

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Selpercatinib (D-874)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 6. Februar 2023
von 15:05 Uhr bis 15:48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Herr Langer

Herr Dr. Krause

Herr Söhnchen

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)**:

Herr Prof. Dr. Dr. Kroiß

Herr Prof. Dr. Kreißl (nicht zugeschaltet)

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:05 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA! Wir sind jetzt bei der Erweiterung des Anwendungsgebietes von Selpercatinib zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms in der Erstlinie. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 22. Dezember des vergangenen Jahres. Zu der haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer, Lilly Deutschland GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie und die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zunächst kontrolliere ich wie üblich die Anwesenheit, weil wir Wortprotokoll führen und das dokumentiert sein muss. Von Lilly sind Frau Professor Dr. Kretschmer, Herr Langer, Herr Dr. Krause und Herr Söhnchen zugeschaltet, von der DGHO Herr Professor Dr. Wörmann, von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie Herr Professor Dr. Dr. Kroiß – Herr Professor Dr. Kreißl ist nicht zugeschaltet – sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch. Ist sonst noch jemand eingeloggt, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Frau Kretschmer, ich würde Ihnen die Möglichkeit geben, kurz einzuführen. Sie kennen das ja schon. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Wie Sie schon gesagt haben, sind wir mit Selpercatinib erneut bei Ihnen, dem bekannten Wirkstoff, heute in der Erstlinientherapie des RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinoms. Wie üblich stellt sich das Team zunächst vor, damit Sie Name, Gesicht und Funktion von denjenigen vor Augen haben, die Ihnen gleich Ihre Fragen beantworten. Ich gebe das Wort weiter an meinen Kollegen Herrn Krause.

Herr Dr. Krause (Lilly): Guten Tag! Mein Name ist Thomas Krause. Ich arbeite in der Medizinischen Abteilung der Firma Lilly und bin zuständig für Selpercatinib. Ich gebe weiter an meinen Kollegen Jan Söhnchen.

Herr Söhnchen (Lilly): Guten Tag auch von meiner Seite! Mein Name ist Jan Söhnchen. Ich bin im Market-Access-Bereich bei Lilly Deutschland tätig. Ich bin für das Nutzendossier verantwortlich und übergebe an meinen Kollegen Herrn Langer.

Herr Langer (Lilly): Guten Tag! Mein Name ist Frank Langer. Ich leite für Lilly die Statistik in Europa. Ich gebe zurück an Frau Kretschmer.

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

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom ist eine sehr seltene Erkrankung. Es gibt circa 7 000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland. Damit wäre das medulläre Schilddrüsenkarzinom eine seltene Erkrankung. Sie ist es aber im Sinne der Zulassung von Selpercatinib nicht, weil wir noch die Zulassung für das NSCLC haben. Die Erkrankung an sich ist selten. Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom mit einer RET-Gen-Veränderung haben im Vergleich zu Patienten mit einer nicht vorliegenden exklusiven Treibermutation in diesem Gen eine schlechtere Prognose. Es sind circa 550 bis 600 Patienten, die eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, am medullären Schilddrüsenkarzinom zu versterben, wenn wir die RET-Gen-Veränderung nachgewiesen haben. Betroffen von dem medullären Schilddrüsenkarzinom sind Erwachsene und leider auch Kinder. Zu Beginn ist die Erkrankung gut heilbar. In den meisten Fällen wird den Patienten die Schilddrüse in dieser frühen Phase entfernt. Sie gelten lange Zeit als geheilt. Es passiert jedoch auch, dass die Patienten Metastasen entwickeln, die spät im

weiteren Verlauf kommen. Das heißt, die Patienten haben den Eindruck: Ich habe es geschafft, ich bin geheilt. Sie sind von der Diagnose „der Krebs ist wieder da“, speziell dann, wenn die Metastasen an den Stimmbändern liegen, stark beeinträchtigt und haben dementsprechend einen hohen Leidensdruck.

Bisher gab es zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms zwei Therapieoptionen, das Cabozantinib und das Vandetanib. Es handelt sich in beiden Fällen um Multikinaseinhibitoren, die an vielen Kinasen unspezifisch und unzureichend binden. Das hat zur Konsequenz, dass sie nur schwach bis moderat wirksam sind und dabei leider ein breites Spektrum an unerwünschten Ereignissen auslösen. Auch haben beide Substanzen keinen Überlebensvorteil gegenüber Placebo zeigen können.

