



Mündliche Anhörung

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

hier: Selpercatinib (D-1204)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Oktober 2025
von 15:15 Uhr bis 16:01 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Frau Dr. Schuller

Herr Dr. Kiesel

Herr Dr. Masoudi

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

Frau Prof. Dr. Dierks

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)**:

Herr Prof. Dr. Fassnacht

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)**:

Herr Prof. Dr. Kreißl

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:15 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir fahren fort mit Selpercatinib im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes RET-mutiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom in der Erstlinie. Hier handelt es sich um eine Neubewertung nach Fristablauf.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. August dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Lilly Deutschland GmbH, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie und die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin in einer gemeinsamen Stellungnahme sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst der guten Ordnung halber die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland müssten anwesend sein Frau Professor Dr. Kretschmer, Frau Dr. Schuller, Herr Dr. Kiesel und Herr Dr. Masoudi, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Frau Professor Dr. Dierks und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie Herr Professor Dr. Fassnacht sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Ich vermute, Sie machen das, Frau Prof. Kretschmer?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Das mache ich gerne. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Einen schönen guten Nachmittag! Wir sind nach drei Jahren mit Selpercatinib in der Erstlinie des RET-mutierten Schilddrüsenkarzinoms erneut bei Ihnen. Wie üblich stellt sich das Team vor, das hier vor Ort ist, um Ihre Fragen zu beantworten. Dafür übergebe ich zuerst an meine Kollegin, Frau Schuller.

Frau Dr. Schuller (Lilly): Guten Tag, Johanna Schuller. Ich bin in der Market-Access-Abteilung der Firma Lilly tätig. Ich bin die Produktverantwortliche und Dossierverantwortliche für Selpercatinib. Ich übergebe an meinen Kollegen, Herrn Kiesel.

Herr Dr. Kiesel (Lilly): Guten Tag, Jacek Kiesel mein Name. Ich darf das Team heute aus der Medical-Affairs-Abteilung kommentieren, wo ich im Bereich der Onkologie tätig bin. Ich übergebe an meinen Kollegen, Herrn Masoudi.

Herr Dr. Masoudi (Lilly): Guten Tag, mein Name ist Ehsan Masoudi. Ich bin Statistiker und verantworte die Statistik für das Verfahren. Ich übergebe weiter an Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank. – Bekanntermaßen leite ich immer noch die Abteilung Market Access. Mein Name ist Beate Kretschmer. – Weil mittlerweile drei Jahre ins Land gegangen sind, seit wir mit Selpercatinib zum medullären Schilddrüsenkarzinom hier waren, führe ich noch einmal in die Erkrankung ein; denn Sie hatten multiple zahlreiche Anhörungen in den letzten drei Jahren.

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom tritt sehr selten auf. Neuerkrankungen sind circa 1.200 pro Jahr. Damit ist die Erkrankung selten. Schilddrüsenkarzinom-Patienten mit einer RET-Genveränderung sind noch seltener. Es handelt sich um maximal 540 Neuerkrankungen pro Jahr. Damit ist es tatsächlich sehr selten. Die Patienten mit einer RET-Genveränderung haben

im Vergleich zu Patienten ohne diese Treibermutation eine deutlich schlechtere Prognose und eine höhere Wahrscheinlichkeit, früher am Schilddrüsenkarzinom zu versterben. Betroffen von einem medullären Schilddrüsenkarzinom sind Erwachsene und Kinder. Die Erkrankung gilt zu Beginn als gut heilbar und behandelbar. Mit der Erstdiagnose wird dem Patienten die Schilddrüse entfernt, und die Patienten fühlen sich, als ob sie geheilt wären.

Tritt die Diagnose Metastase wieder auf, dann sieht die Situation anders aus. Die Patienten fühlen sich, als ob es ihnen schlechter geht als mit der Erstdiagnose. Wenn die Metastasen auch noch an den Stimmbändern auftreten, ist der Leidensdruck groß; denn es besteht die Gefahr, dass sie die Stimme verlieren.

Bis zur Einführung von Selpercatinib gab es für das medulläre Schilddrüsenkarzinom in der Erstlinie Cabozantinib und Vandetanib, die auch heute noch zur Anwendung kommen. Es handelt sich um Multikinase-Inhibitoren, die an vielen Kinasen unspezifisch binden. Das hat zur Konsequenz, dass sie nur schwach bis moderat wirken und dabei ein breites Spektrum von unerwünschten Ereignissen auslösen. Sie zeigen eine positive Wirkung auf das progressionsfreie Überleben, haben allerdings bis heute keinen Überlebensvorteil gezeigt.

Mit der Zulassung von Selpercatinib für Erwachsene und Kinder ab zwölf Jahren in der Erstlinie kann die Therapie mit diesen schlechter wirksamen Multikinase-Inhibitoren vermieden werden, wenn die RET-Genalteration vorliegt. Selpercatinib ist das erste und bleibt das einzige zugelassene Therapeutikum für die Behandlung des fortgeschrittenen RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinoms. Es inhibiert zielgerichtet und passgenau die Genprodukte, die durch die Treibermutation entstehen und wird oral in der Monotherapie angewendet. Auf Sicht wird es keine weiteren Therapien geben, die diese Zulassung erhalten werden.

