

# Mündliche Anhörung

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

**hier: Selpercatinib (D-655)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin – Videokonferenz –  
am 26. Juli 2021  
von 14:05 Uhr bis 14:54 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma Lilly Deutschland GmbH:

Frau Prof. Dr. Kretschmer  
Herr Dr. Langer  
Frau Rämisch  
Herr Dr. Stoffregen

Angemeldete Teilnehmende der Firma Roche Pharma AG:

Frau Dr. Janke  
Frau Dr. Kellershohn

Angemeldete Teilnehmende der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH:

Herr Dr. Groten  
Frau Ruhwinkel

Angemeldete Teilnehmende der Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:

Frau Lieb  
Herr Waldmann

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):

Herr Prof. Dr. Huber

Angemeldete Teilnehmende des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Hanusch



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen mit leichter Verspätung von 5 Minuten zu unserer ersten Anhörung Selpercatinib; da haben wir noch mehrere. Wir beschäftigen uns zunächst mit Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder eine Behandlung mit Immuntherapie benötigen.

Basis der heutigen Anhörung zu diesem Anwendungsgebiet ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Juni 2021, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Lilly Deutschland GmbH Stellung genommen hat. Zudem gibt es eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Außerdem haben Bristol-Myers Squibb, MSD Sharp & Dohme, Roche Pharma und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Zunächst wieder besteht die lästige Pflicht, die Anwesenheit für das Wortprotokoll festzustellen. Ich habe schon gesehen, Frau Professor Kretschmer für Lilly ist anwesend. Weiter sind Herr Stoffregen, Herr Langer und Frau Rämsch für Lilly anwesend. Dann müssten Herr Professor Wörmann da sein, der uns auch heute Morgen schon begleitet hat, Herr Professor Huber, Herr Hanusch für den vfa, Frau Dr. Janke und Frau Dr. Kellershohn für Roche, Frau Ruhwinkel und Herr Dr. Groten für MSD, Frau Lieb und Herr Waldmann für Bristol-Myers. – Somit müssten alle da sein, die gemeldet sind. Ist sonst noch jemand zugeschaltet, den ich nicht aufgerufen habe? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen, und dann würden wir zu diesem Anwendungsgebiet die erste Fragerunde durchführen. – Frau Kretschmer, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Meine Damen und Herren, guten Tag! Wir haben uns heute immerhin zu dritt schon wieder im Büro getroffen, die Lage lässt es zu. Mein Kollege Herr Langer hat sich direkt aus dem Urlaub eingewählt. Er sitzt schon in Italien, aber steht Ihnen heute für Ihre Fragen wie wir vor Ort zur Verfügung. Die Kollegen – damit Sie wissen, mit wem Sie es zu tun haben, wer die Fragen beantwortet – stellen sich jetzt einmal selber vor. – Herr Stoffregen beginnt.

**Herr Dr. Stoffregen (Lilly):** Schönen guten Tag! Clemens Stoffregen, Firma Lilly. Ich bin Arzt in der klinischen Forschung und verantwortlich für die klinische Weiterentwicklung von Selpercatinib. Ich gebe weiter an meine Kollegin.

**Frau Rämsch (Lilly):** Christiane Rämsch, Market-Access-Managerin bei Lilly und dort verantwortlich für Selpercatinib und die hier vorgelegten Nutzendossiers. – Ich gebe damit an meinen Kollegen Herrn Langer weiter.

**Herr Dr. Langer (Lilly):** Mein Name ist Frank Langer. Ich leite für Lilly die Statistik in Europa. Damit gebe ich zurück zu Frau Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Mein Name ist Beate Kretschmer, ich leite die Abteilung Market Access.

Wir kommen heute mit etwas Besonderem. Es handelt sich nämlich um die nächste Entwicklungsstufe bei der Therapie, mit der wir zukünftig nun passgenau und zielgerichtet Patienten in der Onkologie besser therapieren können. Grundlage dafür war die Erkenntnis, dass das RET-Gen, wenn es verändert ist, ein seltener, aber exklusiver Treiber für eine Krebserkrankung ist. Daher stellt die Entwicklung von Selpercatinib für das veränderte RET-Gen einen Durchbruch in der Onkologie dar: Es packt den Tumor an der Wurzel. Näher kann man an das

maligne Tumorwachstum gar nicht herankommen. Daher halten wir die Entwicklung von Selpercatinib für etwas Besonderes.

Glücklicherweise sind die Veränderungen am RET-Gen sehr, sehr selten. Weisen Patienten diese seltene RET-Genveränderung auf, sprechen sie erwartungsgemäß sehr, sehr gut auf diese passgenaue, zielgerichtete Therapie an. Wichtig ist dabei, dass die Patienten eine qualitativ hochwertige Gendiagnostik durchlaufen und mit dieser Genveränderung auch identifiziert werden. Beim NSCLC weisen von den jährlich 60.000 bis 70.000 Neuerkrankten in Deutschland unter 1 Prozent der Patienten eine RET-Gen-Veränderung auf. Damit haben wir in Deutschland jedes Jahr circa 200 Patienten, die aufgrund der RET-Gen-Veränderung Lungenkrebs entwickeln. Diese Patienten sind Nichtraucher und jünger.

Leider entwickeln 50 Prozent der Patienten im Verlaufe der Erkrankung Hirnmetastasen, ein Umstand, der auch hier in der Anhörung gerade zu NSCLC häufig schon Thema war. Wie bekannt, sind bisherige Therapien nur bedingt gut in der Behandlung von Hirnmetastasen, wenn sie auftreten. Patienten mit Hirnmetastasen haben häufig Kopfschmerzen, Doppelsehen und Krampfanfälle, und es kann zu kognitiven Einschränkungen kommen, im Extremfall sogar zum Koma. Deshalb sind Hirnmetastasen auch immer eine Notfallsituation, wenn sie denn auftreten. Die Morbidität und Mortalität für Patienten mit Hirnmetastasen ist sehr hoch.

