

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: solide Tumore,
RET-Fusion+)

Vom 7. November 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	16
5.	Beschluss	18
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	23
B.	Bewertungsverfahren.....	24
1.	Bewertungsgrundlagen	24
2.	Bewertungsentscheidung	24
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	24
2.2	Nutzenbewertung	24
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	25
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	26
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	30
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	31
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	31
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	32
5.1	Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH.....	33
5.2	Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	62

5.3	Stellungnahme Roche Pharma AG.....	71
5.4	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	78
5.5	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie.....	83
E.	Anlagen	107
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	107
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	124

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Selpercatinib (Retsevmo) wurde am 15. März 2021 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 29. April 2024 hat Selpercatinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. Mai 2024 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Selpercatinib mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. August 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Selpercatinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Selpercatinib (Retsevmo) gemäß Fachinformation

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.11.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumor, bei denen Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selpercatinib als Monotherapie:

- Best-Supportive-Care

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V),

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1., 2 und 3.

In Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet gibt es bislang keine spezifischen, für die Behandlung von RET-Fusions-positiven soliden Tumoren zugelassenen Arzneimittel.

Für die Behandlung des RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) und des RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinoms liegen separate Anwendungsgebiete für Selpercatinib vor. Diese Anwendungsgebiete sind von dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst.

Laut dem vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patientinnen und Patienten behandelt, für die Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, womit für die Patientinnen und Patienten keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Dieses Merkmal wird in Übereinstimmung mit der entsprechenden Angabe unter Abschnitt 4.4 in der Fachinformationen von Selpercatinib dahingehend interpretiert, dass es keine Behandlungsoptionen gibt, für die ein klinischer Nutzen gezeigt wurde, oder wenn diese Behandlungsoptionen ausgeschöpft wurden.²

Vor diesem Hintergrund erscheint eine Recherche und Informationen über sämtliche zur Behandlung von soliden Tumoren zugelassenen Arzneimittel und weiteren Behandlungsoptionen nicht sinnvoll. Es wurde jedoch eine orientierende Literaturrecherche in Bezug auf den Biomarker durchgeführt.

zu 4.

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um ein tumoragnostisches (Histologie-unabhängiges) Anwendungsgebiet, in dem die Histologie bzw. Art der Tumorerkrankung nicht näher benannt wird.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Bei dem Biomarker „RET-Fusion“ handelt es sich um einen neuen Biomarker in der Krebstherapie. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass Patienten mit RET-Fusionen derzeit grundsätzlich anders behandelt werden als Patienten ohne RET-Fusionen. Demnach zeigt sich in der orientierenden Literaturrecherche in Bezug auf den Biomarker in zahlreichen S3-Leitlinien, dass entweder keine Angaben zur Fragestellung enthalten sind, RET-Fusionen zur Zeit als therapeutische Targets in klinischen Studien evaluiert werden bzw. dass eine klinische Bewertung noch nicht möglich ist. Aus der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften geht hervor, dass es keine spezifischen Therapieempfehlungen für RET-Fusions-positive Tumore gibt. Die aktuellen Therapieempfehlungen orientieren sich am Standard der jeweiligen Tumorentität.

² Fachinformation, Retsevmo, Stand; Mai 2024; [Retsevmo® \(fachinfo.de\)](https://www.fachinfo.de)

Vor dem Hintergrund der oben ausgeführten Interpretation des Merkmals „für die Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind“, der Ausführungen der Fachgesellschaft und dass das vorliegend geplante Anwendungsgebiet fortgeschrittene, maligne Tumorerkrankungen umfasst, wird eine Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Als „Best-Supportive-Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selpercatinib wie folgt bewertet:

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumor, bei denen Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Selpercatinib wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine relevanten Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Daten, die einen indirekten Vergleich von Selpercatinib gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben, liegen ebenfalls nicht vor. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer als bestverfügbare Evidenz die Ergebnisse einer Teilpopulation der nicht kontrollierten Zulassungsstudie LIBRETTO-001 dar.

Die Studie LIBRETTO-001 ist eine seit 2017 laufende, multizentrische, einarmige, prospektive Basket-Studie. Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren eingeschlossen, die einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorhergehender Standardtherapie hatten oder für die keine kurative Standardtherapie existierte, für die nach prüfärztlicher Einschätzung eine Standardtherapie nicht geeignet war oder die eine Standardtherapie ablehnten. Die Studie besteht aus 2 Phasen. In der 1. bereits abgeschlossenen Phase erfolgte eine Dosisescalation zur Ermittlung der maximal tolerierbaren Dosis von Selpercatinib. In der noch laufenden 2. Phase der Studie erfolgt die Anwendung der maximal tolerierbaren Dosis von Selpercatinib bei Patientinnen und Patienten mit einer Alteration im RET-Gen, darunter RET-Fusionen, in mehreren Kohorten. Der Einschluss in die unterschiedlichen Kohorten erfolgte dabei in Abhängigkeit vom vorliegenden Primärtumor, der Vorbehandlung, der möglichen Behandlung und dem RET-Status.

Bis zum 5. Datenschnitt vom 24.09.2021 wurden 806 Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen und erhielten mindestens 1 Selpercatinib-Dosis. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind Erwachsene mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren relevant, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind. Die vom pharmazeutische Unternehmer als bestverfügbare Evidenz vorgelegten Ergebnisse für die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation umfasst 45 Patientinnen und Patienten aus Phase 1 und Phase 2 der Studie, die mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert wurden, bei denen die Erkrankung unter oder nach vorheriger systemischer Therapie fortgeschritten ist und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung standen.

Die Studie wird in 84 Studienzentren in Australien, Asien, Europa und Nordamerika durchgeführt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie LIBRETTO-001 ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Ein Zusatznutzen von Selpercatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumor, bei denen Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, ist somit nicht belegt.

Fazit

Es liegen keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Selpercatinib als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumor, bei denen Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Selpercatinib.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie LIBRETTO-001 vor. Die vorgelegten Daten sind nicht für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Ein Zusatznutzen von Selpercatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumor, bei denen Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, ist somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet.

Dies liegt insbesondere an der Operationalisierung von Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, über das Vorliegen von mindestens einer Zweitlinientherapie sowie mehreren Aspekten einer unklaren Übertragbarkeit der damit verbundenen errechneten Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit einem RET-Fusions-positiven soliden Tumor.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Retsevmo (Wirkstoff: Selpercatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. September 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Selpercatinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren, konkret in der Behandlung der jeweiligen Tumorentität, erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

RET Testung

Die Auswahl der Patientinnen und Patienten zur Behandlung des RET-Fusions-positiven fortgeschrittenen soliden Tumors sollte auf einer validierten Testmethode basieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2024).

Die beiden laut Fachinformation empfohlenen gewichtsabhängigen Dosierungen von Selpercatinib mit entweder 160 mg zweimal täglich für Erwachsene mit einem Gewicht ≥ 50 kg und 120 mg zweimal täglich für Erwachsene mit einem Gewicht < 50 kg werden in der Kostendarstellung aufgeführt.

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumor, bei denen Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib	kontinuierlich 2 x täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-

Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumor, bei denen Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib	< 50 kg: 120 mg	240 mg	2 x 40 mg + 2 x 80 mg	365	730 x 40 mg + 730 x 80 mg
	≥ 50 kg: 160 mg	320 mg	4 x 80 mg	365	1460 x 80 mg
Best-Supportive-Care ³	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care ¹	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

³ Bei einem Vergleich von Selpercatinib gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

Kosten der Arzneimittel:

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumor, bei denen Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib 40 mg	168 HKP	2 863,93 €	2,00 €	160,27 €	2 701,66 €
Selpercatinib 80 mg	112 HKP	3 799,36 €	2,00 €	213,69 €	3 583,67 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge

auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden.

Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i. V. m. den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V

freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumor, bei denen Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

Fachinformation zu Selpercatinib (Retsevmo); Fachinformation Lilly Retsevmo; Stand: Juli 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. September 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Mai 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 14. Mai 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Selpercatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Mai 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Selpercatinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. August 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. August 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 23. September 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 29. Oktober 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. November 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. September 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. September 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. September 2024 15. Oktober 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. Oktober 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. November 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 7. November 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: solide Tumore, RET-Fusion+)

Vom 7. November 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. November 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. September 2024 (BAnz AT 27.11.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Selpercatinib gemäß dem Beschluss vom 7. November 2024 (Schilddrüsenkarzinom, RET-Fusion+, refraktär gegenüber Radiojod, Erstlinie oder nach systemischer Vortherapie, ≥ 12 Jahre) nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Selpercatinib

Beschluss vom: 7. November 2024

In Kraft getreten am: 7. November 2024

BAnz AT 11.12.2025 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. April 2024):

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. November 2024):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumor, bei denen Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Selpercatinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁴

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumor, bei denen Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied Ø: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumor, bei denen Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

ca. 51 bis 159 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Retsevmo (Wirkstoff: Selpercatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. September 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Selpercatinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren, konkret in der Behandlung der jeweiligen Tumorentität, erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-63), sofern nicht anders indiziert.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

RET Testung

Die Auswahl der Patientinnen und Patienten zur Behandlung des RET-Fusions-positiven fortgeschrittenen soliden Tumors sollte auf einer validierten Testmethode basieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumor, bei denen Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Selpercatinib	35 097,21 € - 46 715,70 €
Best-Supportive-Care ⁵	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care ²	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Oktober 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumor, bei denen Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

⁵ Bei einem Vergleich von Selpercatinib gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. November 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. November 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 11.12.2024 B4

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Mai 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Selpercatinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. August 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selpercatinib (Neues Anwendungsgebiet: solide Tumore, RET-Fusion+) - Gemeinsamer Bur



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selpercatinib (Neues Anwendungsgebiet: solide Tumore, RET-Fusion+)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Selpercatinib
- **Handelsname:** Retsevmo
- **Therapeutisches Gebiet:** solide Tumore (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lilly Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.08.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.09.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-05-15-D-1062)

Modul 1

(PDF 385,01 kB)

Modul 2

(PDF 239,17 kB)

Modul 3

(PDF 675,29 kB)

Modul 4

(PDF 6,23 MB)

Anhang 4-L zu Modul 4

(PDF 8,53 MB)

Anhang 4-M zu Modul 4

(PDF 11,23 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Selpercatinib (Retsevmo)

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumor, bei denen Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selpercatinib als Monotherapie:

- Best-Supportive-Care

Stand der Information: Mai 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.08.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 460,32 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 243,12 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.09.2024
 - Mündliche Anhörung: 23.09.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.09.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.09.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Selpercatinib - 2024-05-15-D-1062*. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 23.09.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.09.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.03.2021](#) ([Verfahren abgeschlossen](#))

[Verfahren vom 15.03.2021](#) ([Verfahren abgeschlossen](#))

[Verfahren vom 15.03.2021](#) ([Verfahren abgeschlossen](#))

[Verfahren vom 01.07.2022](#) ([Verfahren abgeschlossen](#))

[Verfahren vom 01.10.2022](#) ([Verfahren abgeschlossen](#))

[Verfahren vom 15.05.2024](#) ([Stellungnahmeverfahren eröffnet](#))

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Mündliche Anhörung am 23. September 2024 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Selpercatinib
--

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	05.09.2024
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	28.08.2024
Roche Pharma AG	04.09.2024
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.09.2024
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie	06.09.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lilly Deutschland GmbH						
Fr. Prof. Dr. Kretschmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Henkel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Krause	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Schneider-Fresenius	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Fr. Fischer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Schneider	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Kellershohn	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Luig	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie						
Hr. Prof. Dr. Krug	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Fr. Prof. Dr. Dierks	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Rieke	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH

