dr. Henkel  
Herr Dr. Krause  
Herr Dr. Schneider-Fresenius

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Krug  
Frau Prof. Dr. Dierks  
Herr Dr. Rieke  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH (Astra Zeneca)**:

Herr Specht  
Herr Couybes-Tilz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (Daiichi Sankyo)**:

Frau Fischer  
Herr Dr. Schneider

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG (Roche)**:

Frau Dr. Kellershohn  
Frau Dr. Luig

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist wieder Montag, Anhörungstag. Wir beginnen mit einer AMNOG-Bewertung, Selpercatinib, eine Bündelung von zwei Verfahren, D-1061 und D-1062. Wir haben es mit dem Anwendungsgebiet zur Behandlung des RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinoms nach systemischer Vortherapie ab zwölf Jahren und bei dem 1062-er mit der Behandlung von RET-Fusions-positiven soliden Tumoren histologieunabhängig zu tun.

Basis der heutigen Anhörung sind zum einen das, was der pharmazeutische Unternehmer als Dossier vorgelegt hat, und zum anderen die Dossierbewertungen des IQWiG einmal vom 31. Juli 2024 und einmal vom 8. August 2024. Wir haben Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer Lilly, von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie sowie vom Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller erhalten.

Für die heutige Anhörung haben wir eine Reihe von Teilnehmern, die gemeldet sind, und ich muss zunächst wie üblich die Anwesenheit überprüfen, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland müssten anwesend sein: Frau Professor Dr. Kretschmer, Frau Dr. Henkel, Herr Dr. Krause und Herr Dr. Schneider-Fresenius, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Krug, Frau Professor Dr. Dierks, Herr Professor Dr. Wörmann, Herr Dr. Rieke – Herr Rieke? –

(Herr Prof. Dr. Wörmann, (DGHO: Ich habe ihn schon gesehen.)

wir haben ihn auch auf der Liste, dann habe ich ihn einmal ab –, für AstraZeneca Frau Specht und Herr Couybes-Tilz, für Daiichi Sankyo Deutschland Frau Fischer und Herr Dr. Schneider, für Roche Pharma Frau Dr. Kellershohn und Frau Dr. Luig sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ich frage noch einmal nach Herrn Dr. Rieke. Hören Sie uns jetzt, Herr Rieke? – Nein. Dann hoffen wir, dass er kommt.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Ich vermute, Sie machen das, Frau Professor Dr. Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ja, guten Morgen. Das ist korrekt, Herr Hecken.

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

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren, guten Morgen! Wir sind heute erneut mit dem für Sie bekannten Wirkstoff Selpercatinib zugegen. In der heutigen Anhörung stehen die Zulassung des RET-positiven Schilddrüsenkarzinoms und der RET-positiven soliden Tumoren zur Diskussion. Voraussetzung für eine Behandlung mit Selpercatinib ist das Vorliegen einer Genveränderung, und zwar des RET-Gens, und eines fortgeschrittenen Stadiums.

Zu Beginn, damit Sie wieder Gesicht, Namen und Funktionen zusammenbringen können, stellen sich die Kollegen vor, und dafür übergebe ich an meine Kollegin, Frau Henkel.

**Frau Dr. Henkel (Lilly):** Vielen Dank. Guten Morgen! Mein Name ist Vanessa Henkel, und ich bin Marketing-Access-Managerin bei Lilly. Im Zuge dessen bin ich die produktverantwortliche Ansprechpartnerin für den Wirkstoff Selpercatinib. Damit gebe ich weiter an meinen Kollegen, Herrn Krause.

**Herr Dr. Krause (Lilly):** Guten Morgen! Mein Name ist Thomas Krause. Ich arbeite in der medizinischen Abteilung und bin der Verantwortliche für Selpercatinib. Ich gebe jetzt weiter an meinen Kollegen, Christian Schneider-Fresenius, auch aus der Medizin.

**Herr Dr. Schneider-Fresenius (Lilly):** Mein Name ist Christian Schneider-Fresenius aus der medizinischen Abteilung. Ich verantworte den Bereich der RET-Fusions- und positiven soliden Tumoren und gebe weiter an Frau Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Vielen Dank. Mein Name ist Beate Kretschmer. Ich leite die Abteilung Market Access.

Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen und soliden Tumoren und einer Ret-Genveränderung haben eine schlechtere Prognose als Patienten ohne diese Treibermutation. Durch die zielgerichtete Tumorthherapie können weitaus bessere Ergebnisse erreicht werden als mit nicht zielgerichteten Therapieansätzen. Die heute zur Diskussion stehenden Daten zeigen das erneut sehr eindrücklich.

Ich werde auf die beiden Zulassungen getrennt eingehen und starte mit den Schilddrüsenkarzinomen. Das Schilddrüsenkarzinom lässt sich aufgrund der Histologie in eine Vielzahl von Unterformen aufteilen. In der heutigen Diskussion geht es um alle Formen des nicht medullären Schilddrüsenkarzinoms. Grundsätzlich treten diese Schilddrüsenkarzinome sehr selten auf. Die Zahl der Patienten mit einer RET-Genveränderung ist dabei noch weitaus seltener. Wir gehen von elf bis 70 Patienten pro Jahr aus. Wie bereits erwähnt, haben Schilddrüsenkarzinom-Patienten mit einer RET-Genveränderung im Vergleich zu Patienten ohne diese Treibermutation eine erheblich schlechtere Prognose und damit eine höhere Wahrscheinlichkeit, an dem Tumor zu versterben. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer, und das mittlere Erkrankungsalter liegt bei circa 50 Jahren.

Auch wenn die Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen noch seltener auftritt als bei Erwachsenen, gibt es eine Unterform des nicht medullären Schilddrüsenkarzinoms, die zu der zweithäufigsten malignen Tumorform bei weiblichen Jugendlichen gehört. Die Erkrankung gilt zu Beginn als gut und erfolgreich behandelbar. Nach der Erstdiagnose wird den meisten Patienten die Schilddrüse entfernt, und es erfolgt eine Radiojod-Therapie. Wenn die Radiojod-Therapie versagt, was häufig mit dem Auftreten von Metastasen verbunden ist, wird die Behandlung eine extreme Herausforderung. Auch trifft die erneute Diagnose die Patienten sehr hart, denn sie wissen, welche Symptome sie erwarten müssen. Das sind Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Heiserkeit und Atemnot. Dazu kommt, die Stimme zu verlieren, wenn die Metastasen in der Nähe der Stimmbänder liegen. Der Leidensdruck ist groß und die Lebensqualität sinkt.

Bisher gab es für die Behandlung des nicht medullären Schilddrüsenkarzinoms die Multikinase-Inhibitoren Sorafenib und Lenvatinib. Allerdings hemmen die Multikinase-Inhibitoren eine große Anzahl von Tyrosinkinase und weisen wegen dieser mangelnden Spezifität ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil auf. Sie verursachen dadurch erhebliche Einschränkungen in der Lebensqualität. Außerdem ist der Wirksamkeitsnachweis der Multikinase-Inhibitoren nicht explizit an den Tumoren mit der RET-Alteration erfolgt. Wegen der außerordentlich hohen Toxizität von Sorafenib, wie zum Beispiel das Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhöen, Haarausfall, Hautausschläge, Fatigue, Gewichtsverlust und Bluthochdruck und dessen äußerst geringen Ansprechraten und der hohen Abbruchraten ist Sorafenib als Standardtherapie mehr als fraglich. Zusätzlich ist die Wirksamkeit von Sorafenib bei Kindern und Jugendlichen nicht nachgewiesen, was dadurch verdeutlicht wird, dass keine Dosisempfehlungen für Kinder und Jugendliche existieren. Wir plädieren deshalb dafür, Sorafenib von der Liste der zVT zu streichen.