Mit der nun erfolgten Zulassung von Selpercatinib für erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren in der Erstlinie kann die Therapie mit den Multikinaseinhibitoren vermieden werden, wenn wir eine RET-Gen-Veränderung nachgewiesen haben. Selpercatinib ist das erste und bleibt das einzig zugelassene Therapeutikum für die Behandlung des RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinoms. Es inhibiert zielgerichtet und passgenau die Genprodukte, die durch die Mutation entstanden sind. Es wird in der Monotherapie oral angewendet. Weitere Therapien, die auf die RET-Gen-Veränderung einwirken, wird es auf absehbare Zeit in Deutschland nicht geben, weil keine in den Pipelines der Firmen sind.

Um einen Zusatznutzen nachweisen zu können, stehen wir erneut vor der Herausforderung, für eine offensichtlich hochwirksame Substanz akzeptierbare Evidenz vorzulegen. Was Ihnen vorliegt, sind die Daten aus der Zulassungsstudie und auch aus historischen Vergleichen. Die Auswertung der Zulassungsstudie zeigt erneut, was eine passgenaue und zielgerichtete Therapie auslösen kann. Es ist eine Vielzahl von patientenrelevanten Verbesserungen. Wir haben eine Überlebensrate von 99 Prozent im ersten Jahr und von 95 Prozent im zweiten Jahr. Das heißt, nach zwei Jahren leben noch nahezu alle Patienten. Das ist ein Effekt, der so für Cabozantinib und Vandetanib nicht nachgewiesen ist. Unter diesen beiden Therapien sind knapp die Hälfte der Patienten in den ersten zwei Jahren verstorben. Auch sprechen die Patienten mit Selpercatinib sehr schnell und mindestens zwei Jahre lang an.

Bei der Symptomlast liegen ebenfalls zahlreiche patientenrelevante Vorteile vor. Die Patienten haben weniger Schmerzen, weniger Fatigue, weniger Diarrhöen, eine bessere Schlafqualität und besseren Appetit und dadurch eine verbesserte Lebensqualität. Das Sicherheitsprofil von Selpercatinib ist günstig. Es brechen nur sehr wenige Patienten die Therapie ab. Es liegen nur sehr wenige Evidenzen für Ereignisse vom Grad 3 oder 4 bei den unerwünschten Ereignissen vor. Solch ein Sicherheitsprofil sieht man selten in der Onkologie. Daten für das mediane Überleben aus der aktuell laufenden Phase-III-Studie erwarten wir aufgrund der guten Wirkung von Selpercatinib allerdings erst in acht bis zwölf Jahren. Dann sind wir im Jahr 2031 bis 2035. Das ist noch eine ganze Weile hin.

Es stellt sich beim RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom daher die Frage, welche Evidenz adäquat ist, um einen Zusatznutzen abzuleiten. Wir haben Ihnen deshalb historische Vergleiche mit den zVTen Cabozantinib und Vandetanib vorgelegt. Im Hinblick auf die Laufzeit der vergleichenden Phase-III-Studie ist dies auf lange Zeit die bestverfügbare Evidenz. Die Ergebnisse haben wir über die Methode MAIC ergänzt und abgesichert. Was man unter dieser Methode zu verstehen hat, wird Herr Langer Ihnen gleich in einem kurzen Statement erläutern.

Bei diesen historischen Vergleichen gegenüber Cabozantinib und Vandetanib sehen wir bemerkenswerte und zum Teil dramatische Vorteile von Selpercatinib beim Gesamtüberleben, beim progressionsfreien Überleben, beim Tumoransprechen und beim Sicherheitsprofil. Wir konnten ein Hazard Ratio im medianen Überleben von 0,2 aufzeigen. Die Patienten mit Selpercatinib sprechen bis zu viermal besser an als unter Cabozantinib oder Vandetanib und brechen die Therapie bis zu fünfmal seltener ab. Das heißt, Selpercatinib ist nach diesen Auswertungen den Multikinasen eindeutig überlegen.

Bevor ich zum Abschluss komme, übergebe ich, wenn es für Sie okay ist, Herr Vorsitzender, an meinen Kollegen Herrn Langer, der noch ein Statement zu der Methode MAIC für Sie vorbereitet hat.