Datum	05.09.2024
Stellungnahme zu	Selpercatinib (Retsevmo®) <i>Fortgeschrittene RET-Fusions-positive Tumore für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen.</i>
Stellungnahme von	<i>Lilly Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die Nennung geschlechtsspezifischer Formen verzichtet. Allgemeine Anmerkungen Als pharmazeutischer Unternehmer (pU) und Hersteller des Wirkstoffes Selpercatinib (Retsevmo®) nimmt die Lilly Deutschland GmbH (fortan Lilly) nachfolgend Stellung zu der Nutzenbewertung gem. 5. Kapitel § 19 Nr. 1 VerfO, publiziert am 15. August 2024 im IQWiG -Bericht Nr. 1835 (Auftrag: A24-63; Version: 1.0; Stand: 31.07.2024) sowie zu dem am 14. Mai 2024 eingereichten Nutzendossier. Die Nutzenbewertung von Selpercatinib erfolgt in der Indikation fortgeschrittene RET-Fusions-positive Tumore, für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen (1). Das Rearranged During Transfection (RET)-Gen kodiert für die RET-Rezeptor-Tyrosinkinase, deren aktivierende genetische Veränderungen als onkogene Treibermutationen bei verschiedenartigen Malignomen auftreten. Genetische Veränderungen im RET-Gen sind von Bedeutung für die Entstehung verschiedener solider Tumore. Das RET-Gen kann im Wesentlichen über zwei Mechanismen aktiviert werden, der Translokationen und der Punktmutationen, welche das Krebszellwachstum begünstigen (2, 3). Die Symptome von RET-Fusions-positiven soliden Tumoren orientieren sich an der Lokalisation des Tumors und dem Stadium der Erkrankung. Hierbei können allgemeine Symptome einer Krebserkrankung auftreten, wie beispielsweise anhaltende Appetitlosigkeit, unerklärlicher Gewichtsverlust, Schmerzen ungeklärter Herkunft,	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tastbare Schwellungen und Verhärtungen oder Knoten. Aber auch Blässe und Blutarmut, ständige Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsabfall, u. v. m. stellen typische Symptome einer Tumorerkrankung dar (4). Im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium, in dem meist nur eine palliative Therapie infrage kommt, können zusätzlich Symptome wie z. B. Atemnot, Tumorschmerz, Fatigue, schlafbezogene Erkrankungen bzw. nächtliche Unruhe, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation und maligne Wunden auftreten (5). Derzeitige therapeutische Optionen Patienten mit fortgeschrittenen, RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, die kein nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) oder Schilddrüsenkarzinom sind, erhalten nach Versagen der Erstlinientherapie Folgetherapien, die sich an den Therapieempfehlungen für die jeweilige Tumorentität orientieren. Je nach der Tumorentität sind dies meist Chemotherapien und seltener auch zielgerichtete oder anti-angiogene Therapien. Bei stark vorbehandelten Patienten sinkt tendenziell der Nutzen nachfolgender Therapielinien, während das Risiko zusätzlicher und auch kumulativ verstärkter Toxizität kontinuierlich steigt. Viele Patienten sind nach mehreren Linien mit mehr oder weniger toxischen Therapien oft nicht mehr in der Lage, die Therapie weiterzuführen oder eine neue Antitumorthherapie zu starten. Dadurch erhöht sich bei mehrfach vorthераpierten Patienten mit Fortschreiten der Therapielinie und Abnahme der Therapiewirksamkeit das Risiko für die Entwicklung neuer Resistenzmechanismen durch den Tumor. Auch das Risiko für die Entstehung von Sekundärtumoren, wodurch der weitere Therapieverlauf deutlich erschwert wird, steigt mit jeder weiteren Therapielinie an. Hinzu kommt, dass Patienten mit	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zunehmender Anzahl an durchlaufenen Therapien einem höheren Risiko für das Auftreten von Toxizität und kumulativen unerwünschten Ereignissen (UE) ausgesetzt sind. Das hat zur Folge, dass Patienten ggf. nicht gewillt oder im Zustand sind, die therapiebedingten Nebenwirkungen weiter zu tolerieren, was die Fortführung einer Antitumorthherapie nicht mehr oder nur bedingt ermöglicht (6). Des Weiteren kann sich das Toxizitätsprofil von Chemotherapien kurz- oder langfristig auf die Fertilität der Patienten auswirken. Auch Depressionen sind möglich (7). Spezifische Treibermutationen wie RET werden bislang bei der Entscheidung für klassische Chemotherapien oder Therapien mit Angiogenese-Inhibitoren oder Immuncheckpoint-Inhibitoren nicht berücksichtigt. Hochspezifische Substanzen, die exakt auf die Genprodukte onkogener Treibermutationen zugeschnitten sind und zielgerichtet am betroffenen Rezeptor der Tumorzelle ansetzen, stellen daher einen großen Therapiefortschritt dar. Denn diese zielgerichteten Therapien verfügen über eine sehr gute Wirksamkeit bei gleichzeitig günstigem Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu herkömmlichen Therapien. Das Wissen um wichtige Treibermutationen wird ständig erweitert und weitere Zielstrukturen als mögliche Ansatzpunkte für eine selektive Tumorthherapie überprüft. So haben auch die Erkenntnisse über die selten vorkommenden RET-Alterationen, die in einer Vielzahl von Tumoren auftreten können und dort als Krebstreiber wirken, zu neuen, hochspezifischen Therapeutika mit günstigem Nebenwirkungsprofil geführt (8,9). Selpercatinib zur Behandlung von RET-Fusions-positiven soliden Tumoren Selpercatinib ist ein niedermolekularer, oral zu verabreichender, hochselektiver Inhibitor der RET-Kinase (1). Als Wirkstoffe der Präzisionsonkologie inhibiert	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Selpercatinib gezielt die RET-Kinase, während es zu nahezu keiner Inhibition anderer Tyrosinkinasen kommt (10). RET-Genfusionen sind bekannte onkogene Treiber, vor allem beim NSCLC und beim Schilddrüsenkarzinom. Sie sind jedoch nicht auf eine bestimmte Tumorentität begrenzt, sondern treten, wenn auch seltener, in einer Vielzahl weiterer solider Tumoren als Tumortreiber auf. (1,11-12). Selpercatinib hemmt gezielt die RET-Kinase und dies unabhängig von Histologie oder Organbezug bei allen Tumorentitäten, die diese spezifischen RET-Alterationen tragen. Es handelt sich in diesem Sinn also um einen „tumoragnostischen“ Therapieansatz. Für die Patienten mit RET-Alterationen stellt Selpercatinib eine relevante Therapieoption dar. <i>Zulassung von Selpercatinib und klinische Phase 1/2 Studie LIBRETTO-001</i> Seit dem 29. April 2024 ist Selpercatinib als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind. In der zulassungsbegründenden Studie LIBRETTO-001 erzielte die Therapie mit Selpercatinib in der Kohorte Tumoragnostik bemerkenswerte Ergebnisse in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit. Das mediane Gesamtüberleben lag in der Kohorte Tumoragnostik bei 18,04 Monaten [95%-KI: 10,74; NE], die 2-Jahres-Überlebensrate bei 47,4% [95%-KI: 28,7; 64,0]. In Anbetracht des Vorhandenseins mehrerer Tumorerkrankungen, die als prognostisch besonders ungünstig gelten, und der Tatsache, dass die Patienten teils stark vorbehandelt waren, sind die bislang beobachteten Überlebensraten als überdurchschnittlich zu werten. Dies zeigt sich beispielhaft für die Tumorentität des	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Pankreaskarzinoms, welches als eine der aggressivsten Tumorerkrankungen gemessen an der Sterberate gilt: Die Überlebensrate nach 24 Monaten betrug für Patienten mit einem Pankreaskarzinom unter Selpercatinib-Behandlung ca. 51%, was deutlich über der allgemein beschriebenen Überlebensrate für diese Patienten in Deutschland liegt. Diese wird üblicherweise zwischen 20% und 40% angegeben. Die Überlebensrate für Patienten mit einem Kolonkarzinom betrug unter Selpercatinib-Behandlung nach 12 Monaten ca. 56%. Die Bewertung der Lebensqualität erfolgte anhand des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und es wurden klinisch bedeutsame Verbesserungen durch Selpercatinib in den Subskalen des QLQ-C30 Fragebogens festgestellt. Das Sicherheitsprofil von Selpercatinib ist im vorliegenden Anwendungsgebiet als günstig anzusehen. Es ist konsistent zum Sicherheitsprofil von Selpercatinib in den bereits zuvor bewerteten Anwendungsgebieten (NSCLC und Schilddrüsenkarzinome). Es ist festzuhalten, dass die UE-Raten auch auf die zugrundeliegenden Komorbiditäten der Patienten, die alle eine fortgeschrittene Krebserkrankung haben, sowie die Chemotherapie-assoziierte Toxizität der Vortherapien zurückzuführen sind. Die unter Selpercatinib auftretenden UE lassen sich gut im klinischen Alltag handhaben. Hierfür spricht die niedrige Rate des Behandlungsabbruchs aufgrund von UE unter Selpercatinib. Fazit Derzeit besteht für fortgeschrittene RET-Fusions-positive solide Tumoren eine große medizinische Notwendigkeit, die Therapieoptionen zu erweitern und das Fortschreiten der Erkrankung durch neue und gezielte Behandlungsansätze so lange	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wie möglich zu verzögern. Mit Selpercatinib steht nun für diese Patienten eine wirksame, verträgliche und relevante Therapieoption aus der Präzisionsonkologie zur Verfügung, die hoch-selektiv die konstitutiv aktivierte RET-Rezeptor-Tyrosinkinase inhibiert und das Fortschreiten der Erkrankung zumindest verzögert. <i>Gliederung der Stellungnahme</i> Im Einzelnen wird in diesem Dokument zu folgenden Aspekten Stellung genommen: 1. Eignung der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Nutzenbewertung von Selpercatinib herangezogenen zweckmäßigen Vergleichstherapien 2. Eignung der Studie LIBRETTO-001 und der vorgelegten Studiendaten für die Nutzenbewertung von Selpercatinib 3. Kommentar zur Epidemiologie 4. Kommentar zu Kosten Ein Abkürzungsverzeichnis und eine Referenzliste befinden sich im Anhang dieses Dokuments.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.15 S.18	1. Eignung der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Nutzenbewertung von Selpercatinib herangezogenen zweckmäßigen Vergleichstherapien <i>"Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte mit Beschluss des G-BA vom 28.05.2024. Der pU bezieht sich hingegen in seinem Dossier auf das Beratungsgespräch mit dem G-BA im September 2022 und wählt abweichend als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von tumorspezifischer Standardtherapie und BSC unter Berücksichtigung der Histologie und des jeweiligen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums."</i> Anmerkungen: Nach § 8 Arzneimittel Nutzenbewertungsverordnung (AM NutzenV) fand zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und dem G-BA am 14. September 2022 ein Beratungsgespräch statt (Beratungsanforderung 2022-B-154). Die Ergebnisse dieses Beratungsgesprächs wurden durch den G-BA in der finalen Niederschrift vom 2. November 2022 festgehalten (13). Ein zentraler Aspekt des Beratungsgesprächs war die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Der G-BA legte	Aus den Tragenden Gründen, S. 5 f.: <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u> zu 1., 2 und 3. In Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet gibt es bislang keine spezifischen, für die Behandlung von RET-Fusions-positiven soliden Tumoren zugelassenen Arzneimittel. Für die Behandlung des RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) und des RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinoms liegen separate Anwendungsgebiete für Selpercatinib vor. Diese Anwendungsgebiete sind von dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst. Laut dem vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patientinnen und Patienten behandelt, für die Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, womit für die Patientinnen und Patienten keine

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	für die Monotherapie Selpercatinib eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von tumorspezifischer Standardtherapie und BSC unter Berücksichtigung der Tumorentität und des jeweiligen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums fest. Dieser Festlegung auch in Anlehnung an Leitlinien und die klinische Praxis wurde gefolgt. BSC wird dagegen in den Leitlinien als auch in der klinischen Praxis als letzte Option nach Ausschöpfen aller tumor-therapeutischen Ansätze erachtet und dient der palliativen Versorgung der Patienten bis zum Eintreten des Todes. In Leitlinien zu verschiedenen soliden Tumoren finden sich Empfehlungen für patientenindividuelle Therapieoptionen, darunter auch die Aufnahme in klinischen Studien. Hierbei kommen tumorspezifische Standardtherapien unter Berücksichtigung von Histologie, Krankheits- und Behandlungsstand in Frage. Auch geht aus den Wortprotokollen vorheriger G-BA Verfahren zu den Wirkstoffen Larotrectinib und Entrectinib, welche zur Behandlung von soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion zugelassen sind, hervor, dass BSC eher als Palliativmedizin verstanden wird und als zVT zur Monotherapie Selpercatinib in diesem Kontext von allen Stellungnehmern kritisiert wurde. Stattdessen wurde eine patientenindividuelle Therapie vorgeschlagen, als „bestverfügbare Therapie“, für die je nach Tumorentität unterschiedliche Therapieoptionen in Frage kommen.	zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Dieses Merkmal wird in Übereinstimmung mit der entsprechenden Angabe unter Abschnitt 4.4 in der Fachinformationen von Selpercatinib dahingehend interpretiert, dass es keine Behandlungsoptionen gibt, für die ein klinischer Nutzen gezeigt wurde, oder wenn diese Behandlungsoptionen ausgeschöpft wurden (Fachinformation, Retsevmo, Stand; Mai 2024). Vor diesem Hintergrund erscheint eine Recherche und Informationen über sämtliche zur Behandlung von soliden Tumoren zugelassenen Arzneimittel und weiteren Behandlungsoptionen nicht sinnvoll. Es wurde jedoch eine orientierende Literaturrecherche in Bezug auf den Biomarker durchgeführt. zu 4. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um ein tumoragnostisches (Histologie-unabhängiges) Anwendungsgebiet, in dem die Histologie bzw. Art der Tumorerkrankung nicht näher benannt wird.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hierbei sollte die Entscheidung von Behandler und Patient gemeinsam getroffen werden (14,15). Für Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, deren Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, ist von einer vergleichbar ungünstigen Prognose auszugehen, die auch bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren ohne RET-Alteration zu erwarten wäre. Standardtherapien sind in der Regel aufgrund der eingeschränkten Wirksamkeit vergleichsweise schnell erschöpft. In dieser Therapiesituation muss der behandelnde Arzt patientenindividuell, auf Basis des Gesundheitsstatus der Patienten, der Tumorentität, der Therapielinie und in Abhängigkeit von der Vortherapie entscheiden, welche Therapieoption die bestverfügbare Therapie darstellt. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Aus Sicht von Lilly entspricht eine bestverfügbare patientenindividuelle Therapie entsprechend den patientenindividuellen Therapiezielen nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der jeweiligen Tumorerkrankung, des betreffenden Erkrankungs- und	Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Bei dem Biomarker „RET-Fusion“ handelt es sich um einen neuen Biomarker in der Krebstherapie. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass Patienten mit RET-Fusionen derzeit grundsätzlich anders behandelt werden als Patienten ohne RET-Fusionen. Demnach zeigt sich in der orientierenden Literaturrecherche in Bezug auf den Biomarker in zahlreichen S3-Leitlinien, dass entweder keine Angaben zur Fragestellung enthalten sind, RET-Fusionen zur Zeit als therapeutische Targets in klinischen Studien evaluiert werden bzw. dass eine klinische Bewertung noch nicht möglich ist. Aus der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften geht hervor, dass es keine spezifischen Therapieempfehlungen für RET-Fusions-positive Tumore gibt. Die aktuellen Therapieempfehlungen orientieren sich am Standard der jeweiligen Tumorentität.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Behandlungsstadiums - aufgrund der Heterogenität der unterschiedlichen Tumorentitäten im Anwendungsgebiet - der aktuellen Versorgungssituation und eignet sich folglich als zVT.	Vor dem Hintergrund der oben ausgeführten Interpretation des Merkmals „für die Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind“, der Ausführungen der Fachgesellschaft und dass das vorliegend geplante Anwendungsgebiet fortgeschrittene, maligne Tumorerkrankungen umfasst, wird eine Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als „Best-Supportive-Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. [...]
S.19 S.20 S.21 S.22	2. Eignung der Studie LIBRETTO-001 und der vorgelegten Studiendaten für die Nutzenbewertung von Selpercatinib <i>„Der pU schließt in seine Nutzenbewertung die 1-armige Studie LIBRETTO-001 ein. Als Begründung gibt der pU an, die Studie stelle die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib bei fortgeschrittenen RET-Fusions-</i>	Aus den Tragenden Gründen, S. 6 f.: 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] Begründung: Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Selpercatinib wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine relevanten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>positiven soliden Tumoren dar. Die Studie LIBRETTO-001 ist eine noch laufende nicht kontrollierte, prospektive Basket-Studie in 2 Phasen.“</i> <i>„Da in der Studie LIBRETTO-001 kein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorliegt, ist die Studie für die Nutzenbewertung nicht geeignet.“</i> <i>„Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Selpercatinib auf Basis der nicht kontrollierten Studie LIBRETTO-001 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.“</i> <i>„Für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, bei denen Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, liegen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</i> Anmerkungen: Die RET-Fusion stellt ein äußerst seltenes molekulares Ereignis dar, welches hauptsächlich für das NSCLC (ca. 1% aller Patienten) und das	Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Daten, die einen indirekten Vergleich von Selpercatinib gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben, liegen ebenfalls nicht vor. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer als bestverfügbare Evidenz die Ergebnisse einer Teilpopulation der nicht kontrollierten Zulassungsstudie LIBRETTO-001 dar. Die Studie LIBRETTO-001 ist eine seit 2017 laufende, multizentrische, einarmige, prospektive Basket-Studie. Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren eingeschlossen, die einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorhergehender Standardtherapie hatten oder für die keine kurative Standardtherapie existierte, für die nach prüfärztlicher Einschätzung eine Standardtherapie nicht geeignet war oder die eine Standardtherapie ablehnten. Die Studie besteht aus 2 Phasen. In der 1. bereits abgeschlossenen Phase erfolgte eine Dosisescalation zur Ermittlung der maximal tolerierbaren Dosis von Selpercatinib. In der noch laufenden 2. Phase der Studie erfolgt die Anwendung der maximal tolerierbaren Dosis von Selpercatinib bei

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	papilläre Schilddrüsenkarzinom (ca. 2,3-8,7% aller Patienten) beschrieben ist. RET-Fusionen sind jedoch bis dato auch in zahlreichen anderen soliden Tumoren in deutlich niedrigeren Anteilen identifiziert worden, darunter z. B. das Mammakarzinom, das Kolorektalkarzinom, das Pankreaskarzinom, das spitzoide Melanom, Spitz-Tumoren u. v. m. Insgesamt ist in Deutschland mit einer kleinen Gruppe an Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren zu rechnen, die kein NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom sind (8,11,16-22). Mit der vorliegenden Indikationserweiterung reiht sich Selpercatinib als hochselektiver Inhibitor der entarteten RET-Kinase in die Liste zielgerichteter tumoragnostischer Arzneimittel ein. Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt dies eine nie dagewesene Verbesserung des therapeutischen Nutzens dar. Bis zur Zulassung von Selpercatinib standen für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Behandlungsoptionen zur Verfügung, die sich bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit spezifisch gegen die Ursache der Tumorerkrankung richten. Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Selpercatinib für Erwachsene mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, die kein NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom sind, und deren Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten	Patientinnen und Patienten mit einer Alteration im RET-Gen, darunter RET-Fusionen, in 7 mehreren Kohorten. Der Einschluss in die unterschiedlichen Kohorten erfolgte dabei in Abhängigkeit vom vorliegenden Primärtumor, der Vorbehandlung, der möglichen Behandlung und dem RET-Status. Bis zum 5. Datenschnitt vom 24.09.2021 wurden 806 Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen und erhielten mindestens 1 Selpercatinib-Dosis. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind Erwachsene mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren relevant, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind. Die vom pharmazeutische Unternehmer als bestverfügbare Evidenz vorgelegten Ergebnisse für die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation umfasst 45 Patientinnen und Patienten aus Phase 1 und Phase 2 der Studie, die mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert wurden, bei denen die Erkrankung unter oder nach vorheriger

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, erfolgt auf Basis der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 zum Datenschnitt vom 24. September 2021. Bei diesen Patienten handelt es sich um die maßgeblich bewertungsrelevante Population für die vorliegende Nutzenbewertung nach der Indikationserweiterung. In der Studie LIBRETTO-001 wird ein zielgerichteter Wirkstoff (Selpercatinib) bei mehreren soliden Tumorentitäten evaluiert, die spezifische Veränderungen des RET-Gens aufweisen ([Punkt]Mutationen in dem bzw. Fusionen mit dem Gen der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase). Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um die bisher größte klinische Studie mit insgesamt über 900 Patienten mit soliden Tumoren mit solchen RET-Alterationen (10,23,24). Die Studie LIBRETTO-001 ist eine internationale, multizentrische, nicht vergleichende Studie der Phase 1/2, die nach § 11 (3) des zweiten Kapitels der Verfo des G-BA der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) der Evidenzklassifizierung zuzuordnen ist. Die häufigsten Tumorentitäten in der Kohorte Tumornagnostik waren das Pankreaskarzinom (12 Patienten [26,7%]) und das Kolonkarzinom (10 Patienten [22,2%]). Als weitere Tumorentitäten waren vertreten: Speicheldrüsenkrebs, Sarkom, Mammakarzinom, Basalzellkarzinom,	systemischer Therapie fortgeschritten ist und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung standen. Die Studie wird in 84 Studienzentren in Australien, Asien, Europa und Nordamerika durchgeführt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie LIBRETTO-001 ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Ein Zusatznutzen von Selpercatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumor, bei denen Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, ist somit nicht belegt. <u>Fazit</u> Es liegen keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Selpercatinib als Monotherapie zur Behandlung von