Mit der Zulassung von Selpercatinib für erwachsene und jugendliche Patienten ab zwölf Jahren kann die Therapie mit den schlechter wirksamen Multikinase-Inhibitoren vermieden werden, wenn eine RET-Gen-Alteration, RET-Genveränderung vorliegt. Selpercatinib ist das

erste und bleibt das einzige zugelassene Therapeutikum für die Behandlung des fortgeschrittenen RET-positiven, nicht medullären Schilddrüsenkarzinoms. Es inhibiert zielgerichtet und passgenau die Genprodukte, die durch die Treibermutation entstehen und wird oral in der Monotherapie angewendet. Weitere Therapien, die die RET-Genveränderung direkt behandeln können, sind in absehbarer Zeit nicht zu erwarten.

Um einen Zusatznutzen nachweisen zu können, stehen wir erneut vor der Herausforderung, für eine offensichtlich hochwirksame Substanz akzeptierbare Evidenz vorzulegen; denn das Rahmenwerk der frühen Nutzenbewertung wird den zielgerichteten Präzisionsarzneimitteln immer noch nicht gerecht. Was für die Bewertung des nicht medullären Schilddrüsenkarzinoms vorliegt, sind Daten aus zwei klinischen Studien. Die Auswertung zeigt, was eine passgenaue, zielgerichtete Therapie erreichen kann. Auch mehr als zwei Jahre nach Therapiebeginn sind fast alle Patienten noch ohne Progress, sehen wir eine sehr hohe Ansprechrate, und die Anwender und Patienten berichten davon, dass sie symptomatische Verbesserungen bereits nach wenigen Tagen sehen oder selbst wahrnehmen. Nahezu jeder Patient profitiert durch eine signifikante Reduktion des Tumorumfanges, und jeder fünfte Patient konnte eine vollständige Remission erreichen. Dies hat zur Konsequenz, dass fast alle Patienten auch noch zwei Jahre nach Therapiebeginn überlebt haben.

Das Sicherheitsprofil von Selpercatinib ist günstig und gut zu handhaben. Auch brach kein Patient aufgrund der unerwünschten Ereignisse im Anwendungsgebiet die Therapie ab. Solch ein Sicherheitsprofil in der Onkologie ist selten. Wir sehen für Selpercatinib beim nicht medullären Schilddrüsenkarzinom daher aufgrund der bemerkenswerten und zum Teil dramatischen Effekte der guten Verträglichkeit und dem Alleinstellungsmerkmal bezogen auf die Zulassung einen Zusatznutzen mit nicht quantifizierbarem Ausmaß als gerechtfertigt an.

Kommen wir nun zum zweiten Anwendungsgebiet: Das zweite Anwendungsgebiet der heutigen Diskussion umfasst die RET-positiven soliden Tumoren. Das sind alle Tumorentitäten ohne das nicht kleinzellige Lungenkarzinom und die Schilddrüsenkarzinome, für die es separate Zulassungen und separate Nutzenbewertungen gibt. Obwohl es sich um eine Vielzahl von Entitäten handelt, ist die tatsächliche Häufigkeit gering. Wir gehen für alle RET-positiven Entitäten in dieser Indikation von 50 bis 160 Patienten pro Jahr aus. Patienten mit Pankreas- und Kolonkarzinom machen dabei den größten Anteil dieser Gesamtgruppe aus. Es sind jeweils circa drei bis zehn Patienten.

Die Symptome der soliden Tumoren orientieren sich an der Lokalisation. Hierbei treten beispielsweise anhaltende Appetitlosigkeit, unerklärlicher Gewichtsverlust, Schmerzen ungeklärter Herkunft, tastbare Schwellungen und Verhärtungen oder Knoten auf. Aber auch Blutarmut, ständige Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsabfall treten als typische Symptome auf. Mit Fortschreiten der Erkrankung kommen Atemnot, Tumorschmerz, Fatigue, nächtliche Unruhe, Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung hinzu. Liegt bei den soliden Tumoren eine RET-Genveränderung vor, so haben auch diese Patienten eine schlechtere Prognose als ohne Risikotreibermutation. Trotzdem erfolgt die Therapieauswahl bisher sehr häufig ohne molekulare Gendiagnostik.

Bei der Therapieauswahl steht das Tumorgeschehen im Zentrum der Behandlung. Sie erfolgt gemäß Leitlinie, sollte das mögliche Nebenwirkungsprofil im Hinblick auf die Lebensqualität beachten und anhand der vorliegenden Histologie ausgewählt werden. In der Behandlung kommen Immunonkologika oder Antiangiogenese-Therapien und, wenn nicht vermeidbar, Chemotherapeutika zum Einsatz. Als zVT sollte deshalb eine patientenindividuelle, gegen den Tumor gerichtete Standardtherapie benannt werden. Eine reine Benennung von Best-Supportive-Care greift vollkommen zu kurz und ist kein klinischer Alltag.

Mit der Zulassung von Selpercatinib, das exakt auf die Genprodukte der onkogenen RET-Genveränderung zugeschnitten ist und zielgerichtet am betroffenen Rezeptor der

Tumorzelle ansetzt, können bessere Therapieerfolge als mit den anderen Therapeutika erzielt werden. Die vorgelegten Daten aus unserer Zulassungsstudie zeigen insbesondere in den als prognostisch ungünstig geltenden Pankreas- und Kolonkarzinomen, die den größten Anteil ausmachen, dass wir eine überdurchschnittliche Wirksamkeit sehen können. Beim Pankreaskarzinom, das eine der aggressivsten Tumorerkrankungen ist, und beim Kolonkarzinom, lebten nach zwölf bzw. 24 Monaten noch die Hälfte bzw. mehr als die Hälfte der Patienten. Dies liegt insbesondere beim Pankreaskarzinom deutlich über der allgemein beschriebenen Überlebensrate für diese Patienten.

Über alle Entitäten hinweg gemessen lebt noch knapp die Hälfte aller Patienten und zeigt unter Berücksichtigung ihrer umfangreichen Vortherapien sehr gute Ansprechraten und eine verbesserte Lebensqualität. Das Sicherheitsprofil ist auch hier sehr gut. Auch bei den soliden Tumoren ist Selpercatinib das Erste und bleibt das einzige zugelassene Therapeutikum für die Behandlung des fortgeschrittenen positiven Karzinoms. Auch hier wird es oral angewendet und in der Monotherapie verwendet. Weitere Therapien, die Genveränderungen bei soliden Tumoren direkt behandeln können, sind auf absehbare Zeit nicht zu erwarten.

Wir sehen für Selpercatinib daher im Anwendungsgebiet der soliden Tumoren aufgrund der bemerkenswerten Effekte, der guten Verträglichkeit und dem Alleinstellungsmerkmal bezogen auf die Zulassung einen Zusatznutzen nicht quantifizierbaren Ausmaßes als gerechtfertigt an. In Summe stellt Selpercatinib für Patienten mit einer RET-Genveränderung eine bedeutsame Verbesserung in der Therapie dar. Selpercatinib ist bereits seit vier Jahren in der Versorgung und für RET-positive Tumoren der Standard. Es werden sehr überzeugende Effekte erreicht und das mit einem sehr günstigen Sicherheitsprofil, was in der Onkologie selten ist. Der Zusatznutzen für die Patienten ist offensichtlich und mehr als eindrucklich und unterstreicht den Solistenstatus von Selpercatinib bei RET-Genveränderungen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, für diese Einführung. Ich schlage vor, wir beginnen mit dem 1061-er, also mit dem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom. Dazu wären meine ersten Fragen zur Einleitung an die Kliniker: Frau Kretschmer hat auf die Zulassungssituation hingewiesen. Gibt es für Jugendliche ab zwölf Jahren einen eigenen Standard in der Behandlung des fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven radiojodrefraktären Schilddrüsenkarzinoms? Welche Unterschiede zwischen Jugendlichen und Erwachsenen finden gegebenenfalls in der klinischen Praxis Berücksichtigung? Können Sie uns dazu etwas sagen? Wer möchte? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Eigentlich möchte ich nichts sagen, sondern die Novizin, Frau Professor Dierks, aus Halle hier vorstellen. Sie ist Schilddrüsenkarzinomspezialistin, hat auch die Stellungnahme mitgemacht. Ich weiß, dass sie dabei ist, und das ist genau ihr Thema.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ich habe gerade gesehen, dass sie zugeschaltet ist. – Frau Professor Dierks, bitte.