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

Herr Langer (Lilly): Ich gehe auf die Situation ein, in der wir uns befinden. Wie schon von Frau Kretschmer erwähnt, erreichen wir derzeit mit den personalisierten Therapien die nächste Stufe bei der Entwicklung neuer Wirkprinzipien, die einen langhaftenden Effektivitätssprung bei gleichzeitig günstigem Verträglichkeitsprofil hervorrufen. Deshalb sehen sich Regulierungsbehörden wie die US-amerikanische FDA und auch die europäische Arzneimittelbehörde in zunehmendem Maße dazu veranlasst, diese neuartigen Behandlungen im beschleunigten Zulassungsverfahren aufgrund einarmiger Studien zu genehmigen. Zwangsläufig stellt sich für die Nutzenbewertung mehr und mehr die Frage, wie Interventionen zu bewerten sind, für die patientenindividuelle Informationen in einarmigen Studien und der zweckmäßige Vergleich lediglich als historischer Vergleich aufgrund von aggregierten Daten ohne adäquaten Brückenkomparator vorliegen. In dieser Situation könnten wir uns mangels adäquater statistischer Methoden auf die ungewichteten Vergleiche zurückziehen, oder wir versuchen, die Eigenschaften der populationsadjustierten Methoden, die Matching-Adjusted Indirect Comparison, also MAIC, ohne Brückenkomparator besser zu verstehen. Das Ziel hierbei ist nicht, randomisierte klinische Vergleiche zu ersetzen. Sie werden durchgeführt. Sie liegen lediglich erst sehr viel später vor. Ziel ist es eher, die bisher vorliegende Evidenz besser einordnen zu können, als nur sehr naiv oder gar nicht zu vergleichen und sie zu ignorieren.

Exakt das ist der Grund, warum es auf diesem Gebiet in neuester Zeit erhöhte Anstrengungen gegeben hat, um hier Abhilfe zu schaffen. Es wurde gezeigt, dass solche Verfahren unter bestimmten Voraussetzungen robust sind. Auch wir wenden deshalb diese Verfahren nicht nur punktuell, sondern sehr systematisch an, um Informationen zu gewinnen, die begrenzt vorliegende Evidenz besser einordnen zu können und bei Vorliegen von neuen Daten zu optimieren. Die vorliegenden Resultate und ergänzende Vergleiche, die wir gemacht haben, weisen konsistent in dieselbe Richtung, mit einem Hazard Ratio für progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben im Bereich von 0,2, auch gerade bei solchen Vergleichen, bei denen es möglich war, wesentliche Patientencharakteristika im Modell zu berücksichtigen. Insofern sollten diese Informationen in keinem Fall unerwähnt bleiben. – Damit gebe ich zurück an Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Danke, Frank. – Wenn ich zusammenfasse, was wir Ihnen innerhalb des Dossiers und der kurzen Zusammenfassung vorgestellt haben, sehen wir aufgrund der zum Teil bemerkenswerten und dramatischen Effekte von Selpercatinib bei den Ansprechraten und auch beim Gesamtüberleben sowie bei der guten Verträglichkeit einen erheblichen Zusatznutzen. Wir kennen und wir wissen um die Limitationen, die die Zulassungsstudie hat, die auch die historischen Vergleiche haben, und plädieren deshalb für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Selpercatinib. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Wir sollten uns über die limitierte Evidenz unterhalten. Ich habe zur Kenntnis genommen, dass wir wahrscheinlich acht, neun Jahre warten müssen, bis die Daten, die alle haben wollen, vorliegen. Meine Frage geht deshalb an die Kliniker. Mit Selpercatinib steht nun neben Cabozantinib und Vandetanib eine weitere Therapieoption zur Verfügung. Mich würde interessieren, wie Sie den Stellenwert von Selpercatinib im Vergleich zu den anderen Optionen einschätzen. Ich habe gesehen, dass in der ESMO-Skala mit 3 eingestuft wird, in dem Range von 1 bis 5. Gibt es Kriterien, wonach Sie entscheiden, welche Therapieoption gewählt wird?

Dann habe ich noch eine ganz spezifische Frage. Ich habe in einer Stellungnahme gelesen, dass die krebsspezifische Mortalität bei Patientinnen und Patienten mit dem medullären Schilddrüsenkarzinom niedrig sei. Vielleicht könnten Sie dazu noch ein paar erläuternde Hinweise