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gallengangskarzinom, Xanthogranulom, Karzinoid, Ovarialkarzinom, pulmonares Karzinosarkom, rektaler neuroendokriner Tumor und Dünndarmkrebs. Selpercatinib stellt einen der Wirkstoffe der Präzisionsonkologie dar und richtet sich gezielt gegen Genprodukte einer veränderten RET-Kinase durch zugrundeliegende RET-Fusionen bzw. RET-Mutationen. RET-Fusionen sind nicht charakteristisch für nur eine bestimmte Tumorentität, da sie bei sehr vielen unterschiedlichen Tumoren als Tumortreiber auftreten. Bei den RET-Kinase-Inhibitoren handelt es sich um zielgenau entwickelte Arzneimittel, die die RET-Kinase hemmen und dies unabhängig von Histologie oder Organbezug bei allen Tumorentitäten, die diese spezifische RET-Alteration tragen. Es handelt sich in diesem Sinn also um einen „tumoragnostischen“ Therapieansatz. Das Sicherheitsprofil von Selpercatinib ist im vorliegenden Anwendungsgebiet als günstig anzusehen. Es ist konsistent zum Sicherheitsprofil von Selpercatinib in den bereits zuvor bewerteten Anwendungsgebieten (NSCLC und Schilddrüsenkarzinome). Es ist festzuhalten, dass die UE-Raten auch auf die zugrundeliegenden Komorbiditäten der Patienten, die alle eine fortgeschrittene Krebserkrankung haben, sowie die Chemotherapie-assoziierte Toxizität	Erwachsenen mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumor, bei denen Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Vortherapien zurückzuführen sind. Die unter Selpercatinib auftretenden UE lassen sich gut im klinischen Alltag handhaben. Hierfür spricht die niedrige Rate des Behandlungsabbruchs aufgrund von UE unter Selpercatinib. <u>Vorgeschlagene Änderung</u> Der medizinische Nutzen von Selpercatinib gilt mit der Zulassung als belegt. Im Hinblick auf die Seltenheit von fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Tumoren (ca. 1% aller Tumorerkrankungen (16,17)) und den hohen therapeutischen Bedarf in dieser speziellen Therapiesituation sowie unter Berücksichtigung der Besonderheiten des Wirkstoffs liefert die Zulassungsstudie LIBRETTO-001 hinreichende und derzeit bestverfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzen von Selpercatinib bei RET-Fusions-positiven soliden Tumoren. In der Studie erzielte die Therapie mit Selpercatinib in der Kohorte Tumornagnostik bemerkenswerte Ergebnisse in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit. Aufgrund der Seltenheit von RET-Fusionen in soliden Tumoren, der Schwere der Erkrankung und der Tatsache, dass bis zur Zulassung von	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Selpercatinib keine spezifisch wirkenden Therapieansätze für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung standen, wird bei der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz, einschließlich der im Rahmen des Zulassungsverfahrens betrachteten Intrapatientenvergleiche für Selpercatinib, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.	
S.37	3. Kommentar zur Epidemiologie Das IQWiG stellt fest, dass die von Lilly dargestellte Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation teilweise leicht über- bzw. unterschätzt wird, zudem mit Unsicherheiten behaftet ist. Anmerkungen: Nach Tumorhistologie und Treibermutationen differenzierte Zahlen der Neuerkrankungen und Sterbefälle liegen für Patienten mit fortgeschrittene RET-Fusions-positive Tumoren ohne zufriedenstellenden Therapieoptionen in Deutschland nicht vor. Für die Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation sind verschiedene Approximation notwendig. Hierzu bediente sich Lilly der bestverfügbaren Evidenz, die für eine so seltenen Erkrankung (das	Aus den Tragenden Gründen, S. 8: 2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet. Dies liegt insbesondere an der Operationalisierung von Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, über das Vorliegen von mindestens einer Zweitlinientherapie

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anwendungsgebiet gilt per Definition als ultra orphan disease) zur Verfügung stand. Seit der Erstzulassung von Selpercatinib hat die Bedeutung der diagnostischen Testung auf das Vorliegen von RET-Fusionen und - Mutationen vor allem in den Indikationen des Schilddrüsenkarzinoms, aber auch beim NSCLC zugenommen (25,26). Bei allen weiteren soliden Tumoren ist die Testrate abhängig von der jeweiligen Tumorentität. Trotzdem ist auch hier zu erwarten, dass mit der vorliegenden Indikationserweiterung auf alle RET-Fusions-positiven soliden Tumoren die standardmäßige Tumorgenomanalyse auf die Testung von RET erweitert werden wird und die derzeit noch sehr geringen Testraten entsprechend übergreifend ansteigen werden. Die European Society for Medical Oncology (ESMO) empfiehlt in Abhängigkeit des Tumortyps und der Kosten der Diagnostik die Auswahl eines geeigneten Testverfahrens unter Berücksichtigung der Art der RET-Alteration (Fusion oder Mutation), dem Kontext der Testung (z. B. Theranostik), der Quantität und Qualität an verfügbarem Gewebe zur Testung und der Anzahl an verschiedenen Alterationen die gescreent werden sollen (27).	sowie mehreren Aspekten einer unklaren Übertragbarkeit der damit verbundenen errechneten Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit einem RET-Fusions-positiven soliden Tumor Aus den Tragenden Gründen, S. 8 f.: 2.3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Retsevmo (Wirkstoff: Selpercatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. September 2024): https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_de.pdf Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Selpercatinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren, konkret in der Behandlung der jeweiligen Tumorentität, erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insgesamt ist die Vorgehensweise zur Ableitung der Patientenzahlen als adäquat anzusehen, ebenso das Heranziehen der RET-Testrate zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation.	Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren. RET Testung Die Auswahl der Patientinnen und Patienten zur Behandlung des RET-Fusions-positiven fortgeschrittenen soliden Tumors sollte auf einer validierten Testmethode basieren.
S.39	4. Kommentar zu Kosten <i>„Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung war BSC noch nicht als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Der pU macht ausschließlich quantitative Angaben für eine Palliativpauschale.“</i> Anmerkungen:	Aus den Tragenden Gründen, S. 9 ff.: 2.4 Therapiekosten Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2024). Die beiden laut Fachinformation empfohlenen gewichtsabhängigen Dosierungen von Selpercatinib mit entweder 160 mg zweimal täglich für Erwachsene mit einem

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nach § 8 Arzneimittel Nutzenbewertungsverordnung (AM NutzenV) fand zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und dem G-BA am 14. September 2022 ein Beratungsgespräch statt (Beratungsanforderung 2022-B-154). Die Ergebnisse dieses Beratungsgesprächs wurden durch den G-BA in der finalen Niederschrift vom 2. November 2022 festgehalten (13). Ein zentraler Aspekt des Beratungsgesprächs war die Festlegung der zVT. Der G-BA legte hierfür eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von tumorspezifischer Standardtherapie und BSC unter Berücksichtigung der Tumorentität und des jeweiligen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums fest. Dieser Festlegung wurde gefolgt. Eine Palliativpauschale in Höhe von durchschnittlich 82.125.00 € entspricht bei Patienten, für welche BSC in der Letztlinie zur Option steht, durchaus der Versorgungsrealität. Für nicht „austherapierte“ Patienten bieten sich je nach Entität gegebenenfalls auch noch weitere, Tumorgerichtete Therapieoptionen an. Die Therapiekosten für beispielsweise Therapien des fortgeschrittenes oder metastasierten kolorektalen Karzinoms belaufen sich auf bis zu 103.135,45 € im Jahr.	Gewicht ≥ 50 kg und 120 mg zweimal täglich für Erwachsene mit einem Gewicht < 50 kg werden in der Kostendarstellung aufgeführt. Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt. <u>Behandlungsdauer:</u> Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet. <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumor, bei denen Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind</u>

Vorgeschlagene Änderung

Aus Sicht von Lilly entspricht eine patientenindividuelle Therapie der aktuellen Versorgungssituation, folglich können die Jahrestherapiekosten der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet mit im Durchschnitt 82.125.00 € indikationsübergreifend beziffert werden. Grundlage hierfür stellt die ambulante Palliativversorgung gemäß § 37b SGB V. Lilly ist der Auffassung, dass wie in der gleichzeitig veröffentlichten Nutzenbewertung zu Selpercatinib in der Indikation des RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinoms die Kosten der Palliativversorgung als Jahrestherapiekosten heranzuziehen sind (28).

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib	kontinuierlich 2 x täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder 10 Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird BestSupportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumor, bei denen Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																									
		<table><tr><th>Bezeichnung der Therapie</th><th>Dosierung/ Anwendung</th><th>Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage</th><th>Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag</th><th>Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr</th><th>Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke</th></tr><tr><td colspan="6">Zu bewertendes Arzneimittel</td></tr><tr><td rowspan="2">Selpercatinib</td><td>< 50 kg: 120 mg</td><td>240 mg</td><td>2 x 40 mg + 2 x 80 mg</td><td>365</td><td>730 x 40 mg + 730 x 80 mg</td></tr><tr><td>≥ 50 kg: 160 mg</td><td>320 mg</td><td>4 x 80 mg</td><td>365</td><td>1460 x 80 mg</td></tr><tr><td>Best-Supportive-Care³</td><td colspan="5">patientenindividuell unterschiedlich</td></tr><tr><td colspan="6">Zweckmäßige Vergleichstherapie</td></tr><tr><td>Best-Supportive-Care¹</td><td colspan="5">patientenindividuell unterschiedlich</td></tr></table> <u>Kosten:</u> Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an	Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke	Zu bewertendes Arzneimittel						Selpercatinib	< 50 kg: 120 mg	240 mg	2 x 40 mg + 2 x 80 mg	365	730 x 40 mg + 730 x 80 mg	≥ 50 kg: 160 mg	320 mg	4 x 80 mg	365	1460 x 80 mg	Best-Supportive-Care ³	patientenindividuell unterschiedlich					Zweckmäßige Vergleichstherapie						Best-Supportive-Care ¹	patientenindividuell unterschiedlich				
Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke																																						
Zu bewertendes Arzneimittel																																											
Selpercatinib	< 50 kg: 120 mg	240 mg	2 x 40 mg + 2 x 80 mg	365	730 x 40 mg + 730 x 80 mg																																						
	≥ 50 kg: 160 mg	320 mg	4 x 80 mg	365	1460 x 80 mg																																						
Best-Supportive-Care ³	patientenindividuell unterschiedlich																																										
Zweckmäßige Vergleichstherapie																																											
Best-Supportive-Care ¹	patientenindividuell unterschiedlich																																										

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
		Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar. Kosten der Arzneimittel: <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumor, bei denen Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind</u> <table><tr><th>Bezeichnung der Therapie</th><th>Packungsgröße</th><th>Kosten (Apotheken abgabepreis)</th><th>Rabatt § 130 SGB V</th><th>Rabatt § 130a SGB V</th><th>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte</th></tr><tr><td colspan="6">Zu bewertendes Arzneimittel</td></tr><tr><td>Selpercatinib 40 mg</td><td>168 HKP</td><td>2 863,93 €</td><td>2,00 €</td><td>160,27 €</td><td>2 701,66 €</td></tr><tr><td>Selpercatinib 80 mg</td><td>112 HKP</td><td>3 799,36 €</td><td>2,00 €</td><td>213,69 €</td><td>3 583,67 €</td></tr><tr><td colspan="6">Zweckmäßige Vergleichstherapie</td></tr><tr><td colspan="2">Best-Supportive-Care</td><td colspan="4">patientenindividuell unterschiedlich</td></tr><tr><td colspan="6">Abkürzungen: HKP = Hartkapseln</td></tr></table> Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2024 <u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u>	Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Zu bewertendes Arzneimittel						Selpercatinib 40 mg	168 HKP	2 863,93 €	2,00 €	160,27 €	2 701,66 €	Selpercatinib 80 mg	112 HKP	3 799,36 €	2,00 €	213,69 €	3 583,67 €	Zweckmäßige Vergleichstherapie						Best-Supportive-Care		patientenindividuell unterschiedlich				Abkürzungen: HKP = Hartkapseln					
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte																																							
Zu bewertendes Arzneimittel																																												
Selpercatinib 40 mg	168 HKP	2 863,93 €	2,00 €	160,27 €	2 701,66 €																																							
Selpercatinib 80 mg	112 HKP	3 799,36 €	2,00 €	213,69 €	3 583,67 €																																							
Zweckmäßige Vergleichstherapie																																												
Best-Supportive-Care		patientenindividuell unterschiedlich																																										
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln																																												

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet. Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. <u>Sonstige GKV-Leistungen:</u> Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage. Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien 12 zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best Supportive Care
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
RET	Rearranged During Transfection
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	Unerwünschte Ereignisse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. Eli Lilly Nederland BV. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Juli 2024.
2. Mulligan LM. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(3):173-86.
3. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(3):151-67.
4. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Wichtige Warnsignale bei Krebs. Letzte inhaltliche Aktualisierung am: 30.05.2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/vorsorge-und-frueherkennung/warnsignale.html>. [Zugriff am: 04.09.2024].
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Erweiterte S3-Leitlinie: Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2. Stand: September 2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/L_L_Palliativmedizin_Langversion_2.2.pdf. [Zugriff am: 04.09.2024]
6. Palumbo MO, Kavan P, Miller WH, Jr., Panasci L, Assouline S, Johnson N, et al. Systemic cancer therapy: achievements and challenges that lie ahead. *Front Pharmacol*. 2013;4:57.
7. Lopategui DM, Yechieli R, Ramasamy R. Oncofertility in sarcoma patients. *Transl Androl Urol*. 2017;6(5):951-8.
8. Kohno T, Tabata J, Nakaoku T. REToma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. *Carcinogenesis*. 2020;41(2):123-9.
9. Thein KZ, Velcheti V, Mooers BHM, Wu J, Subbiah V. Precision therapy for RET-altered cancers with RET inhibitors. *Trends in Cancer*. 2021;7(12):1074-88.
10. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHF, Johnson M, Gainor J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(9):813-24.
11. Kurzrock R. Selpercatinib Aimed at RET-Altered Cancers. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(9):868-9.
12. Roche Registration GmbH. Fachinformation Pralsetinib (GAVRETO® 100 mg Hartkapseln). Stand: März 2024.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2022. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung. 2022-B-154: Selpercatinib zur Behandlung von fortgeschrittenen oder metastasierten RET-Fusions-positiven Tumoren.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Wirkstoff Larotrectinib (D-495), am 24. Februar 2020. Stenografisches Wortprotokoll. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-502/2020-02-24_Wortprotokoll_Larotrectinib_D-495.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Wirkstoff

Entrectinib (D-559), am 12. Januar 2021. Stenografisches Wortprotokoll. https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-588/2021-01-12_Wortprotokoll_Entrectinib_D-559.pdf.

16. Adashek JJ, Desai AP, Andreev-Drakhlin AY, Roszik J, Cote GJ, Subbiah V. Hallmarks of RET and Co-occurring Genomic Alterations in RET-aberrant Cancers. *Molecular cancer therapeutics*. 2021;20(10):1769-76.
17. Kato S, Subbiah V, Marchlik E, Elkin SK, Carter JL, Kurzrock R. RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(8):1988-97.
18. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-90.
19. Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES, Hartmaier R, Deaver KE, Davis S, et al. Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. *Clin Cancer Res*. 2018;24(13):3059-68.
20. Le Rolle A-F, Klempner SJ, Garrett CR, Seery T, Sanford EM, Balasubramanian S, et al. Identification and characterization of RET fusions in advanced colorectal cancer. *Oncotarget*. 2015;6(30):28929-37.
21. Ballerini P, Struski S, Cresson C, Prade N, Toujani S, Deswarte C, et al. RET fusion genes are associated with chronic myelomonocytic leukemia and enhance monocytic differentiation. *Leukemia*. 2012;26(11):2384-9.
22. Wiesner T, He J, Yelensky R, Esteve-Puig R, Botton T, Yeh I, et al. Kinase fusions are frequent in Spitz tumours and spitzoid melanomas. *Nat Commun*. 2014;5:3116.
23. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med*. 2020;383(9):825-35.
24. Bradford D, Larkins E, Mushti SL, Rodriguez L, Skinner AM, Helms WS, et al. FDA Approval Summary: Selpercatinib for the Treatment of Lung and Thyroid cancers with RET Gene Mutations or Fusions. *Clin Cancer Res*. 2020.
25. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport Version 3.0, 2024, AWMF Registernummer 020/007 OL. 2023.
26. Filetti S, Durante C, Hartl DM, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Annals of Oncology*. 2022;33(7):674-84.
27. Belli C, Penault-Llorca F, Ladanyi M, Normanno N, Scoazec JY, Lacroix L, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. *Annals of Oncology*. 2021;32(3):337-50.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Selpercatinib (RET-Fusions-positives Schilddrüsenkarzinom) IQWiG-Bericht – Nr. 1840 – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7680/2024-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selpercatinib_D-1061.pdf [04.09.2024].

5.2 Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	27.08.2024
Stellungnahme zu	Selpercatinib (Retsevmo®) – 2024-05-15-D-1062
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorbemerkung: Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich alle Seitenzahlen im Folgenden auf die Nutzenbewertung des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 31.07.2024 [1].	
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.08.2024 die Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Selpercatinib zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen Rearranged-During-Transfection(RET)-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, auf seiner Website veröffentlicht (Projekt: A24-63, Bericht-Nr. 1835 [1]. Die Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (im Folgenden: Daiichi Sankyo) forscht derzeit mit klinischen Studien in tumoragnostischen Anwendungsgebieten (z. B. in der Studie Destiny-PanTumor02 [NCT04482309]). Daiichi Sankyo nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nach Kapitel 5 § 19 Absatz 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Stellung zur Nutzenbewertung von Selpercatinib im zuvor genannten Anwendungsgebiet.	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Die sachgerechte Festlegung der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von tumorspezifischer Standardtherapie und BSC.