**Frau Prof. Dr. Dierks (DGHO):** Es ist so, dass wir RET-Fusions-positive Schilddrüsenkarzinome haben. Sie sind relativ selten, aber wir sehen sie in der Klinik. Ich bin Spezialistin für Hämatookologie bei den erwachsenen Patienten. Das heißt, die Patienten mit RET-Fusionen, die wir sehen, sind größtenteils erwachsene Patienten. Es ist so, dass die Patienten bis dato eher zum Beispiel mit Vandetanib oder Cabozantinib behandelt werden und dort erhebliche Nebenwirkungen auftreten. Bei den Patienten, die mit Selpercatinib behandelt werden, sehen wir nicht nur ein besseres Ansprechen auf die Therapie, sondern vor allem ein wesentlich gebessertes Nebenwirkungsspektrum. Das ist, glaube ich, der große Unterschied zu den bisher verfügbaren Therapien bei diesen Patienten.

Es gibt im Endeffekt beim RET-fusionierten Schilddrüsenkarzinom als Standardtherapie Lenvatinib. Das sind unspezifische Therapien, die allgemein bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen eingesetzt werden, aber ein sehr ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil haben. Bei der neuen Option mit Selpercatinib haben wir diese sehr starken Nebenwirkungen nicht mehr. Das ist, glaube ich, der große Unterschied und der große Vorteil, den wir für die Patienten sehen und warum wir denken, dass es unbedingt notwendig ist, die Option für dieses Medikament in einer ganz frühen Linie, möglichst schon in der Erstlinie, zu ermöglichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Dierks. Weitere Meldungen dazu habe ich nicht. Dann Bänke, Patientenvertretung oder IQWiG Fragen bitte. – Ich habe jetzt Herrn Krause von Lilly, dann Frau Nink und Herrn Schmidt vom GKV-Spitzenverband. Herr Krause, vielleicht könnten Sie uns sagen, wenn Sie ohnehin das Wort bekommen, ob es bei Ihnen noch weitere vergleichende Studien bei Patienten, Patienten mit einem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom in der Planung gibt, ja oder nein. Herr Krause, bitte.

**Herr Dr. Krause (Lilly):** Ich will mich erst einmal bei Frau Professor Dirks bedanken, dass Sie so schön die Verträglichkeit hervorgehoben hat, wollte aber ergänzen, dass es aus meiner Sicht nicht nur die Verträglichkeit von Selpercatinib im Vergleich zu den zugelassenen Optionen ist, sondern auch die Wirksamkeit. Wenn man sich die Daten anschaut, die bisher vorliegen, haben wir Zweijahres-PFS-Raten von 95 Prozent. Das ist ein herausragendes Ergebnis. Zusätzlich mit der hohen Ansprechrate von 95 Prozent ist das eine Effektivität in Kombination mit der guten Verträglichkeit, die hier hervorgerufen wurde, die bislang so nicht gesehen worden ist, auch nicht mit Lenvatinib und Sorafenib bei der gesamten Population. Wir greifen hier, das ist vielleicht wichtig zu betonen, nur die RET-alterierten heraus, bei denen Lenvatinib und Sorafenib breit eingesetzt werden, unabhängig von der RET-Alteration. Wir reden hier also über den Zusatznutzen für die Patienten, das sind circa 6 bis 10 Prozent, die diese RET-Alteration tragen.

Dann haben Sie mich nach weiteren Studien gefragt. Die Studie, über die wir hier reden, die LIBRETTO-001, läuft seit 2017. Wir haben mit über 80 Zentren alle verfügbaren Patienten mit RET-Fusion und nicht medullärem Schilddrüsenkarzinom gesammelt. Sie sehen, in all den Jahren haben wir 24 Patienten im letzten Datenschnitt. Eine vergleichende Studie mit diesen Patientenzahlen zu machen, ist zumindest bei dieser Indikation nur schwer möglich. Da, wo es möglich ist, haben wir es gemacht. Wir haben beim medullären Schilddrüsenkarzinom und beim NSCLC etwas mehr Patienten. Da gibt es größere Studien mit herausragenden Ergebnissen, die wir publiziert haben. Beim nicht medullären Schilddrüsenkarzinom ist die Patientenzahl so gering, dass das nicht möglich sein wird, fürchte ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Krause. – Frau Nink, IQWiG, dann Herr Schmidt, GKV-SV.

**Frau Nink (IQWiG):** Meine Frage ist schon teilweise beantwortet. Ich wollte noch einmal darauf abstellen, dass Frau Kretschmer in ihrem Eingangsstatement auf teilweise dramatische Effekte hingewiesen hat. Meine Frage wäre, auf welchen vergleichenden Daten eigentlich diese Aussage fußt. Sie haben sowohl mit diesem Dossier als auch mit dem anderen Dossier keine vergleichenden Daten vorgelegt. Meine Frage wäre noch nach vergleichenden Daten, RCT in dieser Indikation gewesen. Aber dazu haben Sie schon ausgeführt. Frau Kretschmer hat elf bis 70 Patientinnen und Patienten pro Jahr genannt. Das wäre eine Patientenzahl, mit der sich eine kleine RCT durchaus machen ließe, die gegenüber einem naiven Vergleich sehr viel mehr Sicherheit in den Daten hat. Das nur dazu als Anmerkung. Aber meine Frage wäre: Worauf basieren Sie diese beschriebenen dramatischen Effekte?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. – Frau Professor Kretschmer, Sie sind direkt adressiert.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ich gebe das gern an meinen Kollegen, Herrn Krause, weiter. Vielleicht noch drei Worte vorweg, bevor der medizinische Profi dort einsteigt: Die dramatischen Effekte, darauf wird er gleich eingehen, sind die sehr deutlichen Ansprechraten und die von den Patienten wahrgenommenen Verbesserungen in der Symptomatik. Aber dazu kann der Kollege etwas Besseres sagen. Vorweg auch noch zu der Thematik mit den wenigen Patienten, drei bis zehn waren es, glaube ich: Das ist eine Zahl, bei der unsere Development-Gruppe sagen wird, damit lässt sich sinnhaft keine klinische Studie mit einem Vergleich durchführen. – Wenn es für Sie okay ist, macht Herr Krause weiter.

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

**Herr Dr. Krause (Lilly):** Vielleicht noch einmal zu den dramatischen Effekten: Kurz zurück zum Schilddrüsenkarzinom: 95 Prozent PFS-Rate nach zwei Jahren. Wie sieht es denn bei Lenvatinib/Sorafenib aus? Bei Lenvatinib liegt der Wert bei 48 Prozent. Die Daten gibt es aus der Phase III, 48 Prozent der Gesamtpopulation. Wir haben Ansprechraten, das haben wir gehört von Sorafenib von 12 Prozent. Wir haben 95 Prozent Ansprechen. Das ist schon eine ganz andere Dimension.