Selpercatinib ist das erste zugelassene Therapeutikum für die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten mit festgestellter RET-Gen-Veränderung, jeweils ab der zweiten Linie. Es wird oral und in der Monotherapie angewendet. Die EMA hat Selpercatinib auf Basis der Phase-I/II-LIBRETTO-Studie zugelassen und verweist explizit darauf, dass Selpercatinib einen beträchtlichen therapeutischen Vorteil für die Patienten darstellt. Die Zulassung und die Einschränkung bezüglich des beträchtlichen Vorteils beruhen auf der LIBRETTO-Studie, in die 750 Patienten eingeschlossen wurden, 350 Patienten davon mit fortgeschrittenem NSCLC.

Für die Zusatznutzenbewertung haben wir Ihnen alle medizinisch möglichen Belege vorgelegt, die man vornehmen kann. Das sind die Auswertungen der NSCLC-Patienten aus der LIBRETTO-Studie – die 350 Patienten, von denen ich gerade gesprochen habe –, intraindividuelle Vergleiche und indirekte Vergleiche. Alle Auswertungen, die wir Ihnen vorgelegt haben, sind konsistent; die Ergebnisse gehen alle in die gleiche Richtung. Wir konnten zeigen, dass wir eine hohe Überlebensrate von fast 90 Prozent im ersten Jahr und von circa 70 Prozent im zweiten Jahr haben sowie ein sehr schnelles und lang anhaltendes Ansprechen von mindestens ein- bis zwei Jahren vorweisen können.

ZNS-Metastasen haben zu fast 100 Prozent auf Selpercatinib angesprochen. Das mediane Überleben in der Zweitlinie lag bei 2,5 Jahren. In der Drittlinie oder den Folgelinien haben wir es noch gar nicht erreicht; wir wissen aber, dass es auch mindestens weitere zwei Jahre sind. Bei der Symptomlast finden wir Verbesserungen bei einer Vielzahl von patientenrelevanten Endpunkten wie Schmerzen, Fatigue, Schlafstörungen, Übelkeit und Erbrechen, und wir finden eine bessere Lebensqualität, hier insbesondere bei den physischen Funktionen.

Durch die indirekten Vergleiche konnten wir zeigen, dass Selpercatinib einer Chemotherapie und einer Immuntherapie beim NSCLC überlegen ist. Insbesondere der Befund zum Zweijahresüberleben ist besonders: Während nach zwei Jahren noch 70 Prozent der Patienten mit Selpercatinib leben, tun dies unter Immuntherapie zum Beispiel nur noch 36 Prozent. Beim medianen Überleben in der Zweitlinie sind die Effekte ebenfalls deutlich. Mit Selpercatinib sind es acht Monate mehr als unter der Immuntherapie.

Das Sicherheitsprofil ist gut. Dies zeigt sich nicht nur in der geringen Abbruchrate, sondern auch durch die geringe Rate von unerwünschten Ereignissen von Grad 3 und 4. Dies ist immer unter der Bedingung zu sehen, dass wir hier stark vorbehandelte Patienten haben. Voraussetzung, dass die Patienten von diesen guten Effekten von Selpercatinib profitieren können, ist selbstverständlich der Nachweis auf ein verändertes RET-Gen; ansonsten funktioniert es nicht. Ist der Nachweis erbracht, kann Selpercatinib den Tumor an der Wurzel packen und ihn

passgenau und zielgerichtet treffen. Dies ist etwas Besonderes und rechtfertigt zusammen mit den vorgelegten Ergebnissen nach unserer Ansicht einen Zusatznutzen für Selpercatinib beim NSCLC. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die beiden Kliniker, die uns zugeschaltet sind. Wir haben es jetzt gerade von Frau Kretschmer gehört. Wie schätzen Sie den klinischen Stellenwert von Selpercatinib für die Behandlung des RET-Fusions-positiven NSCLC im Vergleich zu den anderen für die Behandlung zur Verfügung stehenden Therapieoptionen ein? Frau Kretschmer hat ja gerade Daten zur Verlängerung des medianen Überlebens vorgetragen. Wie stellt sich das für Sie in der Versorgungspraxis dar? Denn wir wissen ja alle, wir haben aufgrund des Basket-Studiendesigns und aufgrund der Zulassung, die ja nur ein Conditional Approval beinhaltet, von den spezifischen Daten her relativ dünne Datenbasen, auf deren Grundlage wir jetzt hier zu entscheiden haben. Deshalb wäre vielleicht so ein kleiner Eindruck aus der klinischen Praxis für uns von Relevanz.

Wer kann dazu was sagen? Herr Wörmann oder Herr Huber? Wer möchte beginnen? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es ist ein bisschen ein Déjà-vu-Phänomen. Wir hatten in den letzten Jahren ein paarmal die Diskussion, dass wir sehr gezielte Präparate haben. Ebenfalls ein bisschen ein Déjà-vu ist der Umstand, dass wir leider wieder eine Entität haben, die zu Hirnmetastasen neigt. Das ist beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom etwas ähnlich dem, was wir bei den ALK-positiven NSCLCs wie auch gerade jetzt beim Mammakarzinom gesehen haben.

Der kritische Punkt hier ist, dass es wieder keine Vergleichstherapie gibt. Das heißt, die Daten auf dem Papier sind phantastisch. Wenn man sich die Remissionsraten aus der ersten Linie anguckt, so liegen sie bei fast 90 Prozent. In der Zweit- und Drittlinientherapie liegen die Daten, die auch von der EMA akzeptiert wurden, bei 50 bis 60 Prozent. Das ist schon höher, als wir das sonst mit irgendeinem anderen Präparat erwartet hätten, und es scheinen auch nachhaltigere Remissionen zu sein; die Daten sind gerade zitiert worden. Insofern ist es relevant. Die ESMO hat auf der Skala von 1 bis 5 hier eine 3 gegeben. Das heißt, sie akzeptiert, dass hier Wirksamkeit da ist, sieht aber eben trotzdem auch, dass die vergleichenden Daten nicht so breit sind.