geben. Das erklärt bestimmte Daten, die wir gesehen haben, wenn es mit der Krankheit verbunden ist, dass es ein Gott sei Dank relativ niedriges Mortalitätsrisiko gibt. – Wer könnte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte nur Herrn Kroiß ins Spiel bringen. Er sieht mehr Patienten als ich, das heißt, er muss anfangen, undemokratisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Dr. Dr. Kroiß, Herr Professor Dr. Wörmann hat gesagt, Sie fangen an. Vorhin hat er die Kollegin auch gezwungen, zu antworten. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Dr. Kroiß (DGE): Sie haben recht, dass bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom über alle Stadien hinweg das krankheitsspezifische Überleben günstig ist. Wir reden im konkreten Fall über die erfreulicherweise relativ wenigen Patienten, die eine fortgeschrittene, inkurable Erkrankung aufweisen. Das ist eine Selektion von Patienten mit ungünstiger Prognose. Sie haben gehört, dass in der Tat mit den beiden vorherig zugelassenen Therapien das Gesamtüberleben nach zwei Jahren bedauerlich niedrig liegt. Das ändert sich jetzt signifikant durch das neu zugelassene Medikament. Die Erfahrung – wenn Professor Wörmann auf die Erfahrung aus ist – ist außerordentlich gut. Wenn die Patienten eine Vortherapie mit einer der beiden zugelassenen Substanzen hatten – von der eine kürzlich die Einschränkung auf die RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinome erhalten hat, ohne dass dies größer publik gemacht worden wäre, nämlich Vandetanib – und darauf progredient waren und dann Selpercatinib erhalten, ist der Unterschied in manchen Fällen der Effekt von Phönix aus der Asche. Patienten haben eine unvergleichlich größere Lebensqualität. Die zum Beispiel bei Vandetanib beobachtbaren Hautausschläge, Phototoxizität, ausgeprägte Diarrhö mit Exsikkose, Mukositis, Hand-Fuß-Syndrom oder Fatigue sind geringer ausgeprägt. Erstaunlicherweise sind ... [Tonstörung] wesentlich geringer. Mit längerem Verlauf treten Nebenwirkungen auch auf lange Sicht bei nur einem geringen Teil der Patienten auf. Das ist ein grundlegender Unterschied zu den früheren Multikinaseinhibitoren. Die Trends in der vorgelegten Auswertung der Studie LIBRETTO-001, wo Patienten mit und ohne Vortherapie vergleichend betrachtet wurden, lassen zumindest die Wahrscheinlichkeit als so hoch erscheinen, dass Patienten, die in der Erstlinie Selpercatinib bekommen, eine günstigere Prognose haben, dass man sich äußerst schwertut, Patienten auf eines der anderen zugelassenen Präparate in der Erstlinie einzustellen oder damit die Therapie zu beginnen, da sie so viel weniger gut verträglich sind und noch dazu so viel weniger effektiv. Es gibt ein paar sehr seltene Nebenwirkungen, die man im Auge behalten muss, die aber das insgesamt günstige Sicherheitsprofil von Selpercatinib aus meiner Sicht zum aktuellen Zeitpunkt nicht schmälern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Kroiß. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz zur Ergänzung. Der erste Punkt ist die Limitation. Wir müssen kritischerweise sagen, dass die Zulassung ab 12 Jahren ist, dass die Rate der Patienten unter 18 Jahren allerdings sehr gering ist. Das ist auch in Deutschland so. Insofern müssen wir das in Kauf nehmen. Ja, wir würden uns idealerweise eine sequente Studie in randomisierter Form vorstellen. Entweder wir beginnen mit Selpercatinib, gefolgt von Multikinase, oder umgekehrt. Der Punkt ist aber nichts anderes als das, was wir in den letzten Jahren öfter diskutiert haben: Sowohl Cabozantinib als auch Vandetanib sind unfreundlich. Herr Kroiß drückte es höflich aus mit dem Hand-Fuß-Syndrom. Das beeinträchtigt die Lebensqualität erheblich und führt zu hohen Raten an Dosisreduktion bei diesen Arzneimitteln. Das ist mit Selpercatinib offensichtlich besser, mit aller Unsicherheit, die wir immer wieder selbst artikulieren, bezüglich des Fehlens randomisierter Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Fragen, bitte. – Herr Rimmel von der Patientenvertretung, bitte.

Herr Rimmele: Guten Tag! Meine Frage zielt mehr auf die Zulassung. Die EMA hat für das fortgeschrittene Schilddrüsenkarzinom zugelassen. Die früheren TKIs waren zugelassen für das fortgeschrittene Schilddrüsenkarzinom, sofern eine systemische Therapie nötig ist. Ich kenne sehr viele Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom, die – nicht von so erfahrenen Therapeuten wie Herrn Kroiß – eine Lebenserwartung von einem Jahr bekommen haben und inzwischen zehn Jahre oder länger ohne Therapie sind. Wie schätzen Sie die Situation mit der sehr weiten Form der Zulassung durch die EMA ein? Die ist, wie ich das sehe, überhaupt nicht durch Studien gedeckt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht anfangen, und Herr Kroiß darf ergänzen. Von unserem Verständnis her würden wir die Indikation identisch sehen. Die fortgeschrittene symptomatische Erkrankung sollte behandelt werden. Das heißt, wer nicht krank ist, muss auch nicht behandelt werden. Es kann Ausnahmen geben. Herr Rimmele, ich verstehe Sie, aber ganz recht haben Sie nicht. Es ist nicht für alle Patienten aushaltbar, nicht behandelt zu werden. Man muss sich nur die Bilder ansehen. Ja, nicht alle müssen behandelt werden, aber es gibt ein erlebtes Leiden, das unabhängig von dem ist, was man von den Metastasen merkt, einfach weil die Befunde so sind. Trotzdem würde ich für mich beim ersten Statement bleiben. Wenn ich heute eine Leitlinie entwerfe – wir machen das gerade für Onkopedia –, wird symptomatische Erkrankung als Indikation stehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kroiß, Ergänzung.