Bereits vor drei Jahren haben wir Ihnen Evidenz vorgelegt, die den Zusatznutzen für diese hochwirksame Substanz zeigte. Damals haben wir Ihnen Überlebensraten von 95 Prozent nach zwei Jahren, Ansprechraten von mindestens zwei Jahren und zahlreiche positive patientenrelevante Endpunkte inklusive Lebensqualität vorgelegt, die die deutliche Wirksamkeit von Selpercatinib belegten. Auch zeigte der damals vorgelegte indirekte Vergleich, der historische Vergleich, bereits eine Hazard Ratio von 0,2 für das mediane Überleben. Leider konnte aufgrund der methodischen Rahmenbedingungen der Arzneimittelnutzenverordnung kein Zusatznutzen abgeleitet werden – eine Herausforderung, die die Entwicklung von zielgenauen Therapien stark erschwert und nicht immer von Vorteil für die Patienten ist.

Mit der nun im Dossier dargestellten Phase-III-Studie LIBRETTO-531 ist es uns nach vier Jahren Laufzeit gelungen, einen direkten Vergleich gegenüber Cabozantinib und Vandetanib für die erwartbaren Vorurteile von Selpercatinib entsprechend der immer noch gültigen Arzneimittelnutzenverordnung vorzulegen. Es handelt sich um eine internationale, qualitativ hochwertig durchgeführte, randomisierte klinische Studie, für die wir bei der Entwicklung des Protokolls beim G-BA waren und sie entsprechend durchgeführt haben. Wir konnten einen überragenden Vorteil beim medianen Überleben mit einer Hazard Ratio von 0,275 zeigen, etwas, was es in der Onkologie in den letzten zehn Jahren im AMNOG-Verfahren nach meiner Recherche nur ein einziges weiteres Mal gegeben hat.

Das Risiko unter Selpercatinib mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom zu versterben, ist um 72 Prozent reduziert. Dieser Vorteil geht einher mit lang andauerndem, progressionsfreiem Überleben, sehr hohen Tumoransprechraten sowie zahlreichen signifikanten Effekten auf belastende schwerwiegende Symptome wie zum Beispiel Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerz und Fatigue. Die verringerte Symptomlast unter Selpercatinib geht mit einer Stabilisierung bzw. sogar Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher.

Das Sicherheitsprofil von Selpercatinib ist günstig und mit unzähligen Parametern dem von Cabozantinib und Vandetanib weit überlegen. Dies zeigt sich bei Hypertonie, Blutungen, Nierenversagen, Hand-Fuß-Syndrom, Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Erkrankungen des Nervensystems, um nur die besonders bedeutsamen zu nennen.

Auch treten deutlich weniger Therapieabbrüche auf. Das heißt, Selpercatinib ist den Multikinase-Inhibitoren in multiplen hochrelevanten Endpunkten weit überlegen. Daher ist es nicht überraschend, dass Selpercatinib die Leitsubstanz in allen Leitlinien bei der Behandlung des RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinoms ist. Aufgrund des Wirkmechanismus ist darüber hinaus davon auszugehen, dass sich ähnliche Effekte in allen anderen Tumorentitäten der RET-Alteration wiederfinden.

Wir sehen für Selpercatinib daher aufgrund der bemerkenswerten und dramatischen Effekte beim Gesamtüberleben, bei der Mortalität und Sicherheit, der verbesserten Lebensqualität, der guten Verträglichkeit und dem Alleinstellungsmerkmal bezogen auf die Zulassung einen erheblichen Zusatznutzen als gerechtfertigt an. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer. – Meine Frage geht an die Fachgesellschaften. Wir haben hier eine sehr positive Bewertung, in der das IQWiG für nahezu alle Endpunkte bzw. für alle Endpunktkategorien Vorteile sieht und daraus einen erheblichen Zusatznutzen ableitet. Uns ist aufgefallen, dass Sie in Ihrer schriftlichen Stellungnahme zwar auf der einen Seite sagen, dass Selpercatinib in allen Endpunkten eine Überlegenheit in der vorliegenden Studie zeigt, aber mit Bezug auf das Gesamtüberleben merken Sie an, dass hier eine Nachbeobachtungszeit von mindestens drei Jahren vorliegen sollte. Das ist der einzige Punkt, an dem ich fragen möchte: Wie bewerten Sie diesbezüglich die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben? Wie schätzen Sie bezogen auf dieses Gesamtüberleben das Ausmaß der erzielten Verbesserungen ein? Das interessiert mich. Herr Professor Wörmann, Sie haben sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann es zunächst zusammenfassen, weil wir das koordiniert haben, und die anderen kommen genauso zu Wort. Der erste wichtiger Punkt in dieser Anhörung ist: Randomisierte Studien sind möglich, auch in seltenen Tumorentitäten, wenn man sich so hineinhängt. Das ist höchstes Lob an den pharmazeutischen Unternehmer. Ob man das deshalb auf alle RET-positiven Erkrankungen übertragen darf, ich verstehe die Gedanken dahinter, aber da würden wir etwas kritisch sein.