Laut Fachinformation von Retsevmo® ist Selpercatinib unter anderem zugelassen

„zur Behandlung von Erwachsenen mit:

- fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind“ [2]

Für dieses Anwendungsgebiet hatte der G-BA laut IQWiG am 28.05.2024

„Best Supportive Care“

als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt (S. I.8). Die Lilly Deutschland GmbH (im Folgenden: Lilly), der pharmazeutische Unternehmer von Selpercatinib, hatte hingegen auf S. 8 von Modul 3D

„eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von tumorspezifischer Standardtherapie und Best-Supportive-Care (BSC) unter Berücksichtigung der Histologie und des jeweiligen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums“ [3]

als zVT von Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet benannt. Lilly bezieht sich bei der Benennung der zVT auf ein Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 14.09.2022. Aus den Ausführungen in der Nutzenbewertung des IQWiG wird nicht ersichtlich, welche Gründe zur Änderung der zVT nach Beginn der Nutzenbewertung von Selpercatinib geführt haben.

Aus Sicht von Daiichi Sankyo ist eine Festlegung von BSC als zVT im vorliegenden (und vergleichbaren tumoragnostischen) Anwendungs-

Aus den Tragenden Gründen, S. 5 f.:

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1., 2 und 3.

In Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet gibt es bislang keine spezifischen, für die Behandlung von RET-Fusions-positiven soliden Tumoren zugelassenen Arzneimittel.

Für die Behandlung des RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) und des RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinoms liegen separate Anwendungsgebiete für Selpercatinib vor. Diese Anwendungsgebiete sind von dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst.

Laut dem vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patientinnen und Patienten behandelt, für die Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, womit für die Patientinnen und Patienten keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Dieses Merkmal wird in Übereinstimmung mit der entsprechenden Angabe unter Abschnitt 4.4 in der Fachinformationen von Selpercatinib dahingehend interpretiert, dass es keine Behandlungsoptionen gibt, für die ein klinischer Nutzen gezeigt wurde, oder wenn diese Behandlungsoptionen ausgeschöpft wurden (Fachinformation, Retsevmo, Stand; Mai 2024).

Vor diesem Hintergrund erscheint eine Recherche und Informationen über sämtliche zur Behandlung von soliden Tumoren zugelassenen Arzneimittel und weiteren Behandlungsoptionen nicht sinnvoll. Es wurde jedoch eine orientierende Literaturrecherche in Bezug auf den Biomarker durchgeführt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gebieten nicht sachgerecht. Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von tumorspezifischer Standardtherapie oder BSC unter Berücksichtigung der Histologie und des jeweiligen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums, d. h. so wie ursprünglich vom G-BA für das Anwendungsgebiet festgelegt, ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eine deutlich sachgerechtere Umsetzung der aktuellen Versorgungsrealität. Das Anwendungsgebiet von Selpercatinib beschreibt eine Therapiesituation, die sich nicht nach den einzelnen Entitäten solider Tumore (z. B. Brust, Lunge, Magen) richtet, sondern entitätsübergreifend auf die Behandlung RET-Fusions-positiver solider Tumore zielt. Bisher standen für Patient*innen mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren (außer für nichtkleinzelliges Lungenzellkarzinom [NSCLC] und Schilddrüsenkarzinom) keine zielgerichteten Therapieoptionen zur Verfügung. In einer solchen Versorgungssituation ist davon auszugehen, dass die Patient*innen mit RET-Fusions-positivem Tumor a) mit Therapien behandelt werden, die für die jeweilige Entität zugelassen sind und b) sich ihre Behandlungsoptionen nicht von denen unterscheiden, die Patient*innen mit RET-Fusions-negativem Tumor zur Verfügung stehen. Dieses Vorgehen lässt sich im übrigen auch auf andere Tumormarker in (potentiellen) tumoragnostischen Anwendungsgebieten übertragen, wie z. B. Neurotrophe-Tyrosin-Rezeptor-Kinase(NTRK)-Genfusion oder humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2).	zu 4. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um ein tumoragnostisches (Histologie-unabhängiges) Anwendungsgebiet, in dem die Histologie bzw. Art der Tumorerkrankung nicht näher benannt wird. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Bei dem Biomarker „RET-Fusion“ handelt es sich um einen neuen Biomarker in der Krebstherapie. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass Patienten mit RET-Fusionen derzeit grundsätzlich anders behandelt werden als Patienten ohne RET-Fusionen. Demnach zeigt sich in der orientierenden Literaturrecherche in Bezug auf den Biomarker in zahlreichen S3-Leitlinien, dass entweder keine Angaben zur Fragestellung enthalten sind, RET-Fusionen zur Zeit als therapeutische Targets in klinischen Studien evaluiert werden bzw. dass eine klinische Bewertung noch nicht möglich ist. Aus der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften geht hervor, dass es keine spezifischen Therapieempfehlungen für RET-Fusions-positive Tumore gibt. Die aktuellen Therapieempfehlungen orientieren sich am Standard der jeweiligen Tumorentität.

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Anwendungsgebiet von Selpercatinib differenziert klar zwischen zwei grundlegenden Ausgangssituationen, in denen entweder • „Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten“ I. oder • solche Behandlungsoptionen „ausgeschöpft sind“ [2]. Die Tatsache, dass diese beiden Ausgangssituationen über ein „oder“ verknüpft sind, stellt dabei klar, dass beide Situationen gleichwertig sind und unabhängig voneinander auftreten. Insofern ist der Zusatz im Anwendungsgebiet von Selpercatinib, dass „Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten [...]“, demnach auch nicht so zu verstehen, dass Patient*innen mit RET-Fusions-positivem Tumor, bei denen noch nicht alle Therapieoptionen ausgeschöpft sind, in der bisherigen Versorgungsrealität ausschließlich supportive Unterstützung erhalten. Vielmehr ist davon auszugehen, dass diese Patient*innen stattdessen eine patientenindividuelle Therapie angeboten wird, die sich nach der Tumorart und der Vortherapie richtet, selbst wenn diese Therapie nur begrenzten klinischen Nutzen erwarten lässt. Wie aus Anmerkungen zum Nutzenbewertungsverfahren zu Larotrectinib in einem weiteren tumoragnostischen Anwendungsgebiet ersichtlich, teilt die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) diese Einschätzung [4, 5].	Vor dem Hintergrund der oben ausgeführten Interpretation des Merkmals „für die Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind“, der Ausführungen der Fachgesellschaft und dass das vorliegend geplante Anwendungsgebiet fortgeschrittene, maligne Tumorerkrankungen umfasst, wird eine Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als „Best-Supportive-Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. [...]

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die besonderen Herausforderungen in der Generierung von Evidenz für tumoragnostische Zulassungen sollten in der frühen Nutzenbewertung entsprechend berücksichtigt werden. Tumoragnostisch zugelassene Wirkstoffe wie Selpercatinib, deren Zulassung nicht auf eine spezifische Therapiesituation in einer bestimmten Tumorentität, sondern auf das Vorliegen eines bestimmten Tumormarkers ausgerichtet ist, erschließen dadurch Tumorentitäten, für die bisher noch keine oder nur wenige zielgerichtete Therapieansätze zur Verfügung stehen. Die Patient*innen dieser Tumorentitäten können derzeit nicht adäquat behandelt werden. Auf diese Weise helfen tumoragnostisch zugelassene Wirkstoffe, die Prognose dieser oft seltenen Tumorentitäten und damit die Situation der betroffenen Patient*innen deutlich zu verbessern. Zugleich decken sie einen großen, bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf nach zusätzlichen, idealerweise zielgerichteten Therapieansätzen. Für die Nutzenbewertung stellen diese tumoragnostischen Therapieansätze eine besondere Herausforderung dar. Die notwendigerweise sehr heterogenen Studienpopulationen und die zwischen den Tumorentitäten variierenden Standardtherapien führen dazu, dass klassische, randomisiert-kontrollierte Studien (randomized controlled trials, RCT) für größere Patientenpopulationen für tumoragnostische Zulassungen bzw. Zulassungserweiterungen praktisch nicht durchgeführt werden können. Innerhalb der frühen Nutzenbewertung gelten RCT jedoch weiterhin als Standard – der	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Aus den Tragenden Gründen, S. 7 f.: 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Selpercatinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind.“ Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie LIBRETTO-001 vor. Die vorgelegten Daten sind nicht für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Ein Zusatznutzen von Selpercatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumor, bei denen

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nachweis eines Zusatznutzens ist für tumoragnostische Zulassungen auf diese Weise nahezu ausgeschlossen, obwohl sie für viele Patient*innen eine wichtige neue Therapieoption darstellen und dadurch einen wichtigen therapeutischen Bedarf decken. Die oben genannten Besonderheiten sollten in der frühen Nutzenbewertung tumoragnostischer Zulassungen unbedingt berücksichtigt werden. Vom Standard der RCT abweichende Evidenzarten, wie z. B. Intrapatientenvergleiche oder der Vergleich mit dem Therapiestandard über externe Kontrollarme, die auf Real-World-Evidenz beruhen, sollten nicht kategorisch ausgeschlossen, sondern vielmehr für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Auf diese Weise ist sichergestellt, dass dieser innovative Therapieansatz nicht an formalen und in der besonderen Therapiesituation eigentlich nicht erfüllbaren formalen Hürden scheitert, sondern den betroffenen Patient*innen und deren hohen therapeutischen Bedarf auch tatsächlich zu Gute kommt.	Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, ist somit nicht belegt

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Keine	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024). Selpercatinib (RET-Fusions-positive solide Tumoren) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 16.08.2024]. Link: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7689/2024-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selpercatinib_D-1062.pdf.
2. Lilly Deutschland GmbH (2021). Fachinformation Retsevmo® (Stand: Juli 2024). [Zugriff: 16.08.2024]. Link: <https://www.fachinfo.de>.
3. Lilly Deutschland GmbH (2024). Nutzendossier Selpercatinib (Retsevmo®), Modul 3D. [Zugriff: 16.08.2024]. Link: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7685/2024_05_15_Modul3D_Selpercatinib.pdf.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2020). NTRK-Inhibitoren als sog. tumoragnostische Arzneimittel: Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie – Positionspapier. [Zugriff: 22.08.2024]. Link: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/ntrk-inhibitoren/tumor-agnostische-arzneimittel-20200113.pdf>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020). Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V: Wirkstoff Larotrectinib (D-495): Wortprotokoll. [Zugriff: 22.08.2024]. Link: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-502/2020-02-24_Wortprotokoll_Larotrectinib_D-495.pdf.

5.3 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	04.09.2024
Stellungnahme zu	Selpercatinib/Retsevmo® (solide Tumore, RET-Fusion+) Vorgangsnummer 2024-05-15-D-1062 IQWiG-Bericht – Nr. 1835, Projekt A24-63, Version 1.0, 31.07.2024
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Allgemeiner Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers). Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung von Selpercatinib als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, beauftragt. Diese wurde am 15.08.2024 veröffentlicht (1). Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) forscht im Gebiet zielgerichteter onkologischer Arzneimittel und ist bestrebt, wirksame innovative Therapien, unter anderem auch für kleine Patientenpopulationen, deren Tumoren durch seltene Treiberalterationen charakterisiert sind, zu entwickeln. In diesem Zusammenhang stellt die Generierung der für die Nutzenbewertung geeigneten Evidenz pharmazeutische Unternehmen vor hohe Hürden. Daher nimmt Roche im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Selpercatinib als histologieunabhängige Therapie.	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.6, 15-25	Anmerkung: Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung durch das IQWiG ist die histologieübergreifende Zulassungserweiterung von Selpercatinib für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren (die kein nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) oder Schilddrüsenkarzinom sind), wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind. Gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet handelt es sich um ein heterogenes Kollektiv von Patienten mit unterschiedlichen soliden Tumoren. Gemeinsames Merkmal ist die der Tumorerkrankung zugrundeliegende und sehr selten vorkommende onkogene Treiberalteration des RET-Gens. Darüber hinaus unterscheiden sich die Patienten aber in Bezug auf andere Merkmale, wie der Lokalisation des Primärtumors, der Tumorhistologie, der Therapielinie und der Vergleichstherapie (2). Die zielgerichtete Therapie mit Selpercatinib stellt für diese Patienten die einzige verbleibende aktive Therapieoption dar, da verfügbare Therapieoptionen entweder bereits ausgeschöpft sind oder nur einen begrenzten klinischen Nutzen erwarten lassen. Dementsprechend hat der	Aus den Tragenden Gründen, S. 5 f.: <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u> zu 1., 2 und 3. In Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet gibt es bislang keine spezifischen, für die Behandlung von RET-Fusions-positiven soliden Tumoren zugelassenen Arzneimittel. Für die Behandlung des RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) und des RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinoms liegen separate Anwendungsgebiete für Selpercatinib vor. Diese Anwendungsgebiete sind von dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst. Laut dem vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patientinnen und Patienten behandelt, für die Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, womit für die Patientinnen und Patienten keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Dieses Merkmal wird in Übereinstimmung mit der entsprechenden Angabe

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	G-BA Best Supportive Care (BSC) als ZVT benannt. Es ist von einem hohen medizinischen Bedarf auszugehen. Für die klinische Versorgung von Tumorkranken hat die molekulargenetische Charakterisierung von Tumoren heutzutage eine große Bedeutung (3). Denn die Identifizierung therapie-relevanter Mutationen, die auch unabhängig von Histologie und Lokalisation des Tumors über Indikationen hinweg als onkogene Treiber wirken, ermöglicht eine gezielte und personalisierte Therapie (4, 5). Davon profitieren auch Patienten mit seltenen Tumorerkrankungen. Die Zahl der Neuzulassungen über die letzten Jahre im Bereich zielgerichteter Therapien und die Empfehlungen in den Leitlinien zeigen, dass molekular-stratifizierte Therapien in vielen Indikationen nicht-zielgerichteten Standardtherapien gegenüber überlegen sind und einen bedeutenden Beitrag dazu leisten, den medizinischen Bedarf zu decken (6–10). Allerdings kann der in der klinischen Entwicklung traditionell verfolgte Ansatz randomisierter, kontrollierter Studien in Situationen, in denen die Gruppe betroffener Patienten sehr klein, die Erkrankung schwerwiegend und die Therapieoptionen limitiert bzw. ausgeschöpft sind, weder ethisch noch praktisch umgesetzt werden. In diesen Situationen ermöglichen histologieunabhängige, einarmige Studien Patienten mit seltenen Tumorentitäten den Zugang zu neuen und wirksamen Arzneimitteln. Deren klinische Wert wird mit der Zulassung auf Grundlage eines positiven Nutzen-Risiko-Profiles unter Berücksichtigung des Schweregrades und der	unter Abschnitt 4.4 in der Fachinformationen von Selpercatinib dahingehend interpretiert, dass es keine Behandlungsoptionen gibt, für die ein klinischer Nutzen gezeigt wurde, oder wenn diese Behandlungsoptionen ausgeschöpft wurden (Fachinformation, Retsevmo, Stand; Mai 2024). Vor diesem Hintergrund erscheint eine Recherche und Informationen über sämtliche zur Behandlung von soliden Tumoren zugelassenen Arzneimittel und weiteren Behandlungsoptionen nicht sinnvoll. Es wurde jedoch eine orientierende Literaturrecherche in Bezug auf den Biomarker durchgeführt. zu 4. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um ein tumoragnostisches (Histologie-unabhängiges) Anwendungsgebiet, in dem die Histologie bzw. Art der Tumorerkrankung nicht näher benannt wird. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Seltenheit der Erkrankung sowie des ungedeckten medizinischen Bedarfs bestätigt. Anders als bei der Zulassung findet die Besonderheit der Therapiesituation, die bei sehr kleinen Patientenpopulationen in Bezug auf die Evidenzgenerierung besteht, in der frühen Nutzenbewertung jedoch keine Berücksichtigung. Folglich bewertet das IQWiG auch die vorliegende einarmige Studie LIBRETTO-001 als nicht geeignet für die Nutzenbewertung, da keine geeigneten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Es wäre wünschenswert, dass die im Fall von kleinen Patientenpopulationen vorliegende besondere Therapiesituation und die damit verbundenen Herausforderungen bei der Evidenzgenerierung auch im Rahmen der Nutzenbewertung anerkannt werden würden. Dazu bedarf es neuer Herangehensweisen, die eine Abbildung des klinischen Nutzens neuer und effektiver Therapieoptionen für Patienten mit seltenen Tumorerkrankungen ermöglichen. Vorgeschlagene Änderung: In Bezug auf besondere Therapiesituationen, in denen randomisierte klinische Studien weder praktisch noch ethisch durchführbar sind, existiert eine Diskrepanz zwischen der Anerkennung des medizinischen Fortschritts durch die europäischen Zulassungsbehörden und den Hürden der	Bei dem Biomarker „RET-Fusion“ handelt es sich um einen neuen Biomarker in der Krebstherapie. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass Patienten mit RET-Fusionen derzeit grundsätzlich anders behandelt werden als Patienten ohne RET-Fusionen. Demnach zeigt sich in der orientierenden Literaturrecherche in Bezug auf den Biomarker in zahlreichen S3-Leitlinien, dass entweder keine Angaben zur Fragestellung enthalten sind, RET-Fusionen zur Zeit als therapeutische Targets in klinischen Studien evaluiert werden bzw. dass eine klinische Bewertung noch nicht möglich ist. Aus der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften geht hervor, dass es keine spezifischen Therapieempfehlungen für RET-Fusions-positive Tumore gibt. Die aktuellen Therapieempfehlungen orientieren sich am Standard der jeweiligen Tumorentität. Vor dem Hintergrund der oben ausgeführten Interpretation des Merkmals „für die Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind“, der Ausführungen der Fachgesellschaft und dass das vorliegend geplante Anwendungsgebiet fortgeschrittene, maligne Tumorerkrankungen umfasst, wird eine Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzenbewertung im Rahmen des AMNOG. Damit auch kleine Patientenpopulationen mit seltenen Tumorerkrankungen vom medizinischen Fortschritt profitieren können, werden alternative Herangehensweisen benötigt, die eine Würdigung der klinischen Relevanz zielgerichteter Therapien unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung, ihres Schweregrades und des hohen medizinischen Bedarfs ermöglichen.	Als „Best-Supportive-Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. [...]