Herr Prof. Dr. Dr. Kroiß (DGE): Ich kann Herrn Rimmeles Einwand sehr gut nachvollziehen, dass das Label in dieser Situation zu unspezifisch erscheinen mag. Aber es ist bei zahlreichen Onkologika so, dass in der Tat die individuelle Behandlungsindikation, nicht nur der Zulassungstext triggert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Meine Frage richtet sich auf die Darstellung nicht nur der Verträglichkeit, sondern auch der dramatischen Effekte, die angesprochen worden sind. Wie bewerten die Fachgesellschaften die Ergebnisse in dem Anhang 4-L zu Modul 4? Das wird beschrieben als Teilpopulation MTC-A. Da ist davon auszugehen, dass die Patienten, die schon eine Erstlinientherapie erhalten haben, entweder als MKI oder eine andere, nicht mit dabei sind. Kann im Vergleich bezüglich des medianen Überlebens und des PFS trotz des Matching-Adjusted Indirect Comparison, das zugrunde liegt, bestätigt werden, dass von mehreren dramatischen Effekten ausgegangen werden kann? Das IQWiG geht darauf nicht ein. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bartmann. – Wer kann dazu eine Einschätzung geben? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann zu den Zahlen etwas sagen. Die Remissionsraten liegen auf dem Papier etwa doppelt so hoch. Wir haben bei Selpercatinib bei Unbehandelten 81 Prozent, und wir hatten in den alten Dossiers für Vandetanib und Cabozantinib einen Rückgang von mehr als 50 Prozent und Remissionsraten von 40 bis 45 Prozent gesehen. Ich glaube, diese Zahlen sind korrekt. Mit der Vokabel „dramatisch“ tun wir uns schwer. Wenn es wirklich so ist, dass es nun in der Papierform doppelt so hoch ist, dass es mindestens einen Rückgang der Tumormasse um 50 Prozent gibt, dann sind das sehr deutliche Effekte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Vielen Dank. – Daran schließt sich die Frage an, wie es bezüglich der Vergleichbarkeit dieser Gruppen eingeschätzt wird, ob es eine hinreichende Ähnlichkeit der Vergleichsgruppen gibt, wie sie aus den Armen der verschiedenen Studien hervorgehen, ob denen seitens der Fachgesellschaften gefolgt werden kann. Das ist eine schwierige Frage. Das ist genau der Punkt, auf den das IQWiG rekurriert. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Kroiß.

Herr Prof. Dr. Dr. Kroiß (DGE): Sie sprechen einen wichtigen Punkt an. Tatsächlich sind die Einschlusskriterien der verschiedenen Studien unterschiedlich. Allerdings war – ich kann es nicht genau sagen – bei einem der beiden MKIs der Progress definitiv als Vorbedingung im Studienprotokoll festgelegt. Ich halte, wie Professor Wörmann sagt, das objektive Ansprechen für aussagefähig, sodass ich zumindest in diesem Aspekt keine grundlegenden Einwände von der Methodik her hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Kroiß. – Herr Rimmele, Sie haben gerade etwas in den Chat geschrieben.

Herr Rimmele: Ich wollte nur Herrn Kroiß ergänzen. Es war Cabozantinib, bei dem das mit dem Progress war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Bartmann.

(Herr Dr. Bartmann: So weit vielen Dank für die Erläuterung!)

– Danke. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich wollte bei dem nachhaken, was Herr Bartmann eben angesprochen hatte. Es ging um den dramatischen Effekt. Herr Wörmann hat gesagt, wenn sich die Remissionsrate ungefähr verdoppelt, sei das schon groß, ob er das jedoch „dramatisch“ nennen könnte, wisse er nicht. Frau Kretschmer hatte auf den indirekten Vergleich abgehoben und beim OS ein Hazard Ratio von 0,2 genannt. Korrigieren sie mich bitte, Frau Kretschmer, wenn ich falsch liege. Hatte ich das richtig verstanden?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): 0,2 war das Hazard Ratio.