Es ist ganz wichtig beim Overall Survival, wenn ich es richtig gelesen habe: 26 von 300 Patienten sind verstorben. Das sind 26, immerhin 10 Prozent. Wir vergleichen 10 Patienten gegen 26 Patienten. Deshalb waren wir etwas leise, was das Overall Survival angeht, nicht um das infrage zu stellen. Dieses Overall Survival ist hochwichtig, weil es zeigt, dass die frühe Therapie mit dem wirksameren Medikament wichtig ist, weil viele hinterher geswitcht haben. Man kann das nicht kompensieren. Trotzdem ist rein methodisch für uns die Zahl der Ereignisse zu gering, um zu sagen, das ist jetzt schon in Stein gemeißelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Fassnacht, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Ich möchte das zumindest unterstützen. Das, was wir im klinischen Alltag mit diesem Medikament sehen, ist spektakulär. Das muss man sagen. Ein Medikament, das für diese Effektivität so wenige Nebenwirkungen hat, ist durchaus sehr bemerkenswert. Der Erfolg der Substanz und dementsprechend die niedrige Sterberate an der Erkrankung ist ein methodisches Problem, aber an der Wirksamkeit der Substanz und an der, wie ich meine, spektakulären Wirksamkeit besteht kein Zweifel.

Ich war vor vielen Jahren bei den Konkurrenzprodukten schon hier. Die waren ein großer Fortschritt zu dem, was wir zum damaligen Zeitpunkt hatten, also Cabozantinib und

Vandetanib. Im Vergleich zu dem ist das jetzt eine ganz andere Dimension, die wir erreichen. Deshalb freue ich mich, dass das IQWiG und alle anderen das auch so sehen. Das wollte ich noch einmal klar zu Protokoll geben. Ich denke, aus ärztlicher Sicht stellt das vor allem für unsere Patienten einen Riesenfortschritt dar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Fassnacht. – Frau Dierks, bitte.

Frau Prof. Dr. Dierks (DGHO): Ich möchte das auch sehr stark unterstützen. Es ist so, dass es für uns in der Hinsicht ein Game changer ist, als dass wir Vandetanib und Cabozantinib, auch wenn sie bei diesen Patienten effektiv sind, sehr zögerlich eingesetzt haben, weil diese bei den Patienten doch immer erhebliche Nebenwirkungen hatten und wir dadurch diese Therapien extrem hinausgeschoben haben. Das ist mit dieser sehr effektiven Therapie, die für die Patienten deutlich besser verträglich ist, ein erheblicher Vorteil, wenn man sie von der einen auf die andere Therapie switcht. Das ist teilweise wie Tag und Nacht. Man muss es sehr unterstützen. Aus Patienten- und Ärztesicht ist es wirklich eine Therapie, die man nur unterstützen kann, die sehr wichtig wird und die zukünftig im Rahmen des neoadjuvanten Einsatzes auch vor OP wichtig sein könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Dierks. – Frau Wernecke vom GKV-SV, bitte.

Frau Wernecke: Ich habe eine Rückfrage konkret dazu. Wir haben die wenigen Todesfälle gesehen, die Kaplan-Meier-Kurven verlaufen sehr flach. Können Sie noch konkreter werden, wie hier der natürliche Krankheitsverlauf ist? Schreitet die Erkrankung sonst schneller voran? Sehen Sie einen Unterschied bei den Jugendlichen? Wir haben die Patienten ab zwölf Jahren im Anwendungsgebiet. Gibt es einen Unterschied zu den Erwachsenen? Das interessiert uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Fassnacht, bitte.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist bei vielen Patienten besser als bei manch anderen fortgeschrittenen Tumorerkrankungen. Aber wir haben hier die Situation, dass viele Patienten in diesen Studien, oder die wir behandeln, zum Teil das Medikament später bekommen haben. Das hat wiederum mit höchster Wahrscheinlichkeit Einfluss auf den Erkrankungsverlauf. Insofern muss man sagen, wie auch Frau Dierks sagte, der Patient merkt körperlich innerhalb weniger Tage zum Teil einen Benefit der Substanz. Das hält bei vielen Patienten, seitdem wir sie gegeben haben. Wir haben viele Patienten, die sind in dieser Studie oder schon in der Vorgängerstudie behandelt, die jetzt noch unter Therapie sind. Das ist zum Teil eine langanhaltende Therapie, die auch langanhaltend gut vertragen wird. Dementsprechend hat man den Erfolg dann nochmals, wenn man vorher in dem Kontrollarm war und dann switcht. Das ist der Erfolg der Substanz, die jetzt methodisch ein Problem darstellt.