Wir haben jetzt gerade aktuell unsere Empfehlung für die Therapie noch einmal aktualisiert. Da haben wir das Selpercatinib jetzt für die Rezidivtherapie eingesetzt. Das heißt, wir haben es in der Erstlinientherapie nicht positioniert, obwohl die Erstliniendaten mit dem kleinen Kollektiv sehr gut aussehen, sondern haben es nur für die Zweitlinientherapie als eine der Optionen eingesetzt. Das haben wir auch damit begründet, dass parallel noch die LIBRETTO-431-Studie aufgelegt worden ist, wo genau das randomisiert läuft. Solange es hier keinen Abbruch der Studie aufgrund von Abbruchkriterien gibt, weil es einen Vorteil für einen der beiden Arme gibt, glauben wir, dass es zurzeit weithin eine Oder-Entscheidung ist.

Also, meine Zusammenfassung war: Das ist ein hochwirksames Präparat. Die Verträglichkeit ist nicht phantastisch, aber offensichtlich managebar; es geht vor allem um Hypertonie. Insofern kann man die Patienten entsprechend selektionieren. Ich glaube aber, da wir hier nicht das Patientenkollektiv der Raucher haben, die mit der Hypertonie vorbelastet sind, ist es ein gut manageable Nebenwirkungsprofil. Deswegen: Ja, vielversprechende Option mit den beiden Einschränkungen, die ich eben genannt hatte bezüglich der noch fehlenden vergleichenden Daten.

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

**Herr Prof. Dr. Huber (AOI):** Ich denke, wir sprechen im Moment vom Rezidiv. Hier haben wir sonst keine gute Option. Wir sehen auch, dass in LIBRETTO-001 im Vergleich zur Vortherapie

die Effektivität günstiger ist, sodass ich es auch so sehe wie Professor Wörmann, dass es für uns einen Fortschritt darstellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Huber. – Eine Frage noch an den pU – ich habe Sie gesehen, Frau Müller –: Wir hatten gerade von der laufenden und von der EMA auch geforderten Phase-III-Studie LIBRETTO-431 gesprochen. Wann erwarten Sie da etwas, damit wir vielleicht auch direkt vergleichende Daten haben? Gibt es darüber hinaus noch Planungen hinsichtlich vergleichender Studien? Das nur jetzt gerade, damit wir dann einen Haken dran machen können. – Frau Kretschmer, bitte.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Für die Phase-III-Studie zum NSCLC erwarten wir die Ergebnisse Mitte/Ende 2025. Das ist noch ein Weilchen hin; das liegt natürlich daran, dass die Patienten sehr lange überleben. Gestartet haben wir die Phase III in 2020. Außerdem haben wir eine Phase III-Studie zum Schilddrüsenkarzinom, worüber wir gleich noch sprechen. Das Ergebnis erwarten wir Ende 2026.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Dann Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Das war eine der Fragen, die ich nach den Phase-III-Studien gerade stellen wollte. MPC, habe ich jetzt verstanden, Ende 2026 erst, Frau Kretschmer? – Vielen Dank.

Dann habe ich noch eine Frage. Sie haben einen historischen Vergleich vorgelegt und haben da einzelne Studien ausgesucht. Sie haben für die Studie Mazieres 2019 15 RET-mutierte Patienten herangezogen. Sie haben aber zwei weitere Studien identifiziert, Guisier 2020 und Drilon 2016, Guisier mit 9 Patienten mit RET-Mutationen und Drilon mit 4 Patienten mit RET-Mutationen, also ohnehin der historische Vergleich nur für das Gesamtüberleben, die Sie aber mit der Begründung nicht heranziehen, dass es weniger als 10 Prozent der Patienten umfasse. Jetzt ist meine Frage, warum Sie das so begründet haben. Ich meine, 15 oder 9 ist auch nicht so ein großer Unterschied. Da wir außerdem wissen, wie wenige Daten wir in dem Indikationsgebiet haben, sollte man eigentlich alles heranziehen. In den letztgenannten Studien ist das Ein-Jahres-OS deutlich länger als in der Studie, die Sie herangezogen haben, Mazieres 2019; da gibt es ja ziemliche Abweichungen. Ich sage es vielleicht noch mal: Bei Mazieres 2019 beträgt die 12-Monats-Überlebensrate 53,9 Prozent und bei Guisier 2020 88,9 Prozent. Das ist ja ein ziemlicher Unterschied. Meine Frage ist: Welche Verzerrungsrichtung würden Sie in Ihrem historischen Vergleich durch das Weglassen dieser beiden kleineren RET-Subgruppen aus den Studien mit dem längeren Überleben erwarten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Frau Rämisch, bitte.

**Frau Rämisch (Lilly):** Wir haben eine sehr umfangreiche Literaturrecherche gemacht und haben geguckt: Wo gibt es Studien aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie? Wir reden ja über eine sehr selten vorliegende Veränderung auf dem RET-Gen. Daher ist es noch nicht so häufig in Studien untersucht worden, und daher ist auch die Studienlage da sehr eingeschränkt. Wir haben aber eine gewisse Zahl an Studien gefunden, die leider nur alle retrospektiv waren, aber trotzdem Daten bieten, um da eine Aussage zu treffen.

Wir haben uns aber gleichzeitig auch vorab überlegt: Wie können wir die Daten, die wir am Ende finden, idealerweise nutzen, um die bestmögliche Aussagekraft aus diesen Daten zu generieren? Daher haben wir uns vorab ein paar Kriterien überlegt. Das eine ist, dass die Operationalisierung der Endpunkte zueinander passen sollte. Das andere ist: Wir reden in diesem Anwendungsgebiet über vorbehandelte Patienten. Das heißt, dass wir auch wollten, dass die Mehrzahl der Patienten in den Studien ebenfalls vorbehandelt ist. Außerdem haben wir das Kriterium festgesetzt, dass wir mindestens 10 Patienten in der Vergleichsstudie haben wollten, um da einfach die bestmögliche Aussagekraft zu generieren.