Frau Dr. Müller: Genau, bei dem dramatischen Effekt. Meine Frage steht nun im Zusammenhang mit dem Vorteil bei der Remissionsrate, der deutlich ist, groß, aber nicht in einer solchen Größenordnung, und vor dem Hintergrund, dass wir gehört haben, dass das krankheitsspezifische Überleben bei dieser Erkrankung relativ gut ist, sowie vor dem Hintergrund dessen, was Herr Bartmann eben angesprochen hat, dass die einzelnen Arme der Studie, die herangezogen wurden, viele Limitationen bezüglich der Vergleichbarkeit haben, Krankheitsverlauf, Zeitpunkt des Therapiebeginns, Krankheitsstadien usw. Kann man hier wirklich davon ausgehen, dass das eine realistische Zahl ist? Ich frage das, weil Sie mit dem Vergleich – „dramatisch“ – auf diese rekurrieren. Es ist schon in einer Größenordnung, die in diese Gegend geht, aber ob das halbwegs realistisch ist, das war die Frage. Oder kommt das dadurch zustande, dass die Patientenpopulationen so unterschiedlich sind, dass sich die Größe des Effektes daraus generiert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Langer.

Herr Langer (Lilly): Das ist eine schwierige Frage. Wir haben natürlich sehr wenig Evidenz vorliegen. Deshalb machen wir genau diese Methoden und schauen uns möglichst viel Evidenz an. Wir haben in der Stellungnahme eine andere Analyse von der EXAM-Studie nachgereicht, wo wir möglichst viele Patientencharakteristika und Einflussgrößen in die Adjustierung nehmen konnten. Man hat die Subgruppe der M918T-Positiven angeschaut, wo wir einen konsistenten Effekt bei Progress Free Survival und beim Gesamtüberleben gesehen haben. Wir haben uns Mühe gegeben, so gut wie möglich auszuwerten und möglichst viele Einflussfaktoren hereinzunehmen. Die Effekte sehen, wie wir feststellen konnten, in diesem Bereich sehr konsistent aus. Diese Analysen führen wir systematisch durch, je mehr Daten wir bekommen. Bis jetzt haben sie sich insoweit bestätigt.

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

Herr Dr. Krause (Lilly): Vielleicht sollte man das Ausmaß des Effekts betrachten, den wir bei den Interimsdaten zum Überleben mit Selpercatinib gefunden haben. Frau Kretschmer hat schon geschildert, wir verlieren nach zwei Jahren nur 5 Prozent der Patienten, nach vier Jahren 10 Prozent. Das heißt, wir haben fast eine Gerade. Sie können sich ausrechnen, wann wir bei

50 Prozent angekommen sind. Das wird noch viele Jahre dauern. Bei metastasierten Patienten, die mit Cabozantinib/Vandetanib behandelt worden sind, sind nach fünf Jahren zwei Drittel tot. Das ist der Unterschied, den wir haben. Nach fünf Jahren leben nur noch 38 Prozent der Patienten. Wir reden hier von der metastasierten Situation. Wenn man sich das über alle Stadien anschaut, sieht die Situation ganz anders aus. Das darf man aber nicht verwechseln. In allen Stadien werden viele Patienten geheilt. 90 Prozent der Patienten können operiert werden, sind geheilt. Wir reden jedoch von den 10 Prozent der Patienten, die in die metastasierte Situation rutschen. Wir haben für diese 10 Prozent eine verzweifelte Situation, weil, wie Professor Kroiß das eindrücklich geschildert hat, wir bislang zwei Optionen haben, die sehr schwach bis moderat wirksam waren, bei ausgeprägter Toxizität. Das ist mit Selpercatinib ganz anders geworden.

Noch ein Wort zur Toxizität. Wir haben zwar eine Phase-I/II-Studie, aber schauen Sie sich einmal die Zahl der Patienten an, die in die Safety-Analyse gegangen sind. Über alle Indikationen hinweg sind es 796 Patienten. Von 796 Patienten können wir beurteilen, wie selten Nebenwirkungen auftreten, Langzeiteffekte können wir beurteilen. Zeigen Sie mir eine Phase-III-Studie, bei der diese Patientenzahlen im Therapiearm auftreten. Wir haben hier sogar extrem valide Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Krause. – Frau Müller, war Ihre Frage damit abgearbeitet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Nicht wirklich. Ich glaube jedoch, wir können es nicht besser erklären. Es ist ein kleiner Teil. Wenn es so wenige sind, wie valide ist das Hazard Ratio von 0,2? Das ist für mich nach wie vor fraglich. Safety ist ein anderes Thema, auch die Übertragbarkeit von Analysen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Kurz dazu, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir können das nicht genauer sagen, als es ist, Frau Müller. Es gab etwas unterschiedliche Bedingungen. Zu Cabozantinib wurde vorhin schon gesagt: progrediente Erkrankung, Vandetanib hatte symptomatische Erkrankung als Einschlusskriterium. Bei beiden war es metastasiert und fortgeschritten. Das unterscheidet sich etwas von Selpercatinib. Die Wahrscheinlichkeit ist hoch, so wie Herr Kroiß es in der Versorgung erlebt, dass Patienten aufgrund der Verträglichkeit eher zu Selpercatinib greifen oder dass die Ärzte das eher empfehlen. Aber ich glaube, besser können wir es nicht präzisieren. Ich würde mich auch sehr unwohl fühlen, das zu tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