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Selpercatinib (RET-Fusions-positive solide Tumoren): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [IQWiG-Berichte - Nr. 1835], 2024.
2. Lilly Deutschland GmbH. Selpercatinib (Retsevmo®): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4D, RET-Fusions-positive solide Tumoren; 15.5.2024.
3. Freedman AN, Klabunde CN, Wiant K, Enewold L, Gray SW, Filipinski KK et al. Use of Next-Generation Sequencing Tests to Guide Cancer Treatment: Results From a Nationally Representative Survey of Oncologists in the United States. *JCO Precis Oncol*; 2(2):1–13, 2018. doi: 10.1200/PO.18.00169.
4. Seebacher NA, Stacy AE, Porter GM, Merlot AM. Clinical development of targeted and immune based anti-cancer therapies. *J Exp Clin Cancer Res*; 38(1):156, 2019. doi: 10.1186/s13046-019-1094-2.
5. Stenzinger A, van Tilburg CM, Tabatabai G, Länger F, Graf N, Griesinger F et al. Diagnostik und Therapie von Tumoren mit NTRK-Genfusionen. *Pathologe*; 42(1):103–15, 2021. doi: 10.1007/s00292-020-00864-y.
6. Roche Registration GmbH. Fachinformation Rozlytrek®: 100mg/200mg Hartkapseln; Juni 2024.
7. Bayer AG. Fachinformation VITRAKVI®; Stand Juli 2024.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. Positionspapier: NTRK-Inhibitoren als sog. tumoragnostische Arzneimittel: Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie; Februar 2020.
9. AWMF. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Version 3.0, März 2024.
10. Griesinger F, Absenger G, Bleckmann A, Eberhardt W, Eichhorn M, Früh M et al. Onkopedia Leitlinien: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); November 2022.

5.4 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.09.2024
Stellungnahme zu	Selpercatinib (Retsevmo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. August 2024 eine Nutzenbewertung zu Selpercatinib (Retsevmo) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht. Selpercatinib ist unter anderem zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Selpercatinib nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.5 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

Datum	5. September 2024
Stellungnahme zu	Selpercatinib
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
1. Zusammenfassung Die frühe Nutzenbewertung von Selpercatinib (Retsevmo®) ist ein weiteres Verfahren zu diesem Arzneimittel und das erste Verfahren in ‚tumoragnostischer‘ Indikation. Selpercatinib wird als Monotherapie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittenen <i>RET</i>-fusionspositiven soliden Tumoren eingesetzt, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf <i>RET</i> abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table border="1"> <tr> <th colspan="2">G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>Subgruppen</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr> <tr> <td>-</td><td>Best Supportive Care</td><td>nicht quantifizierbar</td><td>Anhaltspunkt</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> </table> Unsere Anmerkungen sind: Geeignete ZVT ist die „Bestverfügbare Therapie“, das schließt „Best Supportive Care“ ein, umfasst jedoch – je nach Art der Erkrankung – auch andere Therapien. Die Entscheidung über die				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																		

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bestverfügbare Behandlung orientiert sich an den individuellen Therapiezielen der Pat. und dem Vergleich mit den verfügbaren Alternativen. Standardtherapie für viele der untersuchten Tumorentitäten ist eine Chemotherapie mit limitierter Effektivität. Für seltene untersuchte Tumorentitäten existieren keine zugelassene Therapieoptionen, z.B. Speicheldrüsenkarzinome. RET-fusionspositive Tumore stellen zudem eine eigene Untergruppe innerhalb der untersuchten Krankheitsgruppen dar, welche nach vorliegenden Daten eine schlechtere Prognose aufweisen. Für diese Untergruppen existieren keine etablierten Therapieoptionen und das Ansprechen auf verfügbare Standardtherapien ist nicht definiert. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist LIBRETTO-001, eine offene, internationale, multizentrische Phase-2-Basket-Studie. Das Patientenkollektiv war sehr heterogen in Bezug auf Alter, Tumorlokalisation, Histologie, Vortherapie. Die große Mehrzahl der eingeschlossenen Pat. hatten mind. eine vorherige Systemtherapielinie. • Selpercatinib führte bei etwa 44% der Pat. zu einer Remission. Remissionsraten waren in den verschiedenen Tumorlokalisationen unterschiedlich, sind aber aufgrund der begrenzten Fallzahlen nur eingeschränkt vergleichbar. Die Zeit bis zum Erreichen einer Remission war kurz (≤ 2 Monate). • Die Remissionen waren nachhaltig, der Median der Gesamtüberlebenszeit liegt bei 18 Monaten. Auswertungen mit Datenschnitt vom 13. Januar 2023 bestätigen diese Ergebnisse. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Entrectinib den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). Selpercatinib ist eine wirksame Option bei fortgeschrittenen <i>RET</i>-fusionspositiven, soliden Tumoren, wenn die empfohlenen Therapien ausgeschöpft sind oder nur begrenzten Nutzen bieten, u. a. bei Erkrankungen mit hohem, ungedecktem medizinischem Bedarf wie dem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom. Voraussetzung für den Einsatz von Selpercatinib ist die Beachtung von Regeln der Präzisionsonkologie. Diese beinhalten - o Qualitätsgesicherte Diagnostik	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- o multidisziplinäre Expertise im Rahmen spezialisierter molekularer Tumorboards - o kurzfristige Überprüfung des Therapieerfolgs. Mangels direkt vergleichender Daten ist der Zusatznutzen nicht für alle Untergruppen RET-fusionspositiver Tumoren quantifizierbar.	
2. Einleitung Die große Mehrzahl der gezielten Arzneimittel werden spezifisch für singuläre Tumorentitäten und definierte Krankheitsstadien zugelassen. Entitätsübergreifende Zulassungen sind in der EU rar und wurden bisher nur für die NTRK-Inhibitoren Entrectinib und Larotrectinib erteilt; eine weitere tumoragnostische Zulassung für ein HER2-gerichtetes ADC wird allerdings erwartet. In den USA sind mittlerweile sieben Monotherapien und eine Kombinationstherapie in sechs tumoragnostischen Indikationen zugelassen. <i>RET</i>-Alterationen werden ebenfalls bei sehr unterschiedlichen Tumorentitäten und in der Mehrzahl nur in niedriger Inzidenz nachgewiesen. Ausnahme ist das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC). Hier spielen Mutationen des <i>RET</i> Protoonkogens eine zentrale Rolle in der Pathogenese, <i>RET</i>-Mutationen sind bei etwa 95% der Pat. mit genetischer Prädisposition nachweisbar. Beim sporadischem MTC sind <i>RET</i>-Mutationen in mehr als der Hälfte der Pat. nachweisbar [1]. Selpercatinib ist auch zugelassen zur Therapie des fortgeschrittenen <i>RET</i>-fusionspositiven NSCLC bei Pat., die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden [2, 3].	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens RET-Fusionen sind chromosomale Genumlagerungen zwischen dem <i>RET</i>-Gen auf Chromosom 10 und unterschiedlichen Partnergenen. Sie führen zur konstitutiven Aktivierung des <i>RET</i>-Signalübertragungswegs und beeinflussen Zellwachstum, Differenzierung und Überlebenszeit.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																									
In einer großen Kohorte solider Tumoren wurden <i>RET</i>-Fusionen bei 1,6% aller Proben nachgewiesen [4]. Die Zulassung von Selpercatinib für Patienten mit NTRK-Genfusionen erfolgte auf der Basis der Auswertung von Wirksamkeit und Sicherheit von 45 Patienten aus einer fortlaufenden Phase-II-Basket-Studie. Die Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Ansprechraten und Ansprechdauer bei Einsatz von Selpercatinib [Dossier] <table><tr><th>Tumortyp</th><th>N¹</th><th>ORR²</th><th>DOR³</th><th>PFÜ⁴</th><th>ÜLZ⁵</th><th>ÜLR⁶</th></tr><tr><td>Pankreaskarzinom</td><td>12</td><td>55,5</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Kolonkarzinom</td><td>10</td><td>20</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Speicheldrüsenkarzinom</td><td>4</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Sarkom</td><td>3</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>CUP</td><td>3</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Mammakarzinom</td><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Hautkrebs, nicht melanotisch</td><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Gallengangskarzinom</td><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Xanthogranulom</td><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Karzinoid</td><td>1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Ovarialkarzinom</td><td>1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Karzinosarkom, pulmonal</td><td>1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Neuroendokriner Tumor, rektal</td><td>1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Dünndarmkarzinom</td><td>1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	Tumortyp	N ¹	ORR ²	DOR ³	PFÜ ⁴	ÜLZ ⁵	ÜLR ⁶	Pankreaskarzinom	12	55,5					Kolonkarzinom	10	20					Speicheldrüsenkarzinom	4						Sarkom	3						CUP	3						Mammakarzinom	2						Hautkrebs, nicht melanotisch	2						Gallengangskarzinom	2						Xanthogranulom	2						Karzinoid	1						Ovarialkarzinom	1						Karzinosarkom, pulmonal	1						Neuroendokriner Tumor, rektal	1						Dünndarmkarzinom	1						
Tumortyp	N ¹	ORR ²	DOR ³	PFÜ ⁴	ÜLZ ⁵	ÜLR ⁶																																																																																																				
Pankreaskarzinom	12	55,5																																																																																																								
Kolonkarzinom	10	20																																																																																																								
Speicheldrüsenkarzinom	4																																																																																																									
Sarkom	3																																																																																																									
CUP	3																																																																																																									
Mammakarzinom	2																																																																																																									
Hautkrebs, nicht melanotisch	2																																																																																																									
Gallengangskarzinom	2																																																																																																									
Xanthogranulom	2																																																																																																									
Karzinoid	1																																																																																																									
Ovarialkarzinom	1																																																																																																									
Karzinosarkom, pulmonal	1																																																																																																									
Neuroendokriner Tumor, rektal	1																																																																																																									
Dünndarmkarzinom	1																																																																																																									

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Alle	45						
	Auswertung im Dossier	41	43,9	25,54	13,24	18,04	47,4	
¹ N – Anzahl der Patienten; ² ORR – Ansprechrate (Overall Response Rate) in %; ³ DOR – Remissionsdauer (Duration Of Response), in Monaten; ⁴ PFÜ – progressionsfreie Überlebensrate, in Monaten; ⁵ ÜLZ – mediane Überlebenszeit, in Monaten; ⁶ ÜLR – Überlebensrate nach 24 Monaten, in %; Auf der Basis dieser Daten wurde Selpercatinib von der FDA im September 2022 und für die EU im März 2024 zugelassen.								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Selpercatinib 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Der G-BA hat Best Supportive Care festgelegt. Dies ist methodisch bedingt nachvollziehbar, medizinisch eingeschränkt akzeptabel. Grundsätzlich halten wir die „bestverfügbare Therapie“ für eine angemessene ZVT. Dabei kann der Einsatz von Selpercatinib auch eine Alternative zu einer systemischen Therapie mit hoher Nebenwirkungsrate und/oder nachgewiesener begrenzter Wirksamkeit sein. Des Weiteren ist zu bedenken, dass für einen Teil der Erkrankungen mit RET-Fusionen, insbesondere bei seltenen Tumorerkrankungen, keine zugelassene Therapieoption existieren.	Aus den Tragenden Gründen, S. 5 f.: <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u> zu 1., 2 und 3. In Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet gibt es bislang keine spezifischen, für die Behandlung von RET-Fusions-positiven soliden Tumoren zugelassenen Arzneimittel. Für die Behandlung des RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) und des RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinoms liegen separate Anwendungsgebiete für Selpercatinib vor. Diese Anwendungsgebiete sind von dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst. Laut dem vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patientinnen und Patienten behandelt, für die Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind,

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		womit für die Patientinnen und Patienten keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Dieses Merkmal wird in Übereinstimmung mit der entsprechenden Angabe unter Abschnitt 4.4 in der Fachinformationen von Selpercatinib dahingehend interpretiert, dass es keine Behandlungsoptionen gibt, für die ein klinischer Nutzen gezeigt wurde, oder wenn diese Behandlungsoptionen ausgeschöpft wurden (Fachinformation, Retsevmo, Stand; Mai 2024). Vor diesem Hintergrund erscheint eine Recherche und Informationen über sämtliche zur Behandlung von soliden Tumoren zugelassenen Arzneimittel und weiteren Behandlungsoptionen nicht sinnvoll. Es wurde jedoch eine orientierende Literaturrecherche in Bezug auf den Biomarker durchgeführt. zu 4. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um ein tumoragnostisches (Histologie-unabhängiges) Anwendungsgebiet, in dem die Histologie bzw. Art der Tumorerkrankung nicht näher benannt wird.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Bei dem Biomarker „RET-Fusion“ handelt es sich um einen neuen Biomarker in der Krebstherapie. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass Patienten mit RET-Fusionen derzeit grundsätzlich anders behandelt werden als Patienten ohne RET-Fusionen. Demnach zeigt sich in der orientierenden Literaturrecherche in Bezug auf den Biomarker in zahlreichen S3-Leitlinien, dass entweder keine Angaben zur Fragestellung enthalten sind, RET-Fusionen zur Zeit als therapeutische Targets in klinischen Studien evaluiert werden bzw. dass eine klinische Bewertung noch nicht möglich ist. Aus der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften geht hervor, dass es keine spezifischen Therapieempfehlungen für RET-Fusions-positive Tumore gibt. Die aktuellen Therapieempfehlungen orientieren sich am Standard der jeweiligen Tumorentität.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Vor dem Hintergrund der oben ausgeführten Interpretation des Merkmals „für die Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind“, der Ausführungen der Fachgesellschaft und dass das vorliegend geplante Anwendungsgebiet fortgeschrittene, maligne Tumorerkrankungen umfasst, wird eine Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als „Best-Supportive-Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. [...]
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist LIBRETTO-001, eine offene, internationale, multizentrische Phase-1/2-Basket-Studie. Im Januar 2023 waren 968 Pat. eingeschlossen. Im Dossier wurden 41 Pat. ausgewertet. Letzter Datenschnitt für die Gesamtüberlebenszeit als Grundlage des Dossiers war der 24. September 2021.	Aus den Tragenden Gründen, S. 6 f.: 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] Begründung:

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In Publikationen werden mehr Pat. ausgewertet [5]. Hier hatten 47 der 52 untersuchten Pat. mind. eine vorherige Systemtherapielinie erhalten. Daten aus der Basket-Studie wurden in Peer-Review-Journals publiziert.	Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Selpercatinib wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine relevanten Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Daten, die einen indirekten Vergleich von Selpercatinib gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben, liegen ebenfalls nicht vor. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer als bestverfügbare Evidenz die Ergebnisse einer Teilpopulation der nicht kontrollierten Zulassungsstudie LIBRETTO-001 dar. Die Studie LIBRETTO-001 ist eine seit 2017 laufende, multizentrische, einarmige, prospektive Basket-Studie. Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren eingeschlossen, die einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorhergehender Standardtherapie hatten oder für die keine kurative Standardtherapie existierte, für die nach prüfärztlicher Einschätzung eine Standardtherapie nicht geeignet war oder die eine Standardtherapie ablehnten. Die Studie besteht aus 2 Phasen. In der 1. bereits abgeschlossenen Phase erfolgte