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

Frau Prof. Dr. Dierks (DGHO): Ich kann etwas zu den Zwölfjährigen sagen. Das sind fast immer Patienten, die ein MEN-Syndrom haben. Das sind quasi nie welche, die eine sporadische Erkrankung haben. Es gibt verschiedene RET-Mutationen, die teilweise auslösend sind. Es ist so, dass wir bei den Jugendlichen – wir behandeln die teilweise zusammen mit den Kinderärzten – teilweise sehr schnelle und dramatische Verläufe mit Frühknochenmetastasen usw. haben, sodass man das da auf jeden Fall befürworten will.

Diese jungen Patienten, diese familiären MEN, werden dadurch geheilt, dass sie frühzeitig die Schilddrüse entfernt bekommen, damit das medulläre Schilddrüsenkarzinom nicht auftritt. Aber wir sehen Familien, in denen das relativ spät entdeckt wird, dass das in der Familie weiter vererbt wird. Dann kommen diese Jugendlichen und Kinder eigentlich ein wenig zu spät, sodass man die Schilddrüse nicht mehr rechtzeitig entfernen kann. Dann ist es

so, dass die häufig relativ schnell diese Metastasierung erleben und das relativ aggressive Verläufe sind.

Für die ist es so, dass diese Therapie eine sehr gute Option darstellt. Man muss sagen, dass sie oft nicht nur am medullären Schilddrüsenkarzinom leiden. Sie haben oft auch Phäochromozytome und anderes. Man weiß noch nicht genau, wie der RET-Inhibitor das Auftreten verhindert. Aber man kann theoretisch ableiten, dass auch solche Krankheiten dadurch reduziert oder vermindert werden. Dazu gibt es noch keine größeren Studien. Auf jeden Fall ist es wichtig, dass die Kinder oder Jugendlichen einbezogen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Dierks. – Frau Wernecke, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Wernecke: Das ist soweit erst einmal zum Krankheitsverlauf klargeworden. Wenn Sie erlauben, möchte ich gerne den pharmazeutischen Unternehmer zum Einschluss von Jugendlichen in die Studie rückfragen. Das würde jetzt dazu passen.

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

Frau Wernecke: Ich möchte gerne fragen, warum hier so wenige Patienten unter zwölf Jahren eingeschlossen wurden. Was waren die Gründe dafür? Wir haben, glaube ich, nur einen Patienten unter 18 Jahren in der Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Herr Kiesel, bitte.

Herr Dr. Kiesel (Lilly): Wie vorhin bereits erwähnt, war es nicht unmöglich, diese Patienten in die Studie einzuschließen, aber es sind unheimlich wenige, wodurch es für uns als pharmazeutisches Unternehmen schwer ist, diese Patienten in die Studie zu inkludieren. Das ist der einzige Grund gewesen. Wie findet man diese Patienten, die sehr selten sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wernecke, bitte.

Frau Wernecke: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Dierks, bitte.

Frau Prof. Dr. Dierks (DGHO): Man muss sagen, dass die Kinder oft in anderen Zentren behandelt werden als die Erwachsenen und die keine Studienzentren sind. Man muss immer im Hinterkopf behalten, dass die pädiatrischen Onkologen und die Erwachsenen-Onkologen oft nicht kongruent sind, oft nicht am gleichen Zentrum sitzen und dadurch die Patienten einschließen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dierks, für diesen Einwurf. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Dazu habe ich direkt eine Rückfrage an den pharmazeutischen Unternehmer: Haben Sie pädiatrische Zentren in die Studie eingeschlossen? Waren pädiatrische Zentren Teil der Studie, sodass Sie darüber pädiatrische Patienten hätten einschließen können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kiesel, bitte.

Herr Dr. Kiesel (Lilly): Ich kann Ihnen zum jetzigen Zeitpunkt leider nicht sagen, wie die Verteilung der pädiatrischen Zentren gewesen ist, aber Frau Dierks und Herr Fassnacht können mich hier vielleicht unterstützen und bestätigen, dass es sich bei der Community der Schilddrüsenkarzinom-behandelnden Ärzte oder Zentren um eine sehr kleine Gruppe handelt, und man für gewöhnlich gut untereinander vernetzt ist, wodurch pädiatrische Patienten hätten eingeschlossen werden können. Aber ich bitte um Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Fassnacht, bitte.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Ich kann zumindest insofern ergänzen, wie es Frau Dierks sagte. Die Patienten oder die Familien, die in Zentren behandelt sind, werden so früh operiert und bekommen die Erkrankung hoffentlich nie metastasiert. Wir betreuen prinzipiell Erwachsene, haben aber immer wieder auch Kinder dabei oder betreuen gerade solche Familien. Wir haben zum Beispiel bei uns im Zentrum kein Kind gehabt, das dafür qualifiziert gewesen wäre, zum Glück. Ich glaube allerdings, wir hätten kein Problem, wenn wir ein Kind neu hätten, das Kind damit zu behandeln. Was sind die Alternativen in so einer Situation? Das Medikament ist so gut verträglich. Zu wissen oder zu glauben, dass das bei Kindern nicht wirkt. Es gibt, glaube ich, null Hinweise dafür, aber de facto ist es eine sehr seltene Situation. Die Studie hat nur unter drei Jahre rekrutiert, das muss man auch sagen, in Deutschland, glaube ich, noch etwas kürzer. Das heißt, wir haben später nicht mehr Patienten einbringen können, weil das dann schon um war. Insofern glaube ich, ist das wieder methodisch bedauerlich, dass es nicht mehr Kinder gibt, aber natürlich auch erfreulich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Broicher von der KBV und Herrn Vervölgyi vom IQWiG. Herr Broicher, bitte.