Frau Preukschat: Vielen Dank. – Ich wollte ganz kurz ein paar Worte zu der schwierigen Frage sagen: Haben wir hier dramatische Effekte, und wiegen die Unsicherheiten, die wir, das IQWiG, in den Vergleichen einzelner Arme sehen, diese Effekte auf? Wir definieren in unserem Methodenpapier als Orientierung, nicht als starre Grenze, den Wert des relativen Risikos von 10 bzw. Effektschätzer von 0,1 – das kann man auf das HR übertragen – als etwas, wo wir von einem dramatischen Effekt reden. Hier bewegen wir uns in der Größenordnung eines Punktschätzers von 0,2. Das ist eine Größenordnung, wo wir in unserem „Rapid Report A19-43“ beschrieben haben, hier können wir uns vorstellen, bei Vergleichen einzelner Arme, wo wir eine saubere Adjustierung aller Confounder auf Basis von Propensity-Score-Analysen haben, Aussagen zu treffen. Diese Situation haben wir hier nicht. Wir bewegen uns bei den Endpunkten, die uns in der Nutzenbewertung interessieren, das heißt Gesamtüberleben und die UE-Endpunkte, nicht in dieser Größenordnung. Darüber hinaus haben wir deutliche Hinweise darauf, dass diese Patientenpopulation in den vorgelegten Vergleichen einzelner Arme eben nicht vergleichbar sind, sondern sich maßgeblich unterscheiden in Zeit der Erstdiagnose in ihrem Krankheitsstadium, in ihrer Tumorlast und, und, und. Alles zusammengenommen ist es eine Gemengelage, in der wir keine sichere Aussage zum Zusatznutzen treffen können, auch

nicht basierend auf dem Matching-Adjusted Indirect Comparison. Ich möchte keine Grundsatzdiskussion zu der Eignung dieses Verfahrens führen. Wir beschreiben in unseren Dossierbewertungen immer klar, dass wir das grundsätzlich für nicht geeignet halten. Auch die Publikationen, die mit der Stellungnahme vorgelegt wurden, zum Beispiel die Arbeit von Remiro-Azocar, bestätigen uns eher darin. Denn dort wird MAIC fast ausschließlich im Kontext von verbundenen Netzwerken behandelt. Die Simulationen, die dort vorliegen, gelten nur für verbundene Netzwerke, das heißt Vergleiche mit Brückenkompator. Wir haben uns das detailliert angeschaut. Aber es wurden keine Informationen vorgelegt, die unsere Haltung gegenüber diesem Matching-Adjusted Indirect Comparison grundsätzlich verändert. Es ist leider so – auch wenn wir heute ganz interessiert zuhören, was die Kliniker erzählen –, dass die Daten derzeit noch nicht hergeben, einen Zusatznutzen auszusprechen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Preukschat. – Jetzt ist Herr Langer provoziert. Bitte schön, Herr Langer, zur Replik.

Herr Langer (Lilly): Ich bin gar nicht provoziert. Es ist ein Problem, das wir hier haben. Das muss man eindeutig sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann haben wir ein gemeinsames Problem.

Herr Langer (Lilly): Genau, es ist ein gemeinsames Problem. Die Arbeitsgruppe, deren Publikation wir zitiert haben, hat noch viel mehr Publikationen, wo die Sachen auch ohne Brückenkompator simuliert werden. Es gibt noch andere Publikationen in diesem Bereich von Jiang und Ni, die sich das anschauen, die gezeigt haben, dass unter ganz bestimmten Voraussetzungen die Verzerrungen geringer sind. Auch bei den Analysen, die wir in unserer Stellungnahme zusätzlich zitiert haben, die systematischen Reviews, schauen wir uns das genau an. Bei der EXAM-Studie konnten wir mehr Einflussgrößen hineinnehmen. Der Effekt war ähnlich, im Bereich 0,2. Insofern versuchen wir, möglichst viel Evidenz beizusteuern. Wir haben gezeigt, es ist in diesem Bereich konsistent. Die Methoden haben Schwächen. Es ist das Beste, was wir anbieten können. Wir haben Simulationen gemacht, wie die Verzerrungen bei diesen Voraussetzungen aussehen. Wir haben gesehen, sie sind relativ robust. Insofern gehen wir davon aus, dass die Evidenz in dem Sinne relativ robust ist, was wir bei den relativ wenigen Daten vorlegen können, die für diese RET-mutierte Indikation vorliegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Langer, für diese Replik. – Frau Groß vom GKV-SV.