Der dramatische Effekt, den Frau Professor Kretschmer meint, bedeutet: Wir bekommen Feedback von vielen Ärzten, dass sie eine Symptomverbesserung innerhalb von wenigen Tagen sehen. Wir haben zahlreiche Geschichten von Ärzten, die sagen – Ein Arzt hat uns erzählt, ich habe die Patientin im Hospiz angemeldet, habe dann gesehen, sie ist RET-positiv, bekam die RET-Therapie – Innerhalb von acht Tagen war die Patientin wieder wohlauf und wollte nach Hause. Ich habe letzte Woche mit einem Arzt telefoniert, das würde jetzt meinen Kollegen Christian Schneider-Fresenius betreffen, Brustkrebspatientin, drei Chemotherapien, die nicht angesprochen haben, Selpercatinib verabreicht, innerhalb von wenigen Tagen Symptomverbesserung. Sie geht jetzt auch wieder arbeiten. Das gibt es mit Chemotherapien, auch mit Immunchemotherapien, so nicht. Das sind Dinge, die ich in 25 Jahren so noch nie gesehen habe. Das war neu für mich. Am Anfang habe ich es gar nicht glauben können. Aber das sind tatsächlich Effekte, die mit diesem Wirkprofil verknüpft sind. Wir haben die Präzisionsonkologie, und das ist eine Erkrankung des Genoms. Das Genom bewirkt, dass eine Zellkomponente falsch zusammengebaut wird. Diese Präzisionsonkologie, diese zielgerichtete Therapie, geht direkt an diese falsch zusammengebaute Zellkomponente und hat dadurch diese maximalen Effekte bei sehr guter Verträglichkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Frau Prof. Dr. Dierks (DGHO):** Ich würde auch gern etwas dazu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe Sie gesehen, Frau Professor Dierks. – Danke schön, Herr Dr. Krause. – Frau Professor Dierks, bitte.

**Frau Prof. Dr. Dierks (DGHO):** Ich möchte gerne aus der Praxis berichten: Wir haben viele Patienten, die mit Lenvatinib oder Sorafenib behandelt werden, und diese Patienten leiden wirklich sehr unter unserer Kinaseinhibitor-Therapie. Dieser Leidensdruck baut sich über die Zeit immer stärker auf. Man muss sagen, das Problem bei den Schilddrüsenkarzinomen ist, wenn man einmal mit der Therapie angefangen hat. Lenvatinib ist nicht direkt auf RET gerichtet, sondern das ist eigentlich ein VEGF-Rezeptorinhibitor und zielt auf andere Kinasen. Sorafenib targetet das Gen auch nicht direkt, was quasi hier fusioniert und aktiviert ist. Das heißt, wir müssen die Patienten im Prinzip jahrelang unter dieser Dauertherapie halten.

Was man vor allem bei Lenvatinib sagen muss, ist, die Patienten nehmen sehr stark an Gewicht ab. Sie haben das Hand-Fuß-Syndrom. Sie können teilweise kaum noch laufen. Sie haben wirklich sehr schwere Nebenwirkungen. Manche haben so starke Durchfälle, dass sie quasi Opioide nehmen müssen, damit man die Darmfunktion überhaupt irgendwie in den Griff bekommt. Es ist so, dass wir einige Patienten auf Selpercatinib umsetzen konnten, weil wir gefunden haben, dass es eine Alternative gibt. Das ist wirklich wie ein Schalter, den man



umlegt, und die Patienten haben diese ganzen Nebenwirkungen einfach nicht mehr. Sie haben wieder eine fast normale Lebensqualität.

Wir haben viele RET-mutierte Patienten, das heißt, wir haben viele, die aus anderen Indikationen Selpercatinib nehmen. Die können größtenteils voll arbeiten, sind wieder total funktionsfähig, haben ein normales soziales Leben, weil sie Auto fahren können, ohne dass sie im 15-Minuten-Takt anhalten müssen, weil sie auf Toilette müssen und so. Das hat für diese Patienten wirklich einen extrem positiven Effekt. Ich hebe gar nicht auf die Effektivität ab, die sehe ich auch. Ich sehe das als Arzt vor allem das ausgesprochen positive Nebenwirkungsspektrum, weil das das ist, was unseren Patienten sehr schnell zugutekommt, ihnen weiterhilft und für sie wahrscheinlich teilweise sogar der entscheidendere Punkt bei einer Dauertherapie ist, die diese Patienten nehmen müssen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Dierks. – Frau Nink, haben Sie eine Nachfrage, oder kann ich an Herrn Schmidt weitergeben?

**Frau Nink (IQWiG):** Vielen Dank für die eindrucksvollen Schilderungen. Es ist immer sehr beeindruckend, wenn sich einzelne Patienten so positiv entwickeln. Ich wollte nur sagen, um das ein wenig einzusortieren: Hier in der Nutzenbewertung geht es darum, dass wir vergleichende Daten haben, die wir uns anschauen können, und die hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen seines Dossiers nicht vorgelegt. – Das nur noch einmal zur Einsortierung. Ansonsten vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. – Herr Schmidt, GKV-SV.

**Herr Schmidt (GKV):** Wenn der Themenkomplex abgeschlossen ist, würde ich allgemein zur Situation im Anwendungsgebiet fragen. Wir haben die Erwachsenen in der zweiten Linie schon bewertet und damals relativ intensiv über den Therapiealgorithmus in der Situation vor der zweiten Linie gesprochen. Mich interessiert – das vielleicht an die Kliniker und auch die Patientenvertretung gerichtet, ich bin nicht sicher, ob Herr Rimmel heute da ist – wie sich das Anwendungsgebiet mit der Zulassung von Selpercatinib in der ersten Linie entwickeln wird, aber vielleicht auch mit Blick auf die Folgenlinien dazu noch eine Stellungnahme.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schmidt. Wer möchte dazu von den Klinikern etwas sagen? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann anfangen. Weil Frau Dirks den Hut für die Leitlinie ebenfalls aufhat, kommt sie nicht darum herum. Ich glaube, der Punkt ist für uns wichtig, das haben wir in der Stellungnahme gesagt. Wir halten die Subgruppenbildung methodisch für schwierig. Ich glaube, die Subgruppe der vorbehandelnden Patienten hat zwei Patientinnen in der Studie umfasst, die LIBRETTO-001 vorgelegt hat. Das ist schwierig. Das macht es komplizierter. Das heißt, im Moment wird angesichts des günstigen Nebenwirkungsspektrums, ich sage das einmal vorher, an erster Stelle die Testung auf RET-Fusionen sein. Das werden wir obligat festschreiben und dann als erstes die Option für Selpercatinib nehmen. Der Riesenvorteil von Selpercatinib, das können wir nachher noch diskutieren, ist, dass das Ansprechen innerhalb von zwei Monaten eigentlich immer da ist. Wir kennen nichts, was darüber hinausgeht. Das heißt, wir haben eine schnelle kurze erste Therapie und wissen nach diesen zwei Monaten, ob der Patient, die Patientin anspricht, und dann muss im Zweifelsfall auf die alternative Therapie gewechselt werden. Das wäre der Multikinase-Inhibitor. Ich glaube, ich würde mich so weit aus dem Fenster lehnen, das festzuschreiben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Professor Dierks.

**Frau Prof. Dr. Dierks (DGHO):** Ich würde mich dem total anschließen. Ich sehe das auch so.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich noch Wortmeldungen von Frau Kretschmer und Herrn Krause. Frau Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ich würde zuerst an Herrn Krause geben, weil ich ein anderes Thema hatte und auf den Einwurf von Frau Nink eingehen wollte.

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

**Herr Dr. Krause (Lilly):** Das ist eben gesagt worden. Wir reden hier von Erstlinienpatienten, die beim nicht medullären Schilddrüsenkarzinom radiojodrefraktär sind. Da wäre die Anschlusstherapie, aber das haben wir eben gehört, Lenvatinib/Sorafenib in der nächsten Linie. Es geht ab und zu ein wenig durcheinander, auch mit den medullären Schilddrüsenkarzinomen. Das sind andere Therapieoptionen, aber auch hier haben wir inzwischen eine Erstlinienzulassung, sodass wir das nicht durcheinanderwerfen dürfen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schmidt, haben Sie eine Nachfrage, bevor ich Frau Kretschmer drannehme?

**Herr Schmidt (GKV):** Nein, ich glaube, das war jetzt eindeutig. Vielen Dank.

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

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Frau Nink, ich will auf Ihren Einwurf eingehen, dass wir keine Daten vorgelegt haben, die für die Nutzenbewertung verwertbar sind. Genau das ist das Problem, weil das Rahmenwerk den methodologischen Hintergrund für die frühe Nutzenbewertung dieser Präzisionsonkologika nicht adäquat abbilden kann. Wir haben gehört – wir werden es gleich noch einmal hören –, wir haben sehr geringe Patientenzahlen pro Jahr. Klinische Studien sind möglich, aber nur so, wie wir sie gemacht haben. Haben wir größere Entitäten, das NSCLC, das medulläre Schilddrüsenkarzinom, haben wir diese Studien aufgelegt. Es dauert, bis man da positive Effekte hat.