So sind wir dann auf den Studienpool gekommen, den wir am Ende hatten und aufgrund dessen wir dann zu der Aussage kommen, dass wir eine Überlegenheit von Selpercatinib

hinsichtlich der Wirksamkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sehen. Das war unsere Herangehensweise zu diesem ganzen indirekten Vergleich.

Ich würde gerne noch auf die zweite Frage eingehen, bei der es um den Unterschied in diesen Studien ging. Wie gesagt, wir haben darauf geachtet, dass wir Patienten in den Studien drin haben, die auch vorbehandelt sind. In dieser Drilon-Studie 2016 zum Beispiel waren die Patienten mehrheitlich in der Erstlinie. Das entspricht nicht unserem Anwendungsgebiet, und daher ist diese Studie aus unserer Sicht für den indirekten Vergleich nicht geeignet. Die andere Studie haben wir aufgrund der vorher genannten Argumente oder Strategie nicht eingeschlossen. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Frau Rämisch. – Frau Müller, stellt Sie das zufrieden?

**Frau Dr. Müller:** Nicht ganz. Also, mit der Drilon-Studie stellt es mich zufrieden, wenn es eine frühere Linie ist, aber nicht bei dem Unterschied von 15 versus 9 Patienten. Und wozu ich auch noch nichts gehört habe, ist die Verzerrungsrichtung, die sich daraus ergibt.

Wir haben per se einen sehr unsicheren historischen Vergleich einzelner Arme, und da ist die Unsicherheit sowieso schon groß. Wir wissen auch, zum RET-Mutationsstatus gibt es wenig Daten usw.; alles richtig. Aber dann sollte man doch alles heranziehen, was da möglicherweise herangezogen werden kann, und nicht sozusagen 75 Prozent mit dem Argument ausschließen, die Grenze von 10 sei nicht übersprungen.

Gerade wenn man mehrere Studien zusammenfasst, ist es ja nun der Sinn, mehrere kleine Studien zusammenzufassen, um eine Aussage machen zu können. Sie haben selektiv die Studie herausgegriffen, in der das 12-Monats-Überleben deutlich kürzer war als in der, die Sie ausgeschlossen haben und die nur 6 Patienten mehr hatte. Zur Verzerrungsrichtung kann ich es auch gleich selbst sagen: Der Unterschied wird natürlich größer, wenn ich das mit etwas vergleiche, wo die Patienten früher sterben, als wenn ich eine Studie mit einschließe, wo die Patienten länger leben.

Ich habe aber auch noch eine Frage an die Fachgesellschaften. Ich weiß nicht, ob ich das gleich anschließen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, machen Sie es sofort. – Danach kommt das IQWiG dran.

**Frau Dr. Müller:** Die Frage an die Fachgesellschaften bezieht sich zum einen auf Folgendes: Sie haben darauf hingewiesen, Herr Professor Wörmann, dass ZNS-Metastasen hier bei dem RET-positiven Non-Small Cell Lung Cancer – Sie haben gesagt, bei Lung Cancer allgemein – auch ein ganz wichtiges, problematisches Thema sind. Wie häufig treten sie bei den RET-positiven Non-Small Cell Lung Cancer ungefähr auf?

Die zweite Frage: Welche Relevanz haben Wirkstoffe wie Cabozantinib, Vandetanib, Lenvatinib und Sunitinib beim RET-Fusions-positiven Non-Small Cell Lung Cancer bei mindestens zwei Vortherapien, oder haben sie überhaupt einen Stellenwert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zuerst die erste Frage noch einmal an dem Punkt: Bestätigen Sie die Conclusio, die Frau Müller hinsichtlich der Modifikationen und Verzerrungspotenziale eben aufgezeigt hat? Dann ging die Frage zunächst an Herrn Wörmann, dann an Herrn Huber. – Frau Rämisch, bitte.

**Frau Rämisch (Lilly):** Wenn man sich diese beiden Studien anguckt, dann sieht man, dass es da Unterschiede in der Verteilung der Therapielinien gibt. In der einen Studie gibt es ein bisschen mehr Patienten in der Secondline und in der anderen Studie ein bisschen mehr Patienten in der Thirdline. Das heißt, wenn man sich die Studien im Gesamten anguckt, ergibt sich das Bild, dass Patienten, je weiter sie in der Therapielinie fortschreiten, desto schlechter auf die bisherigen Therapien ansprechen. Das ist das, was wir aus diesem Bild sehen.

Wir sehen aber auch, dass Selpercatinib immer gut anspricht, egal, in welcher Therapielinie wir uns befinden. Das ist das, was wir sehen. Zudem haben wir die Daten aus der Guisier-Publikation im Dossier auch dargestellt. Wir haben sie allerdings narrativ dargestellt. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Müller, wir nehmen das zur Kenntnis, Nicht? – Okay. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe keine ganz fixen Daten für die RET-Positivität. Ich weiß nicht, ob Herr Huber bessere Daten hat. Meine Daten besagen, bis zu 30 Prozent, aber das ist ganz wackelig.

Ich muss jetzt allerdings ganz vorsichtig sagen: Ich glaube, wir haben dasselbe Phänomen wie das, was wir gerade eben beim Mammakarzinom HER2-positiv diskutiert haben: Je länger die Patienten leben, hier Patientinnen leben, umso höher ist das Risiko, dass sie zum Beispiel unter einer Immun- oder Chemotherapie das Stadium der zerebralen Metastasierung erleben, weil wir in der Erstlinientherapie keine ZNS-wirksame Therapie einsetzen. Das ist dann sehr ähnlich zu dem, was wir vorhin diskutiert haben.