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		eine Dosisescalation zur Ermittlung der maximal tolerierbaren Dosis von Selpercatinib. In der noch laufenden 2. Phase der Studie erfolgt die Anwendung der maximal tolerierbaren Dosis von Selpercatinib bei Patientinnen und Patienten mit einer Alteration im RET-Gen, darunter RET-Fusionen, in 7 mehreren Kohorten. Der Einschluss in die unterschiedlichen Kohorten erfolgte dabei in Abhängigkeit vom vorliegenden Primärtumor, der Vorbehandlung, der möglichen Behandlung und dem RET-Status. Bis zum 5. Datenschnitt vom 24.09.2021 wurden 806 Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen und erhielten mindestens 1 Selpercatinib-Dosis. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind Erwachsene mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren relevant, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind. Die vom pharmazeutische Unternehmer als bestverfügbare Evidenz vorgelegten Ergebnisse für die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation umfasst 45 Patientinnen und Patienten aus Phase 1 und Phase 2 der Studie, die mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		soliden Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert wurden, bei denen die Erkrankung unter oder nach vorheriger systemischer Therapie fortgeschritten ist und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung standen. Die Studie wird in 84 Studienzentren in Australien, Asien, Europa und Nordamerika durchgeführt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie LIBRETTO-001 ermöglicht aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Ein Zusatznutzen von Selpercatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumor, bei denen Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, ist somit nicht belegt. <u>Fazit</u>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Es liegen keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib vor. Somit ist ein Zusatznutzen von Selpercatinib als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumor, bei denen Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Überlebenszeit Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patienten mit malignen Erkrankungen. Sie war einer der sekundären Endpunkte in LIBRETTO-001. Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei der Auswertung vom Oktober 2021 bei etwa 18 Monaten. Die Gesamtüberlebensrate nach 2 Jahren lag bei 47%.	Aus den Tragenden Gründen, S. 7 f.: 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung [...] Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie LIBRETTO-001 vor. Die vorgelegten Daten sind nicht für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Remissionsrate Die Remissionsrate war primärer Endpunkt von LIBRETTO-001. Die Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Remissionsrate lag im Gesamtkollektiv bei 43,9%. Die Ansprechrate war überdurchschnittlich hoch beim metastasierten Pankreaskarzinom.	Aus den Tragenden Gründen, S. 7 f.: 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung [...] Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie LIBRETTO-001 vor. Die vorgelegten Daten sind nicht für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.
	4. 3. 2. 2. Remissionsdauer / Progressionsfreies Überleben Die Remissionen sind nachhaltig. Der Median der Remissionsdauer lag bei 25 Monaten.	Aus den Tragenden Gründen, S. 7 f.: 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung [...] Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie LIBRETTO-001 vor. Die vorgelegten Daten sind nicht für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Patient-Reported Outcome wurde mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Das Bild ist insgesamt heterogen. Im Vergleich zum Basiswert zeigten sich deutliche Verbesserungen patientenrelevanter Parameter. Die Zahl der Fragebögen nach längerer Beobachtungszeit ist sehr niedrig.	Aus den Tragenden Gründen, S. 7 f.: 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung [...] Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie LIBRETTO-001 vor. Die vorgelegten Daten sind nicht für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.
	4. 3. 3. Nebenwirkungen D. Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 traten bei 64,4% der Pat. auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren im höheren Schweregrad waren arterielle Hypertonie und erhöhte Transaminasen. Bei 8,9% der Pat. wurde die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.	Aus den Tragenden Gründen, S. 7 f.: 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung [...] Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie LIBRETTO-001 vor. Die vorgelegten Daten sind nicht für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist kurz. Aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarms gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Aus den Tragenden Gründen, S. 7 f.: 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung [...] Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie LIBRETTO-001 vor. Die vorgelegten Daten sind nicht für einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Selpercatinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [6]. ESMO-MCBS v1.1 Selpercatinib 3	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	6. Kombinationstherapie Selpercatinib wird regelhaft als Monotherapie und nicht in Kombinationen appliziert.	Aus den Tragenden Gründen, S. 19: <u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u> <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumor, bei denen Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind</u> Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt. Referenzen: Fachinformation zu Selpercatinib (Retsevmo); Fachinformation Lilly Retsevmo; Stand: Juli 202
	7. Diskussion Mit Selpercatinib wurde das dritte Arzneimittel für eine Tumorentität-übergreifenden Indikation zugelassen, das erste Arzneimittel bei <i>RET</i>-fusionspositiven soliden Tumoren. Die Daten zur Zulassung von Selpercatinib wurden in einer Phase-2-Basket-Studie generiert. Nationale und internationale Fachgesellschaften haben sich in den letzten Jahren intensiv mit dem Thema der ‚Präzisionsonkologie‘ oder der ‚personalisierten	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Aus den Tragenden Gründen, S. 5 f.: <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u> zu 1., 2 und 3.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Onkologie und den weitreichenden Implikationen für das Gesundheitssystem beschäftigt. Eine besondere Herausforderung stellen in diesem Zusammenhang molekulare Alterationen bzw. Biomarker dar, die sehr selten auftreten und für die randomisierte Studien hoher Qualität nicht oder nur sehr schwer durchführbar sind. Diese Diskussionen wiederholen wir hier nicht, sondern fokussieren auf die Besonderheiten von Selpercatinib. Im Kontext dieser Nutzenbewertung sind zu diskutieren: <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u> Geeignete ZVT ist die „bestverfügbare Therapie“, das schließt „Best Supportive Care“ ein, umfasst jedoch – je nach Art der Erkrankung – auch andere Therapien. Die Entscheidung über die bestverfügbare Behandlung orientiert sich an den individuellen Therapiezielen der Pat. und dem Vergleich mit den verfügbaren Alternativen. Standardtherapie für viele der untersuchten Tumorentitäten ist eine Chemotherapie mit limitierter Effektivität, z.B. FOLFIRINOX beim Pankreaskarzinom mit einer Remissionsrate von 31,6% und einem mPFS von 6,4 Monaten [7]. Für seltene untersuchte Tumorentitäten existieren keine zugelassene Therapieoptionen (z.B. Speicheldrüsenkarzinome). RET-fusionspositive Tumore stellen zudem eine eigene Untergruppe innerhalb der untersuchten Krankheitsgruppen dar, welche nach vorliegenden Daten eine schlechtere Prognose aufweisen [8]. Für diese Untergruppen existieren keine etablierten	In Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet gibt es bislang keine spezifischen, für die Behandlung von RET-Fusions-positiven soliden Tumoren zugelassenen Arzneimittel. Für die Behandlung des RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) und des RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinoms liegen separate Anwendungsgebiete für Selpercatinib vor. Diese Anwendungsgebiete sind von dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst. Laut dem vorliegenden Anwendungsgebiet werden Patientinnen und Patienten behandelt, für die Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, womit für die Patientinnen und Patienten keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Dieses Merkmal wird in Übereinstimmung mit der entsprechenden Angabe unter Abschnitt 4.4 in der Fachinformationen von Selpercatinib dahingehend interpretiert, dass es keine Behandlungsoptionen gibt, für die ein klinischer Nutzen gezeigt wurde, oder wenn diese

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapieoptionen und das Ansprechen auf verfügbare Standardtherapien ist nicht definiert. <u>Wirksamkeit und Sicherheit</u> Die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib wurde bereits beim NSCLC und beim MTC nachgewiesen. Die Wirksamkeit von Selpercatinib zeigt sich in der Ansprechrate von >40%. Besonders relevant für die Versorgung ist die hohe Ansprechrate bei seltenen Tumorentitäten und Tumorentitäten mit hohem medizinischem Bedarf wie dem metastasierten Pankreaskarzinom. Relevant ist auch die ZNS-Gängigkeit mit klinischer Wirksamkeit bei ZNS-Metastasen [9]. Das Nebenwirkungsspektrum von Selpercatinib bei den hier behandelten Tumorentitäten entspricht den Erfahrungen beim NSCLC und beim MTC. Die Reduktion der Dosisintensität kann die Nebenwirkungsrate signifikant reduzieren. Die Seltenheit zahlreicher molekularer Veränderungen und eine molekulare Krankheitsdefinition ist über aktuelle Nutzenbewertungsverfahren nur unzureichend abbildbar. Ein direkter Vergleich zwischen Selpercatinib und Chemoimmuntherapie bei RET-fusionspositiven Lungenkarzinomen zeigte eine Überlegenheit von Selpercatinib. Für Pat. mit RET-fusionspositiven Tumoren stellt die Verfügbarkeit eines zielgerichteten Medikaments mit hoher Ansprechrate und langer Ansprechdauer sowie akzeptabler Toxizität eine wichtige zusätzliche Therapieoption dar.	Behandlungsoptionen ausgeschöpft wurden (Fachinformation, Retsevmo, Stand; Mai 2024). Vor diesem Hintergrund erscheint eine Recherche und Informationen über sämtliche zur Behandlung von soliden Tumoren zugelassenen Arzneimittel und weiteren Behandlungsoptionen nicht sinnvoll. Es wurde jedoch eine orientierende Literaturrecherche in Bezug auf den Biomarker durchgeführt. zu 4. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um ein tumoragnostisches (Histologie-unabhängiges) Anwendungsgebiet, in dem die Histologie bzw. Art der Tumorerkrankung nicht näher benannt wird. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Testung für RET-Fusionen und der klinische Einsatz dieser und anderer zielgerichteter Substanzen sollten entsprechend den nationalen und internationalen Empfehlungen zur qualitätsgesicherten Präzisionsonkologie erfolgen [10, 11, 12].	Bei dem Biomarker „RET-Fusion“ handelt es sich um einen neuen Biomarker in der Krebstherapie. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass Patienten mit RET-Fusionen derzeit grundsätzlich anders behandelt werden als Patienten ohne RET-Fusionen. Demnach zeigt sich in der orientierenden Literaturrecherche in Bezug auf den Biomarker in zahlreichen S3-Leitlinien, dass entweder keine Angaben zur Fragestellung enthalten sind, RET-Fusionen zur Zeit als therapeutische Targets in klinischen Studien evaluiert werden bzw. dass eine klinische Bewertung noch nicht möglich ist. Aus der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften geht hervor, dass es keine spezifischen Therapieempfehlungen für RET-Fusions-positive Tumore gibt. Die aktuellen Therapieempfehlungen orientieren sich am Standard der jeweiligen Tumorentität. Vor dem Hintergrund der oben ausgeführten Interpretation des Merkmals „für die Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind“, der Ausführungen der Fachgesellschaft und dass das vorliegend geplante Anwendungsgebiet fortgeschrittene, maligne Tumorerkrankungen umfasst, wird

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		eine Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als „Best-Supportive-Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. [...] Aus den Tragenden Gründen, S. 8 f.: 2.3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Retsevmo (Wirkstoff: Selpercatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. September 2024): https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_de.pdf

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Selpercatinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit soliden Tumoren, konkret in der Behandlung der jeweiligen Tumorentität, erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen. Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren. RET Testung Die Auswahl der Patientinnen und Patienten zur Behandlung des RET-Fusions-positiven fortgeschrittenen soliden Tumors sollte auf einer validierten Testmethode basieren.

Literaturverzeichnis

1. Romei C, Ciampi R, Casella F et al.: RET mutation heterogeneity in primary advanced medullary thyroid cancers and their metastases. *Oncotarget* 9:9875-9884, 2018. DOI: [10.18632/oncotarget.23986](https://doi.org/10.18632/oncotarget.23986)
2. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW et al.: Efficacy of Selpercatinib in *RET* Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 383:813-824, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2005653](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005653)
3. Drilon A, Subbiah V, Gautschi O et al.: Selpercatinib in Patients With *RET* Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. *J Clin Oncol* Sep 19, 2022. DOI: [10.1200/JCO.22.00393](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00393)
4. Subbiah V, Wolf J, Konda B et al. *J Clin Oncol* 40 (16 suppl.): 3094, 2022.
5. Ohe et al. Updated Tumor Agnostic Efficacy of Selpercatinib in Patients with RET Fusion-Positive Solid Tumors: LIBRETTO-001, Presented at: JSMO Feb 22-24, 2024, Nagoya, Japan, Poster OS14-2.
6. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
7. Conroy T et al., *JAMA Oncol* 2022. DOI: [10.1001/jamaoncol.2022.3829](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.3829)
8. Hackshaw A, Fajardo O, Dafni U et al.: Characteristics and Survival Outcomes of Patients With Metastatic *RET* Fusion-Positive Solid Tumors Receiving Non-RET Inhibitor Standards of Care in a Real-World Setting. *JCO Precis Oncol* 8:e2300334, 2024. DOI: [0.1200/PO.23.00334](https://doi.org/0.1200/PO.23.00334)
9. Subbiah V, Gainor JF, Oxnard GR et al.: Intracranial Efficacy of Selpercatinib in *RET* Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancers on the LIBRETTO-001 Trial. *Clin Cancer Res* Jun 4, 2021. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-21-0800](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0800)
10. Rieke D et al.: Präzisionsonkologie, Juli 2024. [Präzisionsonkologie — Onkopedia](#)
11. Westphalen CB, Martins-Branco D, Beal JR, et al. The ESMO Tumour-Agnostic Classifier and Screener (ETAC-S): a tool for assessing tumour-agnostic potential of molecularly guided therapies and for steering drug development. *Ann Oncol*. 2024;35(11)
12. Mosele, M.F. et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group *Annals of Oncology*, Volume 35, Issue 7, 588 - 606

E. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Selpercatinib

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. September 2024
von 10.00 Uhr bis 11.08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Frau Dr. Henkel

Herr Dr. Krause

Herr Dr. Schneider-Fresenius

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

Herr Prof. Dr. Krug

Frau Prof. Dr. Dierks

Herr Dr. Rieke

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Specht

Herr Couybes-Tilz

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

Frau Fischer

Herr Dr. Schneider

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

Frau Dr. Kellershohn

Frau Dr. Luig

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mit der Zulassung von Selpercatinib für erwachsene und jugendliche Patienten ab zwölf Jahren kann die Therapie mit den schlechter wirksamen Multikinase-Inhibitoren vermieden werden, wenn eine RET-Gen-Alteration, RET-Genveränderung vorliegt. Selpercatinib ist das erste und bleibt das einzige zugelassene Therapeutikum für die Behandlung des fortgeschrittenen RET-positiven, nicht medullären Schilddrüsenkarzinoms. Es inhibiert zielgerichtet und passgenau die Genprodukte, die durch die Treibermutation entstehen und

wird oral in der Monotherapie angewendet. Weitere Therapien, die die RET-Genveränderung direkt behandeln können, sind in absehbarer Zeit nicht zu erwarten.

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

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

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

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

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

Mit der Zulassung von Selpercatinib, das exakt auf die Genprodukte der onkogenen RET-Genveränderung zugeschnitten ist und zielgerichtet am betroffenen Rezeptor der Tumorzelle ansetzt, können bessere Therapieerfolge als mit den anderen Therapeutika erzielt werden. Die vorgelegten Daten aus unserer Zulassungsstudie zeigen insbesondere in den als prognostisch ungünstig geltenden Pankreas- und Kolonkarzinomen, die den größten Anteil ausmachen, dass wir eine überdurchschnittliche Wirksamkeit sehen können. Beim

Pankreaskarzinom, das eine der aggressivsten Tumorerkrankungen ist, und beim Kolonkarzinom, lebten nach zwölf bzw. 24 Monaten noch die Hälfte bzw. mehr als die Hälfte der Patienten. Dies liegt insbesondere beim Pankreaskarzinom deutlich über der allgemein beschriebenen Überlebensrate für diese Patienten.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

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

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

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

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

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

ihnen weiterhilft und für sie wahrscheinlich teilweise sogar der entscheidendere Punkt bei einer Dauertherapie ist, die diese Patienten nehmen müssen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Krause.

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

Schilddrüsenkarzinomen. Das sind andere Therapieoptionen, aber auch hier haben wir inzwischen eine Erstlinienzulassung, sodass wir das nicht durcheinanderwerfen dürfen.

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

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

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

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

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

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

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

Frau Prof. Dr. Dierks (DGHO): Dem würde ich mich nicht anschließen, dass die Patienten nicht mehr an ihrem Tumor versterben. Ich glaube, das wissen wir einfach nicht. Dafür gibt es keine ausreichende Datenlage. Wir wissen nicht, wie lange die Patienten auf die Therapien ansprechen. Es gibt zumindest beim medullären Schilddrüsenkarzinom Resistenzentwicklungen. Bei den Fusionen wissen wir es nicht. Aber natürlich können auch da Resistenzen auftreten, und die werden wir im Laufe der Zeit sicherlich beobachten. Ich glaube, ich würde jetzt nicht so weit gehen, zu sagen, dass wir damit keine Resistenzen erzeugen und dass die Patienten nicht mehr an dem Tumor versterben. Vor allem ist es so, das sind häufig die Patienten mit dem papillären Schilddrüsenkarzinom. Da gibt es eine Untergruppe, die beim Auftreten der Erkrankung noch relativ jung ist. Sie sind oft zwischen 30 und 40 Jahre alt. Da gibt es eine sehr lange Zeit, in der diese Resistenzen entstehen können. Ich glaube, da muss man noch abwarten.