Frau Groß: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage, die ebenfalls in Richtung der Unsicherheiten geht. In der LIBRETTO-Studie lagen für 47 Prozent der Patienten keine Angaben zum Tumorstadium IVA bis IVC vor. Sie hatten nur die Angabe „Tumorstadium IV“. Gibt es diese Daten nicht, oder könnte man sie nachliefern? Das ist eine wichtige Information, die dahin geht, dass man einschätzen kann, inwieweit eine Vergleichbarkeit der Patientenpopulation besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann vom pharmazeutischen Unternehmer dazu etwas sagen? – Herr Krause.

Herr Dr. Krause (Lilly): Die Daten, ob wir das Stadium IVA, IVB oder IVC haben, liegen im Clinical Study Report nur für einen Teil der Patienten vor. Man muss bedenken, dass es eine weltweite Studie ist. Wir haben die Daten, soweit sie verfügbar waren, gesammelt. Ich kann mich bei meinen weltweiten Kollegen erkundigen, ob noch weitere Details verfügbar sind. Aber da sie im Clinical Study Report nicht aufgeführt sind, gehe ich davon aus, dass sie nicht zur Verfügung stehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Davon gehe ich auch aus. – Frau Groß, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Groß: Ja, vielen Dank!)

Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine. Frau Professor Kretschmer, wenn Sie möchten, dürften Sie Ihre Sicht der Dinge zur Zusammenfassung bringen.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich glaube, wir stehen erneut vor der Frage: Welche Evidenz können wir für diese Art von passgenauen, zielgerichteten Therapien erwarten, und was ist eigentlich notwendig? Ich höre das, was methodisch diskutiert wird. Auch wenn ich da kein Experte bin – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann sind wir schon zwei, Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ja, wir sollten einmal Kaffee trinken gehen oder eine Selbsthilfegruppe aufmachen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beides ist aus Compliance-Gründen nicht geboten.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich glaube auch, Herr Hecken, das wird nichts. – Es ist eine methodische Herausforderung. Können wir deshalb sagen, die Substanz hat keinen Zusatznutzen? Das ist für mich das Entscheidende. Welche Evidenz ist es denn? Frau Preukschat, Sie haben auch gesagt, eigentlich haben wir die Kriterien. Wir stellen an diese Substanzen die gleichen Kriterien wie an große RCTs oder große Indikationen. Es ist keine Differenzierung, ob wir von einer Volkskrankheit reden oder ob wir von einer Nischenindikation von 10 Prozent von einer Kleinst-Kleinst-Population reden. Wir haben die gleichen Anforderungen. Was machen wir damit? Wir bemühen uns, wir tun, wir machen und geben Ihnen die Evidenz, die verfügbar ist. Die Evidenz, die Sie verlangen – das ist Ihr gutes Recht und auch verständlich, wie ich schon gesagt habe –, erwarten wir in acht bis zwölf Jahren. Was heißt das? Wie können wir mit solchen Substanzen umgehen? Kein Zusatznutzen bis in acht bis zwölf Jahren? Dann ist das Patent irgendwann weg. Für uns als Hersteller ist das schwierig. Wir hören das auch als Rückmeldung aus den Kliniken, Herr Wörmann und Herr Kroiß haben es auch gesagt: Es ist für sie ein Fortschritt, was man mit den Patienten leisten kann. Die Evidenz in ihrer Limitation, so wie sie da ist, gut, aber wie bewerten wir das? Hat deshalb die Substanz keinen Zusatznutzen verdient? Das frage ich mich. Nehmen wir nur die unerwünschten Ereignisse. Die Limitation für Overall Survival ist noch ein bisschen hakelig, aber die Ansprechraten sind bemerkenswert. Dass unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu den Multikinaseinhibitoren nicht auftreten, ist bemerkenswert. Aber deshalb zu sagen: „Kommt in acht bis zwölf Jahren wieder, dann können wir darüber reden, ob ihr einen Zusatznutzen bekommt“, ist für uns bitter.

Sie haben die schwerwiegende Aufgabe, das zu entscheiden. Ich glaube, wir haben Ihnen alles mitgegeben, was wir haben, was wir Ihnen zeigen können. Wir hoffen darauf, dass Sie das gut abwägen und der Substanz einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zusprechen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kretschmer, ganz herzlichen Dank! Herzlichen Dank auch an die Experten, die uns Rede und Antwort gestanden haben, und an die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmens! Wir werden das zu diskutieren haben. Ich verabschiede mich von denjenigen, die uns jetzt verlassen.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 15.48 Uhr