Das heißt, die Zahlen, die wir in den letzten Jahren sehen, zeigen genau die klinische Problematik, nämlich dass wir mehr ZNS-Metastasen sehen. Wir sind völlig überzeugt, dass das nicht durch eine Änderung der Biologie, sondern durch die Verlängerung der Überlebenszeit bedingt ist.

Die Frage zur Wirksamkeit von Multikinaseinhibitoren: Zu 15 bis 40 Prozent wirken Multikinaseinhibitoren in der Zweitlinientherapie, was Remissionen grundsätzlich angeht.

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

**Herr Prof. Dr. Huber (AOI):** Bezüglich Hirnmetastasen kann ich auch keine harten Zahlen nennen; ich würde aber auch ungefähr 30 Prozent annehmen. In der LIBRETTO-Studie, die hier zur Diskussion steht, wurden erst 71 Patienten von etwas über 700 erfasst, was auch in etwa diesem Prozentsatz entspricht. Es ist vermutlich Dauer des Überlebens mit Tumor, aber auch, wie gut die Substanzen ins Cerebrum gehen. Hier ist ja die Chemotherapie in der Regel nicht so gut wirksam, sodass ungefähr 30 Prozent wohl Hirnmetastasen haben; aber es ist keine harte Angabe.

Bezüglich der sonstigen Multikinaseinhibitoren wirken sie in dem Prozentsatz, den Professor Wörmann genannt hat. Sie sind aber in der Regel auch eher toxischer als der reine RET-Inhibitor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Huber. – Frau Müller, Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Fast. – Meine Frage war: Herr Wörmann hat sich jetzt mit den 15 bis 40 Prozent auf die Secondline bezogen. Ist das in der Thirdline eine ähnliche Größenordnung? Wir haben hier zwei Therapielinien.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir hatten das für die Multikinaseinhibitoren zusammengestellt und haben das nicht differenziert. Wenn es ganz wichtig wäre, müssten wir das getrennt machen; haben wir nicht.

**Frau Dr. Müller:** Nein, ist okay. Also, es bezieht sich praktisch auf den Bereich ab Secondline? – Vielen Dank. Das ist schon einmal sehr hilfreich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Nink, IQWiG, bitte.

**Frau Nink:** Ich weiß nicht genau, ob das, was in der Zwischenzeit gesagt wurde, Einfluss auf meine Frage hat. Ich stelle sie trotzdem, womit ich noch mal auf die Mazieres-Studie zurückkomme. Wir hatten diese Situation, die Frau Müller eben mit den Studien Mazieres und Guisier geschildert hat, in der Dossierbewertung auch beschrieben. Wir hatten ja mehrere



Probleme auch im Vergleich mit der Mazieres-Studie beschrieben, unter anderem, dass auf der LIBRETTO-Seite die Patientenpopulation hinsichtlich der Immuntherapien anders vorbehandelt war. Da haben Sie jetzt mit der Stellungnahme auch noch einmal einen neuen Zchnitt gemacht. Wir haben halt nach wie vor auf der Mazieres-Seite dieses Problem und können eigentlich sehr wenig darüber sagen, wie die Therapielinien sind, weil wir dies nur für die Gesamtpopulation von 551 Patienten wissen, von denen uns in der jetzigen Situation 16 Patienten interessieren.

Daher ist meine erste Frage; Sie haben diesen Punkt jetzt in Ihrer Stellungnahme gar nicht adressiert: Haben Sie irgendwelche weitergehenden Informationen überhaupt zu den Therapielinien? Konnten Sie da noch irgendetwas herausfinden?

Meine zweite Frage bezieht sich auf etwas, das wir auch eingangs diskutiert haben. Auf der einen Seite hat Frau Kretschmer die Seltenheit der Mutation herausgestellt. Auf der anderen Seite haben wir hier in der Studie LIBRETTO ungefähr 260 Patientinnen und Patienten; das ist auch ungefähr die Größenordnung, die jetzt in der RCT, in der LIBRETTO-431 rekrutiert werden soll. Wieso hat es eigentlich nicht schon jetzt für diese Situation eine RCT gegeben?

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

**Frau Rämisch (Lilly):** Ich würde gern auf die erste Frage von Ihnen eingehen. Wir haben tatsächlich nur das, was wir in den Publikationen gefunden haben. Diese Information ist alles, was wir zur Verfügung haben. Es ist ja leider so: Es gibt sehr wenige Patienten, die von solchen RET-bedingten Tumoren betroffen sind. Dementsprechend ist die Datenlage eben so, wie sie ist. Wir waren froh, dass wir Studien gefunden haben und Ihnen so zusätzlich einen indirekten Vergleich zur LIBRETTO-Studie präsentieren konnten und dass wir uns da auch der zVT gegenüberstellen und eine Überlegenheit zeigen konnten. Alles das, was wir in diesen Publikationen gefunden haben, haben wir genutzt. Darüber hinaus haben wir leider keine weiteren Informationen. – Danke schön.

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

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Die Frage ist natürlich berechtigt, Frau Nink: Warum haben wir nicht gleich eine Phase-III-Studie gemacht? Aber so ist nun mal die klinische Entwicklung.

Als wir Selpercatinib entwickelt haben, haben wir natürlich erst mal geschaut: Phase I/II, wie sieht es mit der Dosierung aus, wie ist die Wirksamkeit? In der klinischen Entwicklung geht es dann weiter, wenn man Effekte hat, dass man daraus dann einfach eine Phase-III-Studie plant. Wir als Firma Lilly haben die Ergebnisse, die Sie jetzt auch vor sich liegen haben, sehr positiv bewertet, und die EMA hat dann auch gesagt, sie nehmen sie zur Zulassung.

Wir haben gesagt, wir wollen das Produkt den Patienten nicht vorenthalten – aus ethischen Gründen, wegen der guten Wirksamkeit –, haben dann aber, wie ich erwähnt habe, dann parallel schon gleich angefangen, die Studie der Phase III zu planen und durchzuführen. Wie gesagt, sie läuft ab 2020. Hätten wir gewartet, hätten wir vermutlich erst in 2027 oder in 2025 und 2026 den Patienten die Studie zur Verfügung stellen können. Also, zu Beginn, als wir angefangen haben, war nicht absehbar, dass die Wirksamkeit so gut war – deshalb hier schon Zulassung auf Basis der Daten –, und die Phase-III-Studie läuft.