Ich darf sagen – ein Mediziner darf das wahrscheinlich nicht sagen, aber ich darf es –, dass die Patienten wahrscheinlich nicht mehr an dem Tumor versterben werden, weil die Wirksamkeit so extrem hoch ist. Wie wollen wir dann in der Onkologie überzeugende, signifikante, mit vielen Patienten unterstützte Overall-Survival-Überlebensraten zeigen? Das ist genau das Spannungsfeld, das es für die Präzisionsonkologika gibt. Sie sind in der Methodologie nicht adäquat abgebildet. Wir bemühen uns dort, wo es möglich ist, aber für die soliden Tumoren – dazu kommen wir wahrscheinlich gleich noch – und für das nicht medulläre Schilddrüsenkarzinom, das wir gerade diskutieren, sind Phase-III-Studien vergleichend nicht möglich. Wir werden darauf stehenbleiben müssen, dass wir diese deskriptiven Effekte, diese persönlichen Beschreibungen haben. Die Mediziner sehen es. Die gute Wirksamkeit das ist das, was zählt und für die Patienten den Unterschied macht. Deshalb plädiere ich dafür, auch wenn wir noch nicht am Ende sind, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zu vergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kretschmer. – Herr Jantschak, KBV.

**Herr Dr. Jantschak (KBV):** Ich habe gerade von Frau Kretschmer gehört, dass die Patienten wahrscheinlich nicht mehr an der onkologischen Erkrankung versterben werden. Dazu eine Rückfrage an die Fachgesellschaften: Sind Resistenzmechanismen zu diesem Wirkstoff bekannt?

**Frau Prof. Dr. Dierks (DGHO):** Dem würde ich mich nicht anschließen, dass die Patienten nicht mehr an ihrem Tumor versterben. Ich glaube, das wissen wir einfach nicht. Dafür gibt es keine ausreichende Datenlage. Wir wissen nicht, wie lange die Patienten auf die Therapien ansprechen. Es gibt zumindest beim medullären Schilddrüsenkarzinom Resistenzentwicklungen. Bei den Fusionen wissen wir es nicht. Aber natürlich können auch da Resistenzen auftreten, und die werden wir im Laufe der Zeit sicherlich beobachten. Ich glaube, ich würde jetzt nicht so weit gehen, zu sagen, dass wir damit keine Resistenzen erzeugen und dass die Patienten nicht mehr an dem Tumor versterben. Vor allem ist es so, das sind häufig die Patienten mit dem papillären Schilddrüsenkarzinom. Da gibt es eine Untergruppe, die beim Auftreten der Erkrankung noch relativ jung ist. Sie sind oft zwischen

30 und 40 Jahre alt. Da gibt es eine sehr lange Zeit, in der diese Resistenzen entstehen können. Ich glaube, da muss man noch abwarten.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nachdrückliche Unterstützung auch auf Ihre erste Frage bezogen, Herr Hecken, bei der es um die Jugendlichen ging. Es ist zu mutig, das festzustellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak, Nachfrage?

**Herr Dr. Jantschak (KBV):** Nein, danke.

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

**Herr Dr. Krause (Lilly):** Ich wollte das ergänzen, was Frau Kretschmer gesagt hat. Es ist schwierig, jetzt abzusehen, wo wir mit dem Median Überleben landen werden. Aber was Frau Kretschmer sicher sagen wollte, ist, dass wir bei diesen modernen Präzisionsonkologien einen Trend sehen. Ich komme gerade vom ESMO. Auf dem ESMO wurde wieder eine neue Substanz gezeigt, ALK-Inhibitor beim Lungenkarzinom. Man dachte die ganze Zeit, die verfügbaren ALK-Inhibitoren lassen sich nicht übertreffen. In einer Studie ist eine Substanz gezeigt worden, die noch wirksamer und noch verträglicher ist. Aber wo geht es hin? Darauf wollte ich hinaus. Man sieht, dass, wenn man hier Substanzen hat, die präzise festbinden und ein klares Profil haben, was den Rezeptor angeht, erreicht man – im Laufe der nächsten Jahre, werden wir das sehen – eine Situation, wo die Patienten immer später versterben und sich das dann mit der normalen Lebenserwartung überschneidet. Das geht in diese Richtung. Selpercatinib ist einer der Vertreter dieser neuen Substanzklassen. Ich habe mich auf dem ESMO bestätigt gesehen, dass das der richtige Weg ist, wenn man entsprechende Konstrukte hat, die fest und präzise binden, und Selpercatinib ist ein Vertreter dieser Klasse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe gesagt bekommen, dass Herr Dr. Rieke die Hand gehoben hat. Bitte dann im Chat melden, weil ich nur einen Teil der Teilnehmer auf dem Bildschirm habe. Herr Dr. Rieke, dann Herr Dr. Bartmann von der KBV. Herr Rieke von der DGHO, bitte.

**Herr Dr. Rieke (DGHO):** Ich würde mich gerne zum Thema Resistenzentwicklung und Einsatz zielgerichteter Substanzen bei targetierbaren Treiberalterationen melden. Es ist so, dass wir, wenn wir die Daten sehen, im Einsatz in verschiedenen Therapielinien tatsächlich höhere Ansprechraten in den früheren Therapielinien haben, wahrscheinlich, weil bei dem vorherigen Einsatz unselektiverer Varianten oder Therapien in früheren Therapielinien doch Resistenzoptionen herangezüchtet werden, die frühzeitiger zum Tragen kommen, wenn das selektivere Medikament später eingesetzt wird. Das lässt sich ganz gut bei anderen treiberpositiven Tumoren zeigen. Insbesondere bei den RET-Mutations-positiven medullären Schilddrüsenkarzinomen, glaube ich, kann man das auch so aus den Daten ableiten.

Für die RET-Fusions-positiven Tumoren liegen noch nicht ausreichende Daten vor. Aber die wenigen untersuchten Daten zeigen, dass da hauptsächlich On-Target-Mutationen zur Resistenz führen. Wir verstehen zumindest bei einem Teil der Patientinnen und Patienten schon, warum Resistenzen auftreten. Die Information, die ich klinisch aus den vorliegenden Daten in verschiedenen Tumorentitäten ziehe, ist, dass bei sehr selektiven Inhibitoren der frühzeitige Einsatz wahrscheinlich erst später und vielleicht weniger zu Resistenzen führt. Zu dem Punkt der Heilung oder dass Patienten eine normale Lebenserwartung haben, würde ich mich auch sehr zurückhaltend äußern. Die Daten haben wir einfach noch nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Rieke. – Herr Bartmann, KBV.

**Herr Bartmann (KBV):** Ich habe eine Nachfrage an den Hersteller, und zwar bezieht sich das auf die Zulassung. In Amerika ist Selpercatinib schon seit einigen Jahren zugelassen. Ich wollte mich erkundigen, ob es Erkenntnisse zu den Themen gibt, die hier angesprochen sind, zu Resistenzen oder zur allgemeinen Verträglichkeit und Wirksamkeit, die aus dieser doch

schon recht langen Anwendung in den Vereinigten Staaten in irgendeiner Weise publiziert worden sind.

Eine zweite Frage möchte ich anschließen, die sich auf das als sehr günstig angesprochene Nebenwirkungsprofil bezieht. Ich würde gern wissen, welchen Stellenwert Sie der Pneumonie beimessen, die als sehr häufige Nebenwirkung genannt ist. Vielleicht noch eine zusätzliche Frage, die ich gleich anschließen möchte: Die seltenen Erkrankungszahlen. Warum ist das nicht als Orphan Drug zugelassen worden? Können Sie etwas dazu sagen, oder irre ich mich da, dass es nicht als Orphan Drug zugelassen ist? Das sind einige Fragen. Ich danke Ihnen, wenn Sie mir dazu Auskunft geben können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Krause.