Herr Broicher: Herr Vervölgyi, wenn das anschließt, können Sie auch vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Nein, es schließt sich nicht an. Sie können ruhig vor mir, Herr Broicher. Kein Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Broicher, bitte.

Herr Broicher: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Auf Clinical Trials steht, dass die Studie noch läuft und die finale Analyse im Februar 2026 zu erwarten ist. Könnten Sie uns nähere Informationen dazu geben, wann Sie damit rechnen, dass es zur finalen Analyse kommt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu vom pU etwas sagen?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Das nehmen wir auf. Es hat sich keiner gemeldet, weil hier gerade Stirnrunzeln war, wann das ist. Wir können es gerade nicht beantworten. Ganz einfache Antwort. Herr Masoudi, Ehsan, weißt du etwas? Er weiß etwas. Ich übergebe – mittlerweile hat es sich gefunden – an Herrn Masoudi. Sie haben uns mit der Frage auf dem linken Fuß erwischt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Dr. Masoudi (Lilly): Die Studie sollte nach Protokoll sechs Jahre nach der ersten Visite des ersten Patienten laufen. Das heißt, die erste Patientin wurde im Februar 2020 rekrutiert, und die Studie wird, wie Sie gesagt haben, bis nächstes Jahr im Februar laufen. Nach meinem Wissen, wird es keinen Datenschnitt geben. Das wurde mit der Zulassungsbehörde in Bezug auf Research and Response to Questions von der EMA besprochen. Das ist mein letztes Update. Ob es eine Neuigkeit gibt, können wir nachprüfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Broicher, ist die Frage beantwortet? Das wäre Februar 2026. Bitte, Herr Broicher.

Herr Broicher: Ich habe eine Nachfrage. Das heißt, Sie gehen davon aus, dass es keine weitere Analyse zum Gesamtüberleben geben wird? Das heißt, dass wir hier finale Daten vorliegen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Broicher: Okay. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich erkläre für das Protokoll, weil man Nicken nicht sehen kann: Lilly hat genickt, so wie es gesagt worden ist. Nach derzeitigem Stand ist nicht mehr

geplant, dass es noch eine Auswertung, einen Datenschnitt oder was auch immer gibt. Danke. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine andere Frage. Sie haben in Ihrer Studie im Amendment F festgelegt, dass ein Wechsel von Vandetanib zu Cabozantinib möglich sei oder ab da möglich war. Wir haben aber keine Angaben dazu, wie viele das betraf. Wir haben in der Stellungnahme gelesen, dass kein Patient oder keine Patientin gewechselt hat. Deshalb waren wir einigermaßen überrascht. Vielleicht können Sie noch einmal sagen, was die Rationale dahinter war, dieses Amendment, diese Protokolländerung zu machen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Schuller, bitte.

Frau Dr. Schuller (Lilly): Korrekt. Es gab dieses Amendment für das Protokoll. Der Grund dafür war die Verfügbarkeit von Vandetanib, die sehr schwankend war. Um den Patienten zu gewährleisten, dass sie weiter in der Studie verbleiben konnten, wurde dieses Amendment für das Protokoll gemacht, sodass Patienten, wenn Vandetanib nicht weiter verfügbar ist, sie aber noch keine Progression unter den Multikinase-Inhibitoren im Kontrollarm gezeigt haben, weiter in der Studie verbleiben konnten. Letztendlich hat es auf keinen Patienten zugegriffen, der von diesem Amendment Gebrauch gemacht hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, das ist plausibel?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, das ist plausibel. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Ich habe jetzt Frau Müller und Frau Wernecke.

Frau Dr. Müller: Ich möchte zu dem Thema Gesamtüberleben kommen, von dem wir jetzt wissen, wir werden keine reiferen Daten erwarten. Es ist eine Erkrankung, die nicht so tödlich ist, auch wenn wir hier eine Reduzierung von 16,3 auf 5,2 Prozent sehen, aber das mediane Gesamtüberleben ist noch nicht erreicht.