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

**Frau Nink:** Ich halte jetzt einfach fest, dass Sie, was die Mazieres-Studie betrifft, auch nicht versucht haben, irgendwie noch weitergehende Informationen in Erfahrung zu bringen, die über die Publikation hinausgehen. – Das andere ist natürlich: Die Daten wären natürlich früher da gewesen, Frau Kretschmer, wenn Sie schon früher angefangen hätten, und das kann man natürlich auch schon in der Phase II machen. Aber das nehme ich jetzt so mit. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann korrigiere ich den Versprecher von Frau Kretschmer. – Ihnen ging es natürlich nicht darum, den Patientinnen und Patienten in 2026 oder

2027 die Studie zur Verfügung zu stellen, wie Sie eben gesagt haben, sondern den Wirkstoff,  
–

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Vielen Dank!

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** – der dann über bessere Evidenz auf der Basis der Studie verfügt hätte; denn die Studie hat keinen unmittelbaren Wert für die Patientinnen und Patienten, so wichtig sie auch ist. – Weitere Fragen, bitte. – Keine mehr? – Doch, Frau Nink und dann Herr Köhler, Patientenvertretung.

**Frau Nink:** Ich habe noch eine Frage zu der LIBRETTO-001-Studie, weil wir da tatsächlich ein bisschen verwirrt sind, was die Zuordnung der Patientenpopulation zu den Fragestellungen betrifft.

Sie hatten in Ihrem Dossier zunächst einfach Zweitlinien- und Drittlinienpatientinnen und -patienten voneinander abgetrennt. Da hatten wir jetzt schon die Situation, dass Sie keine der Fragestellungen, die uns interessiert haben, richtig abgebildet haben. Auch in dieser Drittliniengruppe waren dann eigentlich zu wenig Patienten drin, um diese dritte Fragestellung abzubilden. Jetzt haben Sie sie für die Fragestellung 3 unserer Bewertung neu zugeschnitten.

Was wir nicht so gut nachvollziehen können, ist der Umstand, dass die Gruppe jetzt kleiner geworden ist. Das heißt, wenn wir die Patientinnen und Patienten zusammenrechnen, die man nach dem, was Sie uns vorgelegt haben, Fragestellung 1, 2 und 3 zuordnen kann, dann kommen wir auf ungefähr 150 Patientinnen und Patienten. Aber tatsächlich haben wir ja 260, und wir fragen uns einfach, wo die restlichen abgeblieben sind. Wir haben leider keine Beschreibung der Operationalisierung bekommen; deswegen tun wir uns etwas schwer, das zu verstehen.

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

**Frau Rämisch (Lilly):** Wir haben da mit der Stellungnahme tatsächlich Analysen nachgeliefert. Wir haben uns aus dem Gesamtpool der LIBRETTO-Studie zunächst die Patienten mit NSCLC und dann diejenigen Patienten herausgesucht, die vorbehandelt waren, und haben sie dann entsprechend aufgeteilt. Wir hatten ursprünglich eine Aufteilung in Patienten, die sich gerade in der Secondline befinden, die also mit einer Therapie vorbehandelt waren, während die zweite Population Patienten waren, die schon mit zwei Therapien oder auch mehr vorbehandelt waren. Das haben wir als „Drittlinie plus“ bezeichnet.

Die Population, die wir jetzt in der Stellungnahme nachgereicht haben, ergibt sich aus dieser Drittlinie-plus-Population, die wir ursprünglich im Dossier hatten. Wir haben da noch einmal explizit die Einschränkung auf die genannten Vortherapien vorgenommen, sodass explizit beides, platinhaltige Chemotherapie und Immunonkologika, als Vortherapie enthalten sein musste. Daher ist diese Patientenpopulation kleiner.

Unabhängig davon aber, wie wir diese Population aber schneiden, sehen wir eine sehr gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Selpercatinib. Also unterstreicht auch das, was wir in der Stellungnahme eingereicht haben, genau das, was wir auch im Dossier eingereicht haben, eben nur an einer etwas kleineren Population, die aber damit sehr exakt dem Anwendungsgebiet entspricht. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Rämisch. – Ergänzend dazu Herr Langer vom pharmazeutischen Unternehmer. – Frau Müller, haben Sie eine Frage dazu, oder neuer Komplex? Dann würde ich nämlich Herrn Köhler zuvor nehmen.

**Frau Dr. Müller:** Dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann würde ich jetzt Herrn Langer von Lilly bitten, anschließend Frau Müller, und dann käme Herr Köhler.

**Herr Dr. Langer (Lilly):** Ich möchte dazu kurz ergänzen; Frau Rämisch hatte es auch schon gesagt: Unabhängig davon, wie wir die Population gewählt haben, waren die Effekte, die wir

gesehen haben, sehr konsistent. Ich möchte noch einmal kurz auf die Planung der Phase III und darauf eingehen, warum wir das nicht gleich gemacht haben. Das war die Frage vorher bei Frau Nink.