**Herr Dr. Krause (Lilly):** Das sind verschiedene Fragen. Die letzte Frage werde ich an Frau Henkel weitergehen, aber zunächst zu der Frage, früher zugelassen in den USA. Wie sieht es mit der Datenlage aus? Tatsächlich ist es so, dass wir zum Beispiel da, wo die Patienten etwas zahlreicher sind, beim medullären Schilddrüsenkarzinom, inzwischen Phase-III-Studien haben, bei denen ein direkter Vergleich mit den zur Verfügung stehenden zugelassenen Therapieoptionen möglich war. Weltweit sind Studien gelaufen, viele bei über 80 Zentren. Weltweit heißt inklusive USA. Man sieht wieder die dramatischen Effekte, dramatische Unterschiede im Vergleich zur Standardtherapie, extrem gute Verträglichkeit – Phase-III-Studie, vorgestellt letztes Jahr auf dem ESMO, jetzt eingegangen in die Fachinformation. Das war eine der Forderungen, die die Behörde gestellt hat.

Das ist beim nicht medullären Schilddrüsenkarzinom anhand der extrem geringen Patientenzahlen nicht möglich. Wir werden keine Phase-III-Studie machen können. Wie gesagt, wir haben seit 2017 systematisch weltweit Patienten gesammelt. Das sind 24. Mit den Patientenzahlen kann man keine größere Studie aufsetzen. Auch wenn man einen indirekten Vergleich rechnen wollte, gibt es die Daten insofern nicht, als die RET-Alteration, selbst wenn sie identifiziert wurde, nicht analysiert wurde, weil es keine zur Verfügung stehende Therapieoption gab. Das heißt, es gibt diese Daten, die wir brauchen würden, in der Literatur nicht.

Was die Pneumonie angeht, ist das eine Nebenwirkung, die auftreten kann. Aber man muss immer sehen, ob es behandlungsbedingend ist oder nicht. Hier sehen wir beim Lungenkarzinom, dass diese behandlungsbedingte Pneumonie so nicht auftritt. Wenn Sie die Nebenwirkungen betrachten, sehen Sie, dass das mit Selpercatinib eine Therapie ist, die über Jahre durchgeführt wird. Die Patienten haben keinen Prozess. Sie bleiben jahrelang auf Therapie, und alles, was in der Zeit beobachtet wird, wird notiert. Natürlich haben Patienten – im Gegensatz zu früher sind sie nur vier, sechs Monate therapiert worden – jetzt Jahre, viele Winter hinter sich, lange Phasen, in denen es Ihnen nicht so gut ging. Da können alle möglichen Dinge wie eine Grippe, eine Erkältung passieren, die dann notiert wird. Dazu gehört auch eine Pneumonie. Treatment-related ist etwas, was für Selpercatinib nicht typisch ist. – Die letzte Frage gebe ich an Frau Henkel weiter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Henkel, zum Orphan-Status.

**Frau Dr. Henkel (Lilly):** Wir haben auf der Ebene der EMA ein methodisches Problem. Es ist so, Selpercatinib hat jetzt verschiedene Indikationen zugelassen, und man sieht die extrem kleinen Patientenzahlen, die eigentlich für einen Status als Orphan Drug geeignet wären, wenn nicht sogar als Ultra-Orphan-Drug-Status. Allerdings ist es so, dass wir auch die Zulassung in der NSCLC haben, und die EMA schaut auf die Gesamtindikation, nicht auf die molekulargenetischen Marker. Dementsprechend haben wir hier die Situation, dass wir ein Produkt haben, das für einen kleinen Anteil an Patienten, wenn die Diagnostik angeschlagen hat, ein sehr gutes Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil hat. Allerdings haben wir aufgrund der Limitation nicht diesen Status und müssen hier zum Beispiel das Volldossier einreichen, obwohl wir uns im Bereich eines Ultra Orphan Drugs befinden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Klar. Das ist damit hinreichend erklärt. – Herr Bartmann, sind Sie zufrieden?

**Herr Bartmann (KBV):** Ja, vielen Dank für die Informationen. Ich habe eine zusätzliche Frage, und zwar zu den Subpopulationen, die vom pU mit den differenzierten anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen und den bei Jugendlichen ab zwölf Jahren eingerichtet worden sind. Hat man aufgrund dieser sehr geringen Teilnehmerzahlen durch die Bildung der Subpopulationen irgendwelche Erkenntnisse gewinnen können, weil das nicht weiter aufgegriffen ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Krause.

**Herr Dr. Krause (Lilly):** Was die Kinder angeht, hat Lilly eine eigene Studie gestartet. Das Schilddrüsenkarzinom ist eine der wenigen Krebserkrankungen, die auch bei Kindern gehäuft auftreten können. Beim medullären Schilddrüsenkarzinom gibt es tatsächlich eine vererbte Variante, die die Kinder betrifft. Das nicht medulläre Schilddrüsenkarzinom kann Kinder auch betreffen, das ist aber seltener. Obwohl es so selten ist, haben wir in dieser Studie weltweit tatsächlich zehn Kinder importieren können, allerdings zum Teil vorbehandelte. Das heißt, das wurde detektiert. In der Folge wurde gesehen, die haben eine RET-Fusion, und dann wurden sie behandelt, also eine Mischpopulation. Aber wir haben eine eigene Kinderstudie.

Was das anaplastische Schilddrüsenkarzinom angeht: Das ist ein sehr seltenes, aber sehr aggressives. Es ist eine sehr aggressive Krebserkrankung, eine der aggressivsten, die man kennt, die ganz anders behandelt und therapiert wird als das nicht medulläre oder das medulläre Schilddrüsenkarzinom. Hier haben wir in der Population vier vorbehandelte Patienten analysieren können, da hat es funktioniert. Bei den nicht Vorbehandelten hatten wir keine. Trotzdem, wenn man in die Guidelines schaut: Es wird aktualisiert. In der amerikanischen Guideline Schilddrüsenkarzinom sind es vier beim anaplastischen. Es ist abgetrennt von den anderen Schilddrüsenkarzinomen als Therapieempfehlung enthalten. Obwohl es wenig Patienten gibt, hat die amerikanische Association gesagt, das ist eine Therapieoption für Patienten, die diese RET-Alteration haben, auch bei den anaplastischen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Krause. – Herr Bartmann, ist die Frage beantwortet?

**Herr Bartmann (KBV):** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe keine Fragen zu dem 1061-er mehr und würde zu dem 1062-er schwenken. Dazu die Frage an die Kliniker: In Ihrer Stellungnahme weisen Sie darauf hin, dass wir – ich sage einmal – in dem Mischkollektiv in der einarmigen Studie LIBRETTO-001 Remissionsraten von 43,9 Prozent sehen, und Sie leiten daraus eine Wirksamkeit ab. Wir haben auch gesehen, dass wir mit Blick auf Vortherapie und Histologie ein sehr heterogenes Patientenkollektiv vor uns haben. Deshalb die konkrete Frage, Frau Kretschmer hat das schon angedeutet: Wo sehen Sie vor diesem Hintergrund heterogenes Patientenkollektiv, was Histologie und Vortherapien angeht, einen besonderen Stellenwert von Selpercatinib in der Versorgung? Gibt es bei einzelnen Tumorentitäten besondere Signale? Wir haben eben von Frau Kretschmer vom Kolonkarzinom, vom Pankreaskarzinom gehört. Oder kann man da sagen, das geht einigermaßen gleichmäßig über alle? – Herr Wörmann. Sie habe ich als erstes gesehen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann anfangen. Der wichtige Punkt ist, glaube ich, dass es in der Tat auch hier sehr kleine Gruppen gibt. Wir haben das in unserer Stellungnahme betont. Auch hier ist die Bewertung von Nebenwirkungen eine Besonderheit von Selpercatinib. Deshalb hätten wir uns dafür ausgesprochen, als Vergleichstherapie nicht Best-Supportive-Care zu nehmen, weil nicht immer nur Best-Supportive-Care gemacht wird, sondern auch Best Available Therapy. Das heißt, die bestverfügbare Therapie wäre geeignet. Wenn ich zum Beispiel mit dem Medizinischen Dienst reden würde, gäbe es die eine oder