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

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

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

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Krause.

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

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

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

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

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

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

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

es nicht als Orphan Drug zugelassen ist? Das sind einige Fragen. Ich danke Ihnen, wenn Sie mir dazu Auskunft geben können.

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

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

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

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

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

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

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

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

Subpopulationen irgendwelche Erkenntnisse gewinnen können, weil das nicht weiter aufgegriffen ist?

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

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

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

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

Herr Bartmann (KBV): Vielen Dank.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann anfangen. Der wichtige Punkt ist, glaube ich, dass es in der Tat auch hier sehr kleine Gruppen gibt. Wir haben das in unserer Stellungnahme betont. Auch hier ist die Bewertung von Nebenwirkungen eine Besonderheit von Selpercatinib. Deshalb hätten wir uns dafür ausgesprochen, als Vergleichstherapie nicht Best-Supportive-Care zu nehmen, weil nicht immer nur Best-Supportive-Care gemacht wird, sondern auch Best Available Therapy. Das heißt, die bestverfügbare Therapie wäre geeignet. Wenn ich zum Beispiel mit dem Medizinischen Dienst reden würde, gäbe es die eine oder andere Chemotherapie, die zugelassen wäre, die aber deutlich nebenwirkungsbelasteter wäre. Insofern glaube ich, dass die früher schon einmal diskutierte Formulierung „bestverfügbare Therapie“ etwas geeigneter wäre. Ich glaube, das, was uns am meisten beeindruckt, ist das Pankreaskarzinom, weil wir da auf Ansprechraten von über 50 Prozent kommen. Das ist bei vorbehandelten Patienten so gut wie überhaupt nicht möglich, und beim kolorektalen Karzinom haben wir inzwischen schon eine Viertlinientherapie. Auch da wird am Ende dieser Strecke die Remissionsrate sehr niedrig. Das will ich jetzt gerne an Herrn Krug aus

Heidelberg weitergeben, gastroenterologischer Onkologe, und Herrn Rieke. Beide sind, wenn ich es böse sagen würde, Tumornagnostiker.

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

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

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

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

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

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

Das ist aufgrund der Seltenheit für mich so noch nicht endgültig geklärt. Dazu kann ich mich noch nicht weiter äußern. Was ich aber sehe, ist, dass ich keinen überzeugenden Anhalt dafür habe, dass es eine Entität gibt, bei der es überhaupt nicht funktioniert. Dafür sind die Fallzahlen zu niedrig, sodass ich denke, dass das eine Situation ist, in der ich dieser Patientin guten Gewissens eine zielgerichtete Therapie mit einer erwartbaren Remission und vor allem einem sehr guten Toxizitätsprofil anbieten würde. Das ist für mich eine Situation, wo ich glaube, dass die Möglichkeit, in einem tumoragnostischen Setting ein molekular definiertes Target zu adressieren, eine sehr gute Möglichkeit für diese Patientinnen und Patienten darstellt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Schneider-Fresenius (Lilly): Ich wollte zur Sicherheit ergänzen: Selpercatinib ist eine präzise wirkende Substanz. Sie erkennt Fusionen, RET-Fusionen, übergreifend in den

verschiedenen Tumoren. Es ist, glaube ich, nicht möglich, anzunehmen, dass zum Beispiel im Kolonkarzinom Selpercatinib weniger präzise wirkt. Das hat, wie Dr. Rieke gesagt hat, wahrscheinlich damit zu tun, dass es andere Tumoren sind, weiter fortgeschritten, dass die Patienten älter sind usw. Die modulierenden Faktoren, die wir nicht kennen, können sicherlich die Effekte beeinflussen, aber nicht die Wirksamkeit, wie präzise Selpercatinib wirkt. Das ist sicherlich nicht von der Tumorentität und Histologie abhängig.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Jantschak (KBV): Danke schön.

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank, Herr Hecken. Ich fasse das gerne zusammen: Die sehr ausführliche Diskussionen zu Selpercatinib interpretieren wir einmal so, dass es ein großes Interesse daran gibt und die wirklich bedeutsamen Effekte, die wir hier sehen, nicht

nur für uns, sondern hoffentlich auch für die, die hier beteiligt waren, bemerkenswert sind; denn diese Präzisionsonkologika machen den Unterschied in der Therapie. Sie sind für die Patienten extrem schnell wahrnehmbar. Die Nebenwirkungslast ist gering. Wir haben ein sehr gutes Sicherheitsprofil, das sich deutlich von dem abhebt, was die Alternativen für diese Patienten sind. Wir haben zum Teil hohe Remissionsraten, gerade beim nicht medullären Schilddrüsenkarzinom.

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

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

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

Schluss der Anhörung: 11:08 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-090-z Selpercatinib

Stand: Mai 2024

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Selpercatinib

[zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen oder metastasierten RET-Fusions-positiven Tumoren]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Arzneimittel zur Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms oder des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms werden nicht berücksichtigt.
Es gibt keine weiteren explizit zur Behandlung von RET-Fusions-positiven Tumoren zugelassenen Arzneimittel.

Angesichts des vorliegenden Tumor-agnostischen Anwendungsgebietes erscheint eine Recherche und Information über sämtliche zur Behandlung von soliden Tumoren zugelassenen Arzneimittel und weiteren Behandlungsoptionen nicht sinnvoll.

Es wurde eine orientierende Literaturrecherche in Bezug auf den Biomarker durchgeführt.

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-090-z (Selpercatinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 2. Mai 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	19
Referenzen	22

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AHS	Alberta Health Services
AE	Adverse events
ASCO	American Society of Clinical Oncology
dMMR	Mismatch repair deficient
ECRI	Emergency Care Research Institute
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IHC	Immunohistochemistry
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI/CI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MSI-H	Microsatellite instability-high
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGS	Next-generation sequencing
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	Non-small-cell lung cancer
OR	Odds Ratio
PFS	Progression free survival
PS	Performance status
RR	Relatives Risiko
SBRT	Stereotactic body radiation therapy
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TMB-H	Tumor mutational burden-high
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenen oder metastasierten RET-Fusions-positiven Tumoren (exklusive NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom).

Hinweis zur Synopse: Die Recherche und Synopse der Evidenz wurden aufgrund der histologieunabhängigen, tumoragnostischen Indikation erweitert. Entsprechend wurde eine zusätzliche orientierende Recherche durchgeführt, um jene Tumore festzuhalten, welche die höchste Prävalenz der RET-Fusionen aufweisen. Diese sind (exklusive NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom): Ovarialkarzinom, Pankreaskarzinom, Kolorektalkarzinom, Mammakarzinom, Speicheldrüsenkarzinom, Neuroendokrine Tumore sowie Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor [1,8].

Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation RET-Fusions-positive Tumore durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine iterative Suche nach Leitlinien auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen nach den Indikationen Ovarialkarzinom, Pankreaskarzinom, Kolorektalkarzinom, Mammakarzinom, Speicheldrüsenkarzinom, Neuroendokrine Tumore sowie Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 23.04.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 841 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2023 [4].

Neuroendocrine and Adrenal Tumors

Zielsetzung/Fragestellung

These guidelines discuss the diagnosis and management of both sporadic and hereditary neuroendocrine and adrenal tumors and are intended to assist with clinical decision-making. Most of the guideline sections pertain to well-differentiated, low- to intermediate-grade tumors, although well differentiated high-grade tumors and poorly differentiated/large or small cell carcinomas are also addressed.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

Version 1.2023 der Leitlinie, Erstveröffentlichung unklar.

- Repräsentatives Gremium mit Patientenvertretung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Abhängigkeiten dargelegt (NCCN Guidelines Panel Disclosures);
- Systematische Suche wird erwähnt, jedoch keine detaillierte Beschreibung und Suchzeitraum, keine Angaben zur systematischen Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren sind nicht näher beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist zudem über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Es wurde kein Suchzeitraum für die Literaturrecherche angegeben
- PubMed database

LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

Sonstige methodische Hinweise

- Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wird zurzeit überarbeitet ('Discussion update in progress').

Empfehlungen

PRINCIPLES OF SYSTEMIC ANTI-TUMOR THERAPY Extrapulmonary Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma/Large or Small Cell Carcinoma/ Mixed Neuroendocrine–Non-Neuroendocrine Neoplasm		
Extrapulmonary Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma/Large or Small Cell Carcinoma/Mixed Neuroendocrine–Non-Neuroendocrine Neoplasm		
Resectable disease	Locoregional unresectable disease: Chemoradiation (concurrent/sequential)	Locoregional unresectable/metastatic disease: Systemic therapy ^o
• Carboplatin + etoposide²⁷ • Cisplatin + etoposide¹³ • FOLFIRI • FOLFOX • Temozolomide ± capecitabine	• Capecitabine (when etoposide + platinum is not feasible) • Carboplatin + etoposide • Cisplatin + etoposide	Chemotherapy: • Carboplatin + etoposide²⁷ • Cisplatin + etoposide¹³ • Carboplatin + irinotecan • Cisplatin + irinotecan • FOLFIRI • FOLFIRINOX^{28,29,30} • FOLFOX • Temozolomide ± capecitabine Immunotherapy: • Pembrolizumab^m (if MSI-H, dMMR, or TMB-H tumors [≥10 mut/Mb]) • Nivolumab + ipilimumab^{25,26,31,32} (category 2B) (only for metastatic disease with progression) Targeted Therapy: • Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation-positive)^{p,33} • Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive)^{q,34,35} • Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive)^{q,34,36} • Selpercatinib (if <i>RET</i> gene fusion-positive)^{r,37}

^m Pembrolizumab can be considered for patients with MSI-H, dMMR, or advanced TMB-H tumors (as determined by an FDA-approved test) that have progressed following prior treatment and have no satisfactory alternative treatment options.

^o There are no comparative data to define optimal treatment after first-line systemic therapy.

^p Dabrafenib + trametinib can be considered for patients with *BRAF* V600E mutation-positive tumors that have progressed following prior treatment and have no satisfactory alternative treatment options.

^q Entrectinib and larotrectinib can be considered for patients with *NTRK* gene fusion-positive tumors without a known acquired resistance mutation, that are metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and that have no satisfactory alternative treatments or that have progressed following treatment.

^r Selpercatinib can be considered for patients with *RET* gene fusion-positive tumors that have progressed on or following prior systemic treatment or who have no satisfactory alternative treatment options.

37 Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): A phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1261-1273

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2023 [6]

Pancreatic Adenocarcinoma

Zielsetzung/Fragestellung

In the NCCN Guidelines for Pancreatic Adenocarcinoma, the diagnosis and management of adenocarcinomas of the exocrine pancreas are discussed; neuroendocrine tumors are not included.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

Version 1.2024 der Leitlinie, Erstveröffentlichung unklar.

- Repräsentatives Gremium mit Patientenvertretung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Abhängigkeiten dargelegt (NCCN Guidelines Panel Disclosures);
- Systematische Suche wird erwähnt, jedoch keine detaillierte Beschreibung und Suchzeitraum, keine Angaben zur systematischen Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren sind nicht näher beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist zudem über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Es wurde kein Suchzeitraum für die Literaturrecherche angegeben
- PubMed database

LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

Sonstige methodische Hinweise

- Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wird zurzeit überarbeitet ('Discussion update in progress').

Empfehlungen

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Locally Advanced Disease (First-Line Therapy)

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Good PS 0–1	• FOLFIRINOX or modified FOLFIRINOX^{d,e,5} • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel^{d,6} • Liposomal irinotecan + 5-FU + leucovorin + oxaliplatin (NALIRIFOX)^{i,16} Only for known <i>BRCA1/2</i> or <i>PALB2</i> mutations: • FOLFIRINOX or modified FOLFIRINOX^{d,e,5} • Gemcitabine + cisplatin^{7,8}	• Gemcitabine • Gemcitabine + capecitabine⁹ • Gemcitabine + erlotinib^{f,10} • Capecitabine (category 2B) • Fluoropyrimidine + oxaliplatin • Capecitabine + oxaliplatin (CapeOx)¹¹ (category 2B) • 5-FU + leucovorin + oxaliplatin (OFF)¹² (category 2B) • Continuous infusion 5-FU (category 2B) • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel + cisplatin^{13,14} (category 2B) • Fixed-dose-rate gemcitabine, docetaxel, capecitabine (GTX)¹⁵ (category 2B)	• Induction chemotherapy with any of the preferred/other regimens (≥4 to 6 cycles) followed by chemoradiation^{b,9} or SBRT¹⁷ in selected patients (locally advanced disease without systemic metastases)¹⁸ • Chemoradiation^{b,h} or SBRT^h (in patients who are not candidates for induction chemotherapy) • Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation-positive)^{19,20} • Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Pembrolizumab^{1,21} (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb]) • Selpercatinib (if <i>RET</i> gene fusion-positive)

^b Chemoradiation (PANC-F 10 of 12).

^d The recommendations for FOLFIRINOX or modified FOLFIRINOX and gemcitabine + albumin-bound paclitaxel in patients with locally advanced disease are based on extrapolations from randomized trials in patients with metastatic disease.

^e Due to the high toxicity of this regimen, bolus 5-FU is often omitted.

^f Although this combination significantly improved survival, the actual benefit was small, suggesting that only a small subset of patients benefit.

^g Based on LAP-07 trial data, there is no clear survival benefit with the addition of conventional chemoradiation following gemcitabine monotherapy. Chemoradiation may improve local control and delay the need for resumption therapy.¹⁶

^h If patients present with poorly controlled pain or local obstructive symptoms, it may be preferable to start with upfront chemoradiation or SBRT. See [Principles of Radiation Therapy \(PANC-G\)](#).

ⁱ While NCCN recognizes that there is high-level evidence supporting the use of NALIRIFOX over gemcitabine and albumin-bound paclitaxel, it should be recognized that this regimen does not appear to have an advantage over FOLFIRINOX and adds considerably more expense compared to FOLFIRINOX.

^j NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.

[Subsequent Therapy on PANC-F \(8 & 9 of 12\)](#)

Locally Advanced Disease (First-Line Therapy)

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Intermediate PS 2	• Capecitabine • Gemcitabine • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel	• None	• Induction chemotherapy with any of the preferred regimens (≥4 to 6 cycles) followed by chemoradiation^{b,9} or SBRT¹⁷ in selected patients (locally advanced disease without systemic metastases) • Chemoradiation^{b,h} or SBRT^h (in patients who are not candidates for induction chemotherapy) • Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation-positive)^{19,20} • Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Pembrolizumab^{1,21} (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb]) • Selpercatinib (if <i>RET</i> gene fusion-positive)
Poor PS 3	• Capecitabine (category 2B) • Continuous infusion 5-FU (category 2B) • Gemcitabine • 1000 mg/m² over 30 minutes, weekly for 3 weeks every 28 days (category 1) • Fixed-dose-rate gemcitabine (10 mg/m²/min) may substitute for standard infusion of gemcitabine over 30 minutes (category 2B)	• None	• None

^b Chemoradiation (PANC-F 10 of 12).

^g Based on LAP-07 trial data, there is no clear survival benefit with the addition of conventional chemoradiation following gemcitabine monotherapy. Chemoradiation may improve local control and delay the need for resumption therapy.¹⁶

^h If patients present with poorly controlled pain or local obstructive symptoms, it may be preferable to start with upfront chemoradiation or SBRT. See [Principles of Radiation Therapy \(PANC-G\)](#).

ⁱ NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.

[Subsequent Therapy on PANC-F \(8 & 9 of 12\)](#)

Metastatic Disease (First-Line Therapy)

• Patients who progress with metastatic disease are not candidates for radiation unless required for palliative purposes.

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Good PS 0–1	• FOLFIRINOX (category 1) or modified FOLFIRINOX^{e,5} • NALIRIFOX^{i,16} (category 1) • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel⁶ (category 1) Only for known <i>BRCA1/2</i> or <i>PALB2</i> mutations: • FOLFIRINOX (category 1) or modified FOLFIRINOX^{e,5} • Gemcitabine + cisplatin^{7,8}	• Gemcitabine (category 1) • Gemcitabine + erlotinib^{f,10} (category 1) • Gemcitabine + capecitabine⁹ • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel + cisplatin^{13,14} • Fluoropyrimidine + oxaliplatin • CapeOx¹¹ (category 2B) • OFF¹² (category 2B) • GTX¹⁵ (category 2B)	• Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Selpercatinib (if <i>RET</i> gene fusion-positive) • Pembrolizumab^{1,21} (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb]) • Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation-positive) (category 2B)^{19,20}

[Maintenance Therapy for Metastatic Disease on PANC-F \(7 of 12\)](#)

[Subsequent Therapy on PANC-F \(8 of 12\)](#)

^e Due to the high toxicity of this regimen, bolus 5-FU is often omitted.

^f Although this combination significantly improved survival, the actual benefit was small, suggesting that only a small subset of patients benefit.

ⁱ While NCCN recognizes that there is high-level evidence supporting the use of NALIRIFOX over gemcitabine and albumin-bound paclitaxel, it should be recognized that this regimen does not appear to have an advantage over FOLFIRINOX and adds considerably more expense compared to FOLFIRINOX.