Natürlich hat man sich zu dem Zeitpunkt, als man sich überlegt hat, die Phase II-Studie mit verschiedenen Kohorten als einarmige Studie aufzusetzen, darüber Gedanken gemacht, wie das Szenario randomisiert aussehen würde. Zu diesem Zeitpunkt hat man natürlich das Potenzial von Selpercatinib als Durchbruchtherapie schon erkannt, aber das war natürlich noch nicht bewiesen. Die Annahmen, die wir damals getroffen haben, hätten dazu geführt, dass wir eine Phase-III-Studie geplant hätten, die weitaus größer gewesen wäre. Insofern haben die Daten, die dann hinterher von der LIBRETTO-001 vorgelegen haben, dazu geführt, dass wir jetzt viel robustere Daten hatten, um dann die Phase-III-Planung, die jetzt auch vorgelegen hat, durchzuführen, die auch darin resultiert, dass man sie jetzt so durchführen kann, dass eine randomisierte Studie zu diesem Zeitpunkt machbar ist. Dazu haben auch die LIBRETTO-001-Daten, wie sie jetzt vorliegen, beigetragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Langer. – Frau Müller dazu.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte nur noch mal hinsichtlich des Zuschnitts der Populationen nachhaken, weil ich da jetzt etwas irritiert war. Das habe ich jetzt erst verstanden. Also, Sie haben praktisch ursprünglich im Dossier A die Secondline zusammengefasst, egal, ob nach Checkpointinhibitor oder Vortherapie in Form von Platin- oder Chemotherapie, und die Thirdline haben Sie nicht genau auf das zugelassene Anwendungsgebiet zugeschnitten, sondern die war weiter? Wenn ich das richtig verstanden habe, waren da andere Vortherapien mit enthalten. Mit der Stellungnahme haben Sie jetzt – ich sage es mal in Anführungszeichen – die „korrekt zugeschnittene Population“ nach den benannten Vortherapien, nämlich Platin- und Immuntherapie, überhaupt erst entsprechend vorgelegt, sozusagen als Sensitivitätsanalyse, was dem zugelassenen Anwendungsgebiet entspricht. Ist das richtig, oder habe ich das jetzt falsch verstanden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Frau Rämisch dazu.

**Frau Rämisch (Lilly):** Wir haben für die Population aus der Secondline tatsächlich noch Subgruppenanalysen vorgelegt, um darin entsprechend abzubilden, was die Vortherapie in dieser Secondline war, um also da noch den Unterschied von Immunonkologika, Chemotherapie oder unter Umständen der Kombination der beiden Wirkstoffe darzustellen. Das haben wir schon vorgelegt.

In der Thirdline hatten wir es tatsächlich ein bisschen weiter gefasst, weil diese Patienten sich unterschieden. Die Patienten in der LIBRETTO-Studie waren sehr stark vorbehandelt. Man hat da auch Patienten, die zum Teil sieben Therapielinien bekommen haben; da sind wir also schon bei sehr stark vorbehandelten Patienten. Deswegen hatten wir diese Patientenpopulation sehr breit gefasst, haben sie dann aber eben für die Stellungnahme noch mal ein bisschen eingeschränkter aufbereitet. Ich sehe aber in beiden Definitionen oder egal, wie ich mir diese Population schneide, gute Wirksamkeit und Verträglichkeit bei diesen Patienten. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, okay?

**Frau Dr. Müller:** Ja, Sie sind nicht direkt darauf eingegangen. Aber ja, ich habe das jetzt schon so mitgenommen, dass sie jetzt dem Anwendungsgebiet entspricht und sie vorher weiter gefasst war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Köhler, bitte, Patientenvertretung.

**Herr Köhler:** Wenn Sie nach dem Nebenwirkungsspektrum ... (akustisch unverständlich)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Köhler, wir verstehen Sie ganz schlecht.

**Herr Köhler:** Wenn Sie nach dem Nebenwirkungsspektrum und der Dauer der Therapie schon sagen ... (akustisch unverständlich) einen Allgemeinzustand erreichen nach ECOG ... (akustisch unverständlich) Medikation nicht mehr wünschenswert, vertretbar ... (akustisch unverständlich)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Köhler, Sie müssen es noch mal probieren. Ich höre ganz wenig und sehe jetzt gerade im Chat, dass Sie sowohl beim pU wie auch bei der Geschäftsstelle überhaupt nicht verstanden werden. Können Sie das Mikrofon vielleicht ein bisschen näher ranholen?

**Herr Köhler:** Ja, ich versuche es.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt geht es ein bisschen besser. Versuchen Sie mal alles!

**Herr Köhler:** Können Sie nach ... (akustisch unverständlich) Das Nebenwirkungsspektrum ... (akustisch unverständlich)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es geht gar nichts. – Wo ist denn Ihr Mikro? Ist das da im Bildschirm? Dann versuchen wir es einfach mal herauszureißen. Körperliche Gewalt hilft manchmal. Sonst versuchen Sie es hier in den Chat hineinzuschreiben.

**Herr Köhler:** Ich versuche es.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Herr Köhler probiert es. – Haben wir noch eine andere Frage?

**Herr Köhler:** Ist es jetzt besser?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt ist es besser.

**Herr Köhler:** Können Sie nach dem heutigen Nebenwirkungsprofil und der Dauer der Therapien schon einen Endpunkt nennen, an dem eine Therapie nach ECOG nicht mehr für die Patienten vertretbar oder tolerabel ist? Wir haben ja ein Nebenwirkungsprofil. Wie tolerabel ist dann ein Spätstart?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war, glaube ich, verständlich. – Herr Stoffregen.

**Herr Dr. Stoffregen (Lilly):** Wenn ich es richtig verstanden habe, geht es um die Frage, wann eine Therapie mit Selpercatinib nicht mehr verträglich ist und ob das vom ECOG-Stadium II abhängig ist. Dazu ist zu sagen, dass quasi Selpercatinib bei nicht ganz seltenem Bronchialkarzinom von der ersten sogar bis zur 15. Linie in der Publikation behandelt wurde und hier auch teilweise schwerkranke Patienten damit behandelt wurden, die das in der Regel sehr gut vertragen haben. Es hört sich beinahe an wie eine Werbung, muss ich sagen, aber es gibt viele Berichte darüber, dass die schwerkranken Patienten sehr frühzeitig auf die Therapie sehr gut angesprochen haben und sich sogar wieder sozusagen in den Arbeitsbereich hineinbegeben konnten.