Ich wollte die Fachgesellschaft fragen. Wir haben hier keinesfalls nur diesen sehr deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben im Effektschätzer, sondern auch bei der Morbidität und vor allem bei der Lebensqualität deutliche, teils sehr deutliche Vorteile, unter anderem Rollenfunktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, globaler Gesundheitsstatus usw. Wie schätzen Sie das aus Ihrer Sicht in diesem Anwendungsgebiet ein, in dem nicht so viele Patienten versterben? Welchen Stellenwert hat das für Sie? Vielleicht möchten Sie auch zur Safety etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Dierks, Herr Professor Fassnacht und Herr Professor Wörmann haben sich gemeldet. Frau Dierks, bitte.

Frau Prof. Dr. Dierks (DGHO): Ich schätze den Einfluss auf die Lebensqualität sehr hoch ein, weil das teilweise junge Patienten sind. Vor allem die MEN-Patienten, die es hier betrifft, sind junge Leute, die studieren wollen, die voll im Arbeitsleben stehen. Mit Selpercatinib ist es ihnen im Prinzip möglich, ein ganz normales Leben zu führen und komplett normal zu funktionieren. Die meisten haben minimalste oder keine Nebenwirkungen.

Bei den anderen Medikamenten ist es so, dass sie durch viele Durchfälle, häufige Hypertonien, Hand-Fuß-Syndrom usw. teilweise so eingeschränkt sind, dass sie am normalen Leben schlecht teilnehmen können. Ich finde, der Einfluss auf die Lebensqualität ist teilweise fast noch höher zu bewerten als die Effektivität bei diesem Medikament.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dierks. – Herr Fassnacht, bitte.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Dem kann ich absolut zustimmen, wobei ich noch einmal sagen will: Natürlich ist die Erkrankung, wenn wir sie nicht behandeln, sehr wohl in der Situation tödlich, nur dass wir nicht das Gefühl haben, wir haben hier eine harmlose Erkrankung. Die wird durch die Therapie mittlerweile so gut, dass wir die Leute nicht innerhalb von fünf Jahren sterben sehen. Ohne die Behandlung würde das sehr wohl passieren.

In der Ära vor den Tyrosinkinase-Hemmern, also vor Vandetanib als erstes Medikament, sind uns die Leute sehr wohl verstorben. Auch jetzt tun das leider immer noch welche. Man muss sagen, es ist nicht so, dass wir hier eine Heilung haben. Davon sind wir leider entfernt. Es gibt welche, aber bei den meisten können wir die Situation über viele Jahre sehr gut kontrollieren, aber es ist immer noch eine tödliche Erkrankung. Aber in so einer Situation sind die Lebensqualität und die Berufstätigkeit von extremer Bedeutung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Fassnacht. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte auf keinen Fall den Eindruck erwecken, dass wir den Überlebensvorteil als solchen nicht wahrnehmen. In der ESMO-Skala ist festgelegt, das ist das, was wir auch im klinischen Benefit machen, dass man nach drei Jahren schaut. Dieser Zeitpunkt war nicht erreicht. Aber aus methodischen Gründen ist das relevant, um die Daten in der Vergleichbarkeit und die Qualität hochzuhalten. Deshalb habe ich diesen Einwand am Anfang gemacht. Natürlich muss ich hochschätzen, dass es hier eine 0,2 Hazard Ratio gibt. Es ist kein marginaler Effekt. Das ist ein deutlicher Effekt, aber rein methodisch können wir nicht für diese Krankheit gegenüber anderen Erkrankungen einen Bonus geben, deshalb behandeln wir sie alle gleich schlecht.

Bei dem Punkt, den Sie bezüglich der Lebensqualität gemacht haben: Ich glaube, es ist höchst wichtig und es ist wichtig, auch wenn man sich die Skalen ansieht: Dass das von den Patienten als Gewinn der Lebensqualität angesehen wurde, ist vor allem ein Fehlen der unfreundlichen Nebenwirkung von Cabozantinib und Vandetanib. Eines der am höchsten gescorten Vorteile ist, dass keine Diarrhoe, Fatigue, Schlaflosigkeit auftraten. Insofern ist das für die Patienten ein hoher Gewinn. Das betrifft sowohl die Krankheitssymptome selbst, aber vor allem das Fehlen der unfreundlichen Nebenwirkungen der Vergleichstherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Müller, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Nein, vielen Dank. Das war relativ erschöpfend. Aber wir werden keine reiferen Daten erhalten, wenn ich das richtig verstanden habe. Wir haben schon einmal befristet, um reifere Daten anzusehen. Man kann sagen, die TKI sind insgesamt so gut wirksam, dass man in diesem Indikationsgebiet sehr lange nachbeobachten müsste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wernecke, bitte.