^j NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.

[References](#)

Metastatic Disease (First-Line Therapy)

• Patients who progress with metastatic disease are not candidates for radiation unless required for palliative purposes.

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Intermediate PS 2	• Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel (category 1) • Capecitabine • Gemcitabine • If unable to tolerate FOLFIRINOX, consider: • 5-FU + leucovorin + oxaliplatin (FOLFOX)^{22,23} • 5-FU + leucovorin + irinotecan (FOLFIRI)^{24,25} • CapeOx²⁶	• None	• Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Pembrolizumab^{1,21} (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb]) • Selpercatinib (if <i>RET</i> gene fusion-positive) • Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation-positive) (category 2B)^{19,20}
Poor PS 3	• Capecitabine (category 2B) • Continuous infusion 5-FU (category 2B) • Gemcitabine • 1000 mg/m² over 30 minutes, weekly for 3 weeks every 28 days (category 1) • Fixed-dose-rate gemcitabine (10 mg/m²/min) may substitute for standard infusion of gemcitabine over 30 minutes (category 2B)	• None	• Pembrolizumab^{1,21} (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb]) • Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) (category 2B) • Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation-positive) (category 2B)^{19,20}

[Maintenance Therapy for Metastatic Disease on PANC-F \(7 of 12\)](#)

[Subsequent Therapy on PANC-F \(8 & 9 of 12\)](#)

Metastatic Disease (Maintenance Therapy)

• Patients who have response or stable disease after 4–6 months of chemotherapy may undergo a chemotherapy holiday or maintenance therapy.

Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
• If previous platinum-based chemotherapy: • Olaparib (only for germline <i>BRCA1/2</i> mutations)	• Clinical trial - or • If previous first-line FOLFIRINOX: • Capecitabine - or • If previous first-line gemcitabine + albumin-bound paclitaxel: • Gemcitabine single agent (category 2B) • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel modified schedule (category 2B)	• If previous first-line FOLFIRINOX: • 5-FU + leucovorin^{k,27} • FOLFIRI^{k,27} • FOLFOX^{l,27} (category 2B) • Prior platinum-based therapy • Rucaparib (for germline or somatic <i>BRCA1/2</i> or <i>PALB2</i> mutations)^{m,n,28}

Subsequent Therapy for Locally Advanced/Metastatic Disease and Therapy for Recurrent Disease

Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Good PS 0–1 • Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) If no prior immunotherapy: • Pembrolizumab^j (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb])	• Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation-positive)^{19,20} • Selpercatinib (if <i>RET</i> gene fusion-positive)²⁹ If no prior immunotherapy: • Dostarlimab-gxly^j (if MSI-H or dMMR) • Nivolumab + ipilimumab^j (if TMB-H [≥10 mut/Mb]) (category 2B) If prior gemcitabine-based therapy: • 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan³⁰ (category 1 for metastatic disease) • Bolus 5-FU + leucovorin • Capecitabine • CapeOx • Continuous infusion 5-FU • FOLFIRI^{31–33} • FOLFIRINOX or modified FOLFIRINOX^{e,34} • FOLFOX • OFF	If prior fluoropyrimidine-based therapy: • 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan³⁰ (if no prior irinotecan) • Gemcitabine • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel • Gemcitabine + cisplatin (only for known <i>BRCA1/2</i> or <i>PALB2</i> mutations) • Gemcitabine + erlotinib^{f,35} • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel + cisplatin^{14,15} (category 2B) • Adagrasib (if <i>KRAS G12C</i> mutation-positive) • Sotorasib (if <i>KRAS G12C</i> mutation-positive) • Chemoradiation,^b if not previously given, only an option for: ▶ Locally advanced disease if primary site is the sole site of progression ▶ Select patients with recurrent disease in combination with systemic therapy

Subsequent Therapy for Locally Advanced/Metastatic Disease and Therapy for Recurrent Disease

Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Intermediate PS 2 • None	If prior fluoropyrimidine-based therapy: • 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan³⁰ (if no prior irinotecan) • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel If prior gemcitabine-based therapy: • 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan³⁰ (category 1 for metastatic disease)	• Adagrasib (if <i>KRAS G12C</i> mutation positive) • Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation-positive)^{19,20} • Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Sotorasib (if <i>KRAS G12C</i> mutation-positive) • Chemoradiation^b if not previously given, only an option for: ▶ Locally advanced disease if primary site is the sole site of progression ▶ Selected patients with recurrent disease in combination with systemic therapy If no prior immunotherapy: • Dostarlimab-gxly^j (if MSI-H or dMMR) • Pembrolizumab^j (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb]) • Nivolumab + ipilimumab^j (if TMB-H [≥10 mut/Mb]) (category 2B)
Poor PS 3 • Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) If no prior immunotherapy: • Pembrolizumab^j (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb]) • Dostarlimab-gxly^j (if MSI-H or dMMR) (category 2B)	• Capecitabine (category 2B) • Continuous infusion 5-FU (category 2B) • Gemcitabine ▶ 1000 mg/m² over 30 minutes, weekly for 3 weeks every 28 days (category 1) ▶ Fixed-dose-rate gemcitabine (10 mg/m²/min) may substitute for standard infusion of gemcitabine over 30 minutes (category 2B)	• Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation positive)^{19,20} • Adagrasib (if <i>KRAS G12C</i> mutation-positive) (category 2B) • Sotorasib (if <i>KRAS G12C</i> mutation-positive) (category 2B)

^b Chemoradiation (PANC-F 10 of 12).

^j NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.

Referenzen

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Chemoradiation

Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
• Capecitabine + concurrent RT • Continuous infusion 5-FU + concurrent RT	• Gemcitabine + concurrent RT³⁶	• None

*29 Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with *RET* fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1261-1273.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2024 [2]

Breast Cancer

Zielsetzung/Fragestellung

These NCCN Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer include up-to-date guidelines for clinical management of patients with carcinoma in situ, invasive breast cancer, Paget's disease, phyllodes tumor, inflammatory breast cancer, and breast cancer during pregnancy.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

Version 2.2024 der Leitlinie, Erstveröffentlichung unklar.

- Repräsentatives Gremium mit Patientenvertretung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Abhängigkeiten dargelegt (NCCN Guidelines Panel Disclosures);
- Systematische Suche wird erwähnt, jedoch keine detaillierte Beschreibung und Suchzeitraum, keine Angaben zur systematischen Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren sind nicht näher beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist zudem über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Es wurde kein Suchzeitraum für die Literaturrecherche angegeben
- PubMed database

LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

Sonstige methodische Hinweise

- Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wird zurzeit überarbeitet ('Discussion update in progress').

Empfehlungen

TARGETED THERAPIES AND ASSOCIATED BIOMARKER TESTING FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE					
Biomarkers Associated with FDA-Approved Therapies					
Breast Cancer Subtype	Biomarker	Detection	FDA-Approved Agents	NCCN Category of Evidence	NCCN Category of Preference
HR-positive/ HER2-negative ^w	<i>PIK3CA</i> activating mutation	NGS, PCR (Blood or tumor tissue if blood negative)	Alpelisib + fulvestrant ^x	Category 1	Preferred second- or subsequent-line therapy
HR-positive/ HER2-negative ^y	<i>PIK3CA</i> or <i>AKT1</i> activating mutations or <i>PTEN</i> alterations	NGS, (Blood or tumor tissue if blood negative)	Capivasertib + fulvestrant ^y	Category 1	Preferred second- or subsequent-line therapy in select patients ^y
HR-positive/ HER2-negative ^z	<i>ESR1</i> mutation	NGS, PCR (Tumor tissue or blood)	Elaeestrant ^z	Category 2A	Other recommended regimen
Any	Germline <i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i> mutation	Germline sequencing	Olaparib Talazoparib	Category 1	Preferred
Any	<i>NTRK</i> fusion	FISH, NGS, PCR (Tumor tissue or blood)	Larotrectinib ^{aa} Entrectinib ^{aa}	Category 2A	Useful in certain circumstances
Any	MSI-H/dMMR	IHC, NGS, PCR, (Tumor tissue)	Pembrolizumab ^{bb,cc} Dostarlimab-gxly ^{dd}	Category 2A	
Any	TMB-H (≥10 mut/Mb)	NGS (Tumor tissue or blood)	Pembrolizumab ^{bb,cc}	Category 2A	
Any	<i>RET</i> -fusion	NGS (Tumor tissue or blood)	Selpercatinib ^{ee}	Category 2A	

^w For HR-positive/HER2-negative breast cancer, assess for *PIK3CA* mutations with tumor or liquid biopsy to identify candidates for alpelisib plus fulvestrant. *PIK3CA* mutation testing can be done on tumor tissue or ctDNA in peripheral blood (liquid biopsy). If liquid biopsy is negative, tumor tissue testing is recommended.

^x The safety of alpelisib in patients with Type 1 or uncontrolled Type 2 diabetes has not been established.

^y In adult patients with *PIK3CA* or *AKT1* activating mutations, or for *PTEN* alterations after disease progression or recurrence after ≥1 prior lines of endocrine therapy, including one line containing a CDK4/6 inhibitor.

^z For postmenopausal or premenopausal patients receiving ovarian ablation or suppression or adult males with ER-positive, HER2-negative, *ESR1*-mutated disease after progression on one or two prior lines of endocrine therapy, including one line containing a CDK4/6 inhibitor. Assess for *ESR1* mutations at progression following prior lines of endocrine therapy.

^{aa} Larotrectinib and entrectinib are indicated for the treatment of solid tumors that have an *NTRK* gene fusion without a known acquired resistance mutation and have no satisfactory alternative treatments or that have progressed following treatment.

^{bb} [NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#).

^{cc} Pembrolizumab is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic, microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) solid tumors, or TMB-H tumors that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.

^{dd} Dostarlimab-gxly is indicated for adult patients with MSI-H/dMMR unresectable or metastatic tumors that have progressed on or following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.

^{ee} Selpercatinib is indicated for adult patients with locally advanced or metastatic solid tumors with a *RET* gene fusion that have progressed on or following prior systemic treatment or who have no satisfactory alternative treatment options.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2024 [5]

Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer

Zielsetzung/Fragestellung

These NCCN Guidelines for Ovarian Cancer discuss cancers originating in the ovary, fallopian tube, or peritoneum and include recommendations for epithelial subtypes, including serous, endometrioid, carcinosarcoma (malignant mixed Müllerian tumors [MMMTs] of the ovary), clear cell, mucinous, and borderline epithelial tumors (also known as low malignant potential [LMP] tumors). The recommendations are primarily based on data from patients with the most common subtypes—high-grade serous and grade 2 and 3 endometrioid carcinoma. Also included in the guidelines are recommendations for less common ovarian cancers (LCOC), specifically carcinosarcoma, clear cell carcinoma, mucinous carcinoma, low-grade serous carcinoma, grade 1 endometrioid carcinoma, borderline epithelial tumors, and non-epithelial subtypes including malignant sex cord-stromal tumors and germ cell tumors.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

Version 1.2024 der Leitlinie, Erstveröffentlichung unklar.

- Repräsentatives Gremium mit Patientenvertretung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Abhängigkeiten dargelegt (NCCN Guidelines Panel Disclosures);
- Systematische Suche wird erwähnt, jedoch keine detaillierte Beschreibung und Suchzeitraum, keine Angaben zur systematischen Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren sind nicht näher beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist zudem über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Es wurde kein Suchzeitraum für die Literaturrecherche angegeben
- PubMed database

LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

Sonstige methodische Hinweise

- Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wird zurzeit überarbeitet ('Discussion update in progress').

Empfehlungen

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY			
Acceptable Recurrence Therapies for Epithelial Ovarian (including LCOG) ⁹ /Fallopian Tube/Primary Peritoneal Cancer ^q			
Recurrence Therapy for Platinum-Sensitive Disease ^r (alphabetical order)			
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens ^u		Useful in Certain Circumstances
Carboplatin/ gemcitabine ¹⁴ ± bevacizumab ^{k,s,t,15} Carboplatin/liposomal doxorubicin ¹⁶ ± bevacizumab ^{k,s,17} Carboplatin/paclitaxel ^{9,18} ± bevacizumab ^{k,s,t,16} Cisplatin/gemcitabine ²⁰ <u>Targeted Therapy (single agents)</u> Bevacizumab ^{k,s,21,22}	Capecitabine Carboplatin ¹⁴ Carboplatin/docetaxel ^{23,24} Carboplatin/paclitaxel (weekly) ^{9,25} Cisplatin ¹⁸ Cyclophosphamide Doxorubicin Ifosfamide Irinotecan Melphalan Oxaliplatin Paclitaxel Paclitaxel, albumin bound Pemetrexed Vinorelbine <u>Targeted Therapy</u> Niraparib/bevacizumab (category 2B) ^{k,26} Niraparib (category 3) ^{v,27} Olaparib (category 3) ^{w,28} Pazopanib (category 2B) ²⁹ Rucaparib (category 3) ^{x,30} <u>Hormone Therapy</u> Aromatase inhibitors (anastrozole, exemestane, letrozole) Goserelin acetate Leuprolide acetate Megestrol acetate Tamoxifen ^l		For mucinous carcinoma: • 5-FU/leucovorin/oxaliplatin ± bevacizumab (category 2B for bevacizumab) ^{k,s} • Capecitabine/oxaliplatin ± bevacizumab (category 2B for bevacizumab) ^{k,s} Carboplatin/paclitaxel (for age >70) ^{9,y} Carboplatin/paclitaxel, albumin bound (for confirmed taxane hypersensitivity) Irinotecan/cisplatin (for clear cell carcinoma) ³¹ <u>Targeted Therapy</u> Dabrafenib + trametinib (for BRAF V600E-positive tumors) ^{z,32} Entrectinib or larotrectinib (for NTRK gene fusion-positive tumors) ^z Mirvetuximab soravtansine-gynx/bevacizumab (for FRα-expressing tumors) (category 2B) ^{k,33} Selpercatinib (for RET gene fusion-positive tumors) ^{z,34} For low-grade serous carcinoma: • Trametinib ³⁵ • Binimetinib (category 2B) ^{36,37} <u>Hormone Therapy</u> Fulvestrant (for low-grade serous carcinoma) <u>Immunotherapy</u> Dostarlimab-gxly (for dMMR/MSI-H recurrent or advanced tumors) ^{z,38} Pembrolizumab (for MSI-H or dMMR solid tumors, or patients with TMB-H tumors ≥10 mutations/megabase) ^{z,39}

⁹ Albumin-bound paclitaxel may be substituted for those experiencing a hypersensitivity reaction to paclitaxel. However, albumin-bound paclitaxel will not overcome infusion reactions in all patients.

^l Tamoxifen is not recommended for low-grade serous carcinoma.

^k An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for bevacizumab.

^p Chemotherapy has not been shown to be beneficial in ovarian borderline epithelial tumors (LMP).

^q Patients who progress on two consecutive regimens without evidence of clinical benefits have diminished likelihood of benefitting from additional therapy (Griffiths RW, et al. Int J Gyn Ca 2011;21:58-65). Decisions to offer clinical trials, supportive care, or additional therapy should be made on a highly individual basis.

^r In general, the panel would recommend combination, platinum-based regimens for platinum-sensitive recurrent disease based on randomized trial data, especially in first relapses.

^s Contraindicated for patients at increased risk of GI perforation.

^t If response after chemotherapy, bevacizumab can be continued as maintenance therapy until disease progression or unacceptable toxicity. Discontinue bevacizumab before initiating maintenance therapy with a PARPi.

^u Many of these single-agent cytotoxic therapy options have not been tested in patients who have been treated with modern chemotherapy regimens.

^v For patients treated with three or more prior chemotherapy regimens and whose cancer is associated with HRD defined by either: 1) a deleterious or suspected deleterious BRCA mutation; or 2) genomic instability and progression >6 months after response to the last platinum-based chemotherapy.

^w For patients with deleterious germline BRCA-mutated (as detected by an FDA-approved test or other validated test performed in a CLIA-approved facility) advanced ovarian cancer who have been treated with two or more lines of chemotherapy.

^x For patients with deleterious germline and/or somatic BRCA mutated (as detected by an FDA-approved test or other validated test performed in a CLIA-approved facility) advanced ovarian cancer who have been treated with two or more lines of chemotherapy.

^y For recommended dosing for individuals >70 years, see [OV-C, 7 of 12](#).

^z Validated molecular testing should be performed in a CLIA-approved facility using the most recent available tumor tissue. Tumor molecular analysis is recommended to include, at a minimum, tests to identify potential benefit from targeted therapeutics that have tumor-specific or tumor-agnostic benefit including, but not limited to, HER2 status (by IHC), BRCA1/2, HRD status, MSI, MMR, TMB, BRAF, FRα (FOLR1), RET, and NTRK if prior testing did not include these markers. More comprehensive testing may be particularly important in LCOG with limited approved therapeutic options ([OV-B](#)).

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY			
Acceptable Recurrence Therapies for Epithelial Ovarian (including LCOG) ⁹ /Fallopian Tube