Zur Frage, wo es nicht mehr vertretbar ist, gibt es einige Warnhinweise. Was wir von den Anwendern besonders gehört haben, ist, dass man dann, wenn Blutungen vorliegen oder die Gefahr von Blutungen besteht, etwas vorsichtiger sein und abwägen sollte, ob diese Patienten von der Therapie mit Selpercatinib profitieren. Wenn ja, dann sollte man vorsichtig beginnen und genau schauen, ob hierdurch Gefährdungen auftreten. Aber generell ist bei dieser zielgerichteten Therapie ein Therapieversuch meistens angebracht. Das ist jedenfalls das, was uns die Anwender zurückgespielt haben. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Stoffregen. – Herr Köhler, zufrieden mit dieser Aussage?

**Herr Köhler:** Gibt es Aussagen, ob das auch noch bei ECOG III und ECOG IV möglich ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** ECOG III/IV. – Herr Stoffregen.

**Herr Dr. Stoffregen (Lilly):** Ich muss Ihnen sagen, wir haben dazu keine Informationen. Insofern kann ich auf diese Zahlen nicht passgenau antworten. – Vielen Dank.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz kurz aus klinischer Sicht. Wir würden es bei dem ECOG III und IV – sie waren nicht mit in der Studie eingeschlossen – völlig davon abhängig machen, wodurch der ECOG-Status bedingt ist. Wenn er durch den Tumor selbst bedingt ist und wir denken, wir können es verbessern, dann würde es dafür sprechen, es zu versuchen. Wenn der ECOG-Status aber aufgrund von Komorbidität so schlecht ist – ich habe schon gesagt, dass Hypertonie die häufigste Grad-3-Nebenwirkung ist –, dann kommt es nach meinem Empfinden nicht infrage. Danach würde ich differenzieren und es nicht am ECOG-Status, an der Zahl festmachen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, okay. – Herr Huber.

**Herr Prof. Dr. Huber (AOI):** Ich sehe es auch so. Das heißt, wir haben keine Studiendaten. Wir würden es bei tumorbedingtem schlechtem Allgemeinzustand versuchen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das klingt plausibel; ob es dann so ist, ist eine andere Frage. – Okay, Herr Köhler?

Klar, wenn der Tumor den Patienten runterreißt und man die Hoffnung hat, hiermit das tumoröse Geschehen verbessern zu können, dann ist das die letzte Chance, dann macht man es. Wenn er aber andere Komorbiditäten hat, auf die der Wirkstoff keinen Einfluss hat, dann wird man es besser sein lassen; logisch. Das ist zunächst mal intuitiv richtig, aber nicht durch Studien belegt.

Weitere Fragen? – Keine. Dann dürfen Sie, wenn Sie möchten, Frau Kretschmer, uns hier die erste Zusammenfassung präsentieren. Dann würden wir sofort zu den beiden Schilddrüsendossiers übergehen. – Frau Kretschmer, bitte.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Wir haben über Selpercatinib bei fortgeschrittenem NSCLC gesprochen. Ich habe meine einleitenden Worte so begonnen: Wir kommen heute mit etwas Besonderem. – Warum haben wir gesagt, das sei etwas Besonderes? Lassen Sie mich auch da das Bild nutzen. Wir können an dieser Stelle über den Wirkmechanismus, über die Ursache, woraus sich das maligne Tumorgeschehen entwickelt, nämlich eine RET-Gen-Veränderung, so passgenau und so zielgenau mit dem Selpercatinib an der Stelle wirken, dass es für uns in der Wahrnehmung wirklich etwas Besonderes ist. Wir packen den Tumor an der Wurzel. Das ist so noch nicht sehr häufig passiert, ist so noch nicht sehr häufig auf den Markt gekommen; deswegen diese besondere Bedeutung aus unserer Perspektive heraus.

Aber selbst wenn wir den Tumor an der Wurzel packen und wenn das vielleicht sehr bildhaft dargestellt ist: Die Effekte, die wir zeigen, sind tatsächlich sehr überzeugend. Wenn man sich das Zwei-Jahres-Überleben, die Wirkung, das fast 100-prozentige Ansprechen bei den Hirnmetastasen, die, wie wir gehört haben, zu circa 30 Prozent – so habe ich es mir zumindest aufgeschrieben – bei den NSCLC-Patienten vorkommen, vor Augen führt, dann ist das schon eine sehr gute Wirksamkeit. Die Verträglichkeit ist gut, wir haben sehr geringe Abbruchraten, wenig Grad 3 und 4. Das heißt, das Paket, das wir den Patienten mit Selpercatinib zur Verfügung stellen, ist rund und gibt Hoffnung, dass die Patienten mit der Therapie sehr, sehr lange überleben können.

Wir haben die Limitationen für das, was wir darstellen können, glaube ich, hier auch dargestellt und haben es diskutiert. Wichtig ist aber: Wir haben wirklich versucht, alles für Sie aufzubereiten, was verfügbar ist, also nicht nur die Daten aus der ITT-Population, was immerhin 750 Patienten waren, sondern wir haben daraus die NSCLC-Patienten herausgeschnitten, auch mit 350 Patienten, haben Ihnen einen intraindividuellen Vergleich und die indirekten Vergleiche vorgelegt, also wirklich alles versucht, was möglich ist. Es bleiben Limitationen – das ist in

der Natur der Sache, wenn man eine einarmige Studie Phase I/II vorlegt –, aber es tut der Wirksamkeit des Produktes keinen Abbruch. Der Hinweis darauf aus dem indirekten Vergleich und das, was wir zeigen konnten, ist, dass wir den Multikinaseinhibitoren auf der Basis der indirekten Vergleiche tatsächlich überlegen sind. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Kretschmer, herzlichen Dank an Herrn Wörmann, an Herrn Huber und an Ihre Leute, Frau Kretschmer, und dafür, dass Sie uns jetzt hier Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das natürlich zu wägen und zu diskutieren haben.

Damit können wir die Anhörung zu diesem Wirkstoff, zu diesem Anwendungsgebiet beenden. – Danke.

Schluss der Anhörung: 14:54 Uhr