Frau Wernecke: Ich habe eine Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir wollten die Kliniker einschätzen lassen, ob es dem deutschen Versorgungskontext entspricht, dass ein Viertel der Patienten Vandetanib und drei Viertel der Patienten Cabozantinib bekommen haben und ob diese unterschiedlich langen Behandlungsdauern – die Patienten, die Vandetanib bekommen haben, wurden doppelt so lange damit behandelt als Cabozantinib – auch dem deutschen Versorgungskontext entsprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Fassnacht hat sich als erster gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Ich kann das bestätigen. Das würde genau unserem Standard entsprechen. Der Eindruck ist, dass Cabozantinib, zumindest in meiner Wahl, die etwas wirksamere, aber auch nebenwirkungsbehaftetere Substanz ist und deshalb wahrscheinlich etwas mehr eingesetzt wird. Aber vom Prinzip her werden beide Substanzen in Deutschland immer noch eingesetzt, sodass es zu dem Vergleich, beide einzusetzen, keine Alternativen gab. Alles andere wäre merkwürdig gewesen, wenn man es nur auf eine Substanz beschränkt. Insofern ist das sicher genau richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber auch die Gewichtung, die gerade genannt worden ist?

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Genau, das würde meinem Gefühl entsprechen. Ich habe natürlich keine deutschen Daten in der Hand, wie das ist. Aber von meinem Gefühl her würde das genau der Gewichtung, die wir hier im Zentrum haben, entsprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Fassnacht. – Frau Dierks und Herr Wörmann dazu ergänzend.

Frau Prof. Dr. Dierks (DGHO): Das Cabozantinib ist auch beim RAS-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom und nicht nur beim RET-mutierten zugelassen. Dadurch ist es so, dass es auch deshalb breiter eingesetzt wird. Es hat ein breiteres Spektrum, was die medullären Schilddrüsenkarzinome betrifft. Vor allem die sporadischen sind nicht nur RET-mutiert. Es gibt einen großen Anteil an RAS-mutierten, und die werden durch Vandetanib nicht abgedeckt. Das ist auch ein Grund, warum Cabozantinib breiter eingesetzt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Herr Professor Wörmann, Frau Professor Kretschmer, dann wäre Frau Wernicke wieder an der Reihe. Herr Rimmele, nur dass Sie sehen, dass ich Sie registriert habe, Sie stehen auf dem Zettel. Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eine kurze Ergänzung dahin gehend, dass beim Nierenzellkarzinom Cabozantinib auch zugelassen ist. Dadurch gibt es grundsätzlich mehr Onkologen, die Erfahrung mit der Substanz haben. Das kann auch die Einsatzindikation beeinflussen. Bezüglich der von Ihnen zitierten Länge der Dauer der Therapie von Vandetanib zu Cabozantinib: Ich glaube, es waren exakt 25 Patienten in der Studie, die Vandetanib bekommen haben. Da wäre ich zurückhaltend mit vergleichenden Analysen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Kretschmer, Sie haben sich auch gemeldet.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Frau Müller, Sie haben erwähnt, Cabozantinib und Vandetanib wären so gut wirksam, wenn es auditorisch richtig bei mir angekommen ist. Das sind die Substanzen, die schon länger auf dem Markt sind. Es gab damals keine Alternativen. Diese beiden Substanzen haben keine Überlebensvorteile in der Behandlung jemals gezeigt, progressionsfreies Überleben, ja, aber keinen Überlebensvorteil. Grundsätzlich wächst das medulläre Schilddrüsenkarzinom, Herr Wörmann hat es gesagt, langsam. Das heißt, die Patienten haben grundsätzlich eine längere Überlebenszeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kretschmer. – Frau Wernecke, Frage beantwortet, Nachfrage?

Frau Wernecke: Ich nehme soweit mit, dass es dem deutschen Versorgungskontext in etwa entspricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Rimmele, PatV, bitte.

Herr Rimmele: Ich habe eine Frage zum frühzeitigen Einsatz. Inwieweit hat die Studie Daten geliefert? Es wurde mehrmals das Wort „frühzeitig“ genannt, dass man es frühzeitig einsetzen kann. Wir wissen als Patienten, dass man das medulläre Schilddrüsenkarzinom auch im fortgeschrittenen Stadium lange Zeit beobachten, Watch and Wait machen kann. Gibt es bessere Daten, durch die man sagen kann, jetzt ist der Zeitpunkt für den Einsatz von Selpercatinib? Oder ist das immer noch eine offene Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dierks, bitte.

Frau Prof. Dr. Dierks (DGHO): Das ist absolut eine offene Frage. Wir wissen alle, dass das medulläre Schilddrüsenkarzinom nur chirurgisch geheilt werden kann. Das heißt, nur wenn wir chirurgisch die Schilddrüse und im Endeffekt alle Lymphknotenmetastasen und Metastasen herausnehmen, kann es wirklich geheilt werden. Der frühzeitige Einsatz wird gerade in einer großen Studie in den USA geprüft, und zwar im neoadjuvanten Setting, wo wir auch teilnehmen wollen, ob man durch den frühen Einsatz von Selpercatinib eine

Reduktion der Tumormasse erreichen kann, sodass man dann alles R0 resezieren kann und dadurch die Heilungsrate hoch bekommt. Das ist das, was gerade getestet wird und was sicher extrem wichtig ist, aber da sind die Daten noch lange nicht heraus. Es wird eine große, wichtige Frage sein, ob man dadurch die Heilungsraten nach oben bekommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dierks. – Herr Fassnacht, Sie hatten die Hand oben, jetzt wieder unten. Möchten Sie ergänzen?