andere Chemotherapie, die zugelassen wäre, die aber deutlich nebenwirkungsbelasteter wäre. Insofern glaube ich, dass die früher schon einmal diskutierte Formulierung „bestverfügbare Therapie“ etwas geeigneter wäre. Ich glaube, das, was uns am meisten beeindruckt, ist das Pankreaskarzinom, weil wir da auf Ansprechraten von über 50 Prozent kommen. Das ist bei vorbehandelten Patienten so gut wie überhaupt nicht möglich, und beim kolorektalen Karzinom haben wir inzwischen schon eine Viertlinientherapie. Auch da wird am Ende dieser Strecke die Remissionsrate sehr niedrig. Das will ich jetzt gerne an Herrn Krug aus Heidelberg weitergeben, gastroenterologischer Onkologe, und Herrn Rieke. Beide sind, wenn ich es böse sagen würde, Tumornagnostiker.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön – Herr Professor Krug und dann Herr Rieke, bitte.

**Herr Prof. Dr. Krug (DGHO):** Ich sehe das ähnlich wie Herr Wörmann. Wenn man sich ein paar Subgruppen anschaut, ist das Pankreaskarzinom zu nennen, bei dem keine zielgerichtete Therapie zugelassen ist, die für eine Überlebensverlängerung sorgt, dann sind die Nebenwirkungen bei zytotoxischen Therapien, die hier nur zugelassen sind, bei dem medianen Überleben von sechs bis zwölf Monaten doch relevant. Wenn wir uns die Subgruppe der Patienten anschauen, die KRAS-Wildtyp sind – das sind ungefähr 10 Prozent der Patienten mit Pankreaskarzinom –, dann ist da die RET-Fusion unter den Top 15 in den großen Sequenzierungsstudien und macht ungefähr 2 Prozent aus. Das hat aus meiner Sicht eine große Relevanz, und ist sehr wichtig.

Bei den neuroendokrinen Karzinomen ist es ähnlich. Sie sehen hier, bei den 52 Patienten sind einige, bei denen „neuroendokrin“ steht. Das neuroendokrine Karzinom hat ebenso eine desaströse Prognose, nur zugelassene zytotoxische Therapien, keine zielgerichteten Substanzen verfügbar. Wir sehen aufgrund der großen molekularen Einheiten, die wir hier in Heidelberg haben, über das Zentrum für personalisierte Medizin, aber auch über das Masterprogramm, wo wir seltene Entitäten breit sequenzieren, dass wir in diesem Bereich immer wieder Patienten mit RET-Fusion identifizieren, obwohl es selten ist, die dann exzellent tumoragnostisch von dieser Therapie profitieren. Das hat es auch zuletzt gezeigt, wenn man sich PubMed anschaut, dass einzelne Fallberichte zunehmend publiziert werden. Bei nur zugelassenen zytotoxischen Therapien und bei der Treibermutation von RET würde das aus meiner Sicht eine sehr große Rolle spielen.

Dann stimme ich Herrn Rieke zu, dass wir das gerade bei aggressiven Tumorerkrankungen sehr früh einsetzen, bei denen wir in der ersten Therapielinie einen großen Therapiedruck haben, dass wir zügig die molekulare Diagnostik durchführen und spätestens in der Zweitlinie die zielgerichtete Therapie anbieten können. Das wäre aus meiner Sicht der gangbare Weg.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Krug. – Herr Dr. Rieke, bitte.

**Herr Dr. Rieke (DGHO):** Ich habe tatsächlich heute Morgen, das war so nicht geplant, schon drei RET-Fusions-positive Tumoren bei Patienten gesehen. Darunter war eine Patientin mit einem RET-Fusions-positiven Karzinom unbekannter Primärlokalisierung. Das ist eine Patientin im deutlich reduzierten Allgemeinzustand, die schon Chemotherapie hatte, die sie sehr schlecht vertragen hat. Die Frage ist jetzt, von welcher Vergleichstherapie gehe ich aus? Was kann ich dieser Patientin realistisch anbieten, und was kann ich im Sinne der Patientin erwarten? Wenn ich mich da hineinversetze und mir die Ansprechraten anschau, frage ich mich, ob wir bei RET-Fusions-positiven Tumoren von einer eigenen Biologie reden, die in verschiedenen Organen auftreten kann, oder von einem Ereignis, das bei einer spezifischen Tumorentität auftreten kann. Insofern haben wir ähnliche Wirksamkeiten über die Erkrankungen hinweg.

Das ist aufgrund der Seltenheit für mich so noch nicht endgültig geklärt. Dazu kann ich mich noch nicht weiter äußern. Was ich aber sehe, ist, dass ich keinen überzeugenden Anhalt

dafür habe, dass es eine Entität gibt, bei der es überhaupt nicht funktioniert. Dafür sind die Fallzahlen zu niedrig, sodass ich denke, dass das eine Situation ist, in der ich dieser Patientin guten Gewissens eine zielgerichtete Therapie mit einer erwartbaren Remission und vor allem einem sehr guten Toxizitätsprofil anbieten würde. Das ist für mich eine Situation, wo ich glaube, dass die Möglichkeit, in einem tumoragnostischen Setting ein molekular definiertes Target zu adressieren, eine sehr gute Möglichkeit für diese Patientinnen und Patienten darstellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Rieke. – Gibt es Fragen von den Bänken, der PatV? – Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak (KBV):** Zu diesem Komplex tumoragnostisches Anwendungsgebiet eine Frage: Wir reden nicht über Mutation, sondern über Fusion. Beim Schilddrüsenkarzinom haben wir Ansprechraten von 90 Prozent, aber dann doch bei Pankreas 50 Prozent, Kolorektal 30 Prozent. Dieser Wirkstoff ist eher semipräzise. Wenn das ein so klar definiertes Kollektiv ist, warum ist das so? Warum kommt man nur in einigen Entitäten auf 30 bzw. 50 Prozent? Liegt das möglicherweise daran, dass die Patienten vielleicht doch nicht so präzise identifiziert werden, die am meisten davon profitieren? Oder spielen noch andere molekular-genetische Hintergründe in den einzelnen Geweben eine Rolle?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Rieke, dann Herr Wörmann.

**Herr Dr. Rieke (DGHO):** Das ist eine ausgezeichnete Frage, die wir, glaube ich, noch nicht endgültig beantworten können. Wir haben mit der ersten tumorübergreifenden Zulassung mit den NTRK-Inhibitoren zwei deutlich höhere Ansprechraten in den meisten Entitäten, wobei darunter sehr viele Entitäten sind, die so klein sind, dass wir das am Ende nicht genauer beantworten und auch nicht genauer quantifizieren können. Ähnlich würde ich das hier sehen. Da haben wir auswertbar auch etwas über 50 Patientinnen und Patienten. Das heißt, in den Untergruppen sind so wenige vertreten, dass ich glaube, man kann nicht wirklich sagen, wie das über die verschiedenen Entitäten zusammenhängt. Ich glaube, Punkt eins ist immer, dass man in solchen Studien berücksichtigen muss, wie, wo und wie gut so eine Diagnostik gelaufen ist. Dann haben wir hier ein erheblich vorbehandeltes Patientenkollektiv, und die dritte Frage ist: Gibt es modulierende Faktoren in den einzelnen Entitäten? Das ist aus meiner Sicht aktuell noch nicht beantwortbar.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe eine Ergänzung: Das ist kein neues Phänomen. Wir haben das bei den BRAF-Inhibitoren seit dem Beginn gesehen. Bei der Haarzell-Leukämie macht ein BRAF-Inhibitor eine Remissionszahl von 95 Prozent. Es gibt keinen, der nicht anspricht. Beim kolorektalen Karzinom liegen wir bei 10 Prozent. Das heißt, diese Kontextualität der Aberration ist eigentlich eher ein gängiges als ein besonderes Phänomen für RET-Fusionen. Ich glaube, es ist gerade beschrieben worden, dass wir möglicherweise mittelfristig Faktoren identifizieren werden, die dagegen sprechen, einen spezifischen Inhibitor einzusetzen, weil wir sagen, es gibt anderes, das besser ist. So weit sind wir aber nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Professor Dierks und anschließend Herr Schneider-Fresenius.

**Frau Prof. Dr. Dierks (DGHO):** Eine Sache, die einen Unterschied macht, ist die Mutationsrate komplett in den Tumoren. Zum Beispiel ist es so, dass wir bei den Schilddrüsenkarzinomen eine extrem niedrige Mutationsfrequenz haben und man davon ausgehen kann, dass diese Fusion fast am Anfang der Entstehung des Schilddrüsenkarzinoms steht, wohingegen es zum Beispiel beim Kolonkarzinom wahrscheinlich nicht die erste Mutation ist, die auftritt, sondern dass es eine Mutation ist, die etwas später im Verlauf auftritt. Das kann den Unterschied ausmachen. Ich glaube, das sind Dinge, die man noch genauer untersuchen muss. Aber es ist trotzdem so, dass diese RET-Fusion bei einem

Großteil der Patienten die Treibermutation darstellt, also die Mutation, die im Prinzip die Proliferation und die Metastasierung vom Tumor vorantreibt und es dementsprechend wichtig ist, dass diese gezielt getargetet wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Dierks. – Herr Dr. Schneider-Fresenius vom pU.

**Herr Dr. Schneider-Fresenius (Lilly):** Ich wollte zur Sicherheit ergänzen: Selpercatinib ist eine präzise wirkende Substanz. Sie erkennt Fusionen, RET-Fusionen, übergreifend in den verschiedenen Tumoren. Es ist, glaube ich, nicht möglich, anzunehmen, dass zum Beispiel im Kolonkarzinom Selpercatinib weniger präzise wirkt. Das hat, wie Dr. Rieke gesagt hat, wahrscheinlich damit zu tun, dass es andere Tumoren sind, weiter fortgeschritten, dass die Patienten älter sind usw. Die modulierenden Faktoren, die wir nicht kennen, können sicherlich die Effekte beeinflussen, aber nicht die Wirksamkeit, wie präzise Selpercatinib wirkt. Das ist sicherlich nicht von der Tumorentität und Histologie abhängig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Rieke, Sie haben sich noch einmal gemeldet.

**Herr Dr. Rieke (DGHO):** Der andere Punkt, den man vielleicht auch berücksichtigen sollte, ist, dass diese RET-Fusionen bei Tumoren letztlich eine andere Biologie hervorrufen können, dass es Untersuchungen gibt, dass RET-Fusions-positive Tumoren tendenziell eine etwas schlechtere Prognose haben, sodass man, glaube ich, in dieser Untergruppe sagen muss, dass eine Vergleichstherapie nicht adäquat untersucht ist, weil die vergleichenden Chemotherapien bei vielen Erkrankungen nicht gezielt bei RET-Fusions-positiven Tumoren getestet wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Rieke. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak (KBV):** Nur noch einmal, dass ich das für mich zusammenfasse: Das heißt also, es gibt Situationen, da ist die RET-Fusion sozusagen der Treiber, und bei einigen Tumoren ist es so, dass es on top kommt, möglicherweise mit anderen Alterationen, und dass es letzten Endes möglicherweise unklar ist, was der Treiber ist, sodass es dann wahrscheinlich eine Frage der Diagnostik ist, wie man möglicherweise bei einem Patienten mit mehreren Findings eine Therapie auswählt. Wie würden Sie dann vorgehen? Geht es eher um einen Therapieversuch? Man findet irgendwie RET, vielleicht noch andere Sachen, und dann probiert man es. Oder wie muss man sich das vorstellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Rieke, Sie haben genickt. Wer nickt, ist dran.

**Herr Dr. Rieke (DGHO):** Darauf antworte ich gerne, weil das mein Schwerpunkt ist oder etwas, womit wir uns gerne beschäftigen. Aus meiner Sicht sind für solche Fälle molekulare Tumorboards da. Wir haben häufig oder bei vielen Erkrankungen komplexe molekulare Profile. Das heißt, wir haben verschiedene Alterationen, die möglicherweise mit verschiedenen Therapien behandelbar wären, und müssen auf der Basis von limitierten Daten evidenzbasierte Therapieempfehlungen treffen. Das kann sehr hochindividuell sein und für so etwas haben wir molekulare Tumorboards, um das zu diskutieren. Ich selber – aber das ist jetzt Wissenschaft, die ich ganz gezielt nicht in der klinischen Routine einsetzbar finde – habe schon einmal untersucht oder wir haben gezeigt, dass die Mutationslast, je komplexer ein Tumor genetisch ist, letztlich negativ mit dem Ansprechen auf zielgerichtete Therapien zusammenhängt. So eine Mutationslast oder genetische Komplexität kann im Laufe der Erkrankung zunehmen. Das sind aber Dinge, die wir nicht endgültig beantworten können und die einfach Stand jetzt noch keine größere Rolle spielen. Für mich sind das im Einzelfall konkrete Überlegungen, die in molekularen Tumorboards zu beantworten sind. Da sprechen wir aber wirklich von einer hochindividualisierten Therapie. Das ist, glaube ich, im Moment in Zulassungszusammenhängen oder Studien so nicht abbildbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rieke. – Herr Jantschak, zufrieden?



**Herr Dr. Jantschak (KBV):** Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles klar. Weitere Fragen sehe ich nicht. Dann gebe ich Frau Kretschmer noch einmal das Wort.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Vielen Dank, Herr Hecken. Ich fasse das gerne zusammen: Die sehr ausführliche Diskussionen zu Selpercatinib interpretieren wir einmal so, dass es ein großes Interesse daran gibt und die wirklich bedeutsamen Effekte, die wir hier sehen, nicht nur für uns, sondern hoffentlich auch für die, die hier beteiligt waren, bemerkenswert sind; denn diese Präzisionsonkologika machen den Unterschied in der Therapie. Sie sind für die Patienten extrem schnell wahrnehmbar. Die Nebenwirkungslast ist gering. Wir haben ein sehr gutes Sicherheitsprofil, das sich deutlich von dem abhebt, was die Alternativen für diese Patienten sind. Wir haben zum Teil hohe Remissionsraten, gerade beim nicht medullären Schilddrüsenkarzinom.

Bei den soliden Tumoren ist das Bild etwas gemischter. Herausgehoben haben wir hier das Pankreaskarzinom, das eines der aggressivsten Karzinome und schlecht behandelbar ist, wo wir, wenn der Patient eine RET-Genveränderung hat, eine sehr gute Lösung für den Patienten bringen, indem sich die Lebensqualität und die Nebenwirkungslast verbessern und das progressionsfreie Überleben deutlich ausgeweitet wird.

In der Summe stehen wir vor der Herausforderung, dass wir mit den kleinen Patientenzahlen, die es für die einzelnen Entitäten gibt – meine Kollegin sprach von Ultra Orphan –, in die Problematik hineinkommen, dass wir keine vergleichenden Studien vorlegen können, was auch für uns bedauerlich ist. Wir haben es für die größeren Entitäten gestartet, aber hier wird es extrem schwierig. Wir plädieren in der Summe für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die Effekte bemerkenswert sind, die Patienten positiv mit dieser Therapie in ihr Leben schauen können. Die Rahmenbedingungen geben das im Augenblick zwar nicht her, aber es ist eine Entscheidungshoheit des G-BA. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Kretschmer, für diese kurze Zusammenfassung. Herzlichen Dank an die Kliniker und die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmens, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich zu diskutieren haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich bedanke mich bei Ihnen, wünsche noch einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:08 Uhr