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Noch ist diese Frage, die Herr Rimmele zu Recht stellt, nicht endgültig beantwortet. Das konnte die Studie nicht beantworten. Wir setzen es schon einen Tick früher ein, als die anderen Substanzen, sind aber zumindest bei uns am Zentrum immer noch etwas zurückhaltend und geben es nicht jedem Patienten, der Metastasen hat, weil wir wissen, dass viele Patienten damit jahrelang ohne Probleme leben können. Dann würden wir die Substanz nicht geben. Aber sobald der Patient Symptome hat – und Durchfall ist oft ein Symptom der Tumorerkrankung –, kann das so lebensqualitätsmindernd sein, dass es Sinn macht, das zu geben. Aber nicht das Vorhandensein einer kleinen pulmonalen Metastase würde automatisch dazu führen, dass man es gibt, zumindest nach heutigem Stand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Fassnacht. – Herr Rimmele, zufrieden oder Nachfrage? – Okay. – Dann schaue ich einmal. Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen? – Das sehe ich nicht. Dann gebe ich Ihnen, Frau Kretschmer, noch einmal das Wort.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank. Ich fasse noch einmal zusammen. – Wir haben über die deutlichen Effekte von Selpercatinib gesprochen. Es ist zur Sprache gekommen, dass wir einen dramatische Effekt haben, die wir mit einer Hazard Ratio von 0,2 zeigen konnten. Ich habe Sie gehört, Herr Wörmann, Sie hätten gerne Dreijahresdaten, aber ich schaue in das Gesicht meines Gegenübers, der mir bestätigt hat, dass das Konfidenzintervall so eng ist, dass nicht zu erwarten ist, dass sich die Daten ändern. Deshalb gehen wir davon aus, dass das Overall Survival, das mediane Überleben, auch über drei Jahre noch erhalten wäre oder gleiche Effekte wäre.

Aber wir reden nicht nur über das mediane Überleben bei diesem medullären Schilddrüsenkarzinom mit der RET-Genveränderung, sondern über das, was alternativ mit den Patienten passieren würde, wenn sie Selpercatinib nicht bekommen könnten. Da haben wir einiges auf der Symptomlast. Ich spreche einige Punkte an: Das war die Diarrhoe, die durch Selpercatinib deutlich verringert wird. Wir haben das bessere Essen, also weniger Appetitlosigkeit liegt vor. Die Patienten schlafen. Wie wichtig ist das denn, dass die Patienten schlafen können? Jeder weiß, Schlafentzug ist das Schlimmste, was passieren kann. Wir haben weniger Übelkeit, weniger Erbrechen. Wir haben weniger Schmerzen, weniger Fatigue.

Dem steht parallel die bessere Verträglichkeit gegenüber, oder sie läuft parallel. Wir hätten bei den Multikinase-Inhibitoren, bei dem, was die Alternative wäre, ich habe vorhin schon die lange Liste vorgelesen, ich nenne noch einmal einige Punkte: Wir haben das Hand-Fuß-Syndrom, von dem ich gehört habe, dass es eine sehr unerwünschte Nebenwirkung ist, die man nicht sehen möchte. Wir haben Nierenversagen, Blutungen bei Cabozantinib und Vandetanib. Wir haben Implikationen auf den Gastrointestinaltrakt, wir haben Stoffwechsel- oder Ernährungsstörungen und Beeinträchtigungen des Nervensystems, also ein großes Paket von Vorteilen, die einerseits das OS in den Mittelpunkt stellen, aber das Ganze wird noch durch die verringerte Symptomlast und die deutlich verbesserte Verträglichkeit unterstützt. Das geht mit einer Stabilisierung einher, sogar Verbesserung der Lebensqualität, wie wir hören, und das unmittelbar, also ein unheimlich schnelles Ansprechen, eine absolut verbesserte und schnellere Verbesserung der Wahrnehmung der Patienten, wie sie sich fühlen. Das Gesamtpaket muss man sehen. Deshalb bleiben wir dabei, dass der erhebliche Zusatznutzen, den wir hier an vielen Punkten methodisch gesehen haben, auch in der Bewertung absolut gerechtfertigt ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kretschmer, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an Frau Professor Dierks, Herrn Professor Wörmann, Herrn Professor Fassnacht. Wir werden das diskutieren. Ich fasse es für mich zusammen: Man möchte die Krankheit nicht haben, aber wenn man sie bekommt, dann hat man sicher etwas von der Innovation, die man hier sieht, die gegenüber den anderen Innovationen doch ein sehr großer Fortschritt ist, ohne damit irgendwie einer Bewertung vorzugreifen. Aber man hat es relativ selten, dass man so gute Daten sieht. Damit beenden wir diese Anhörung. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 16:01 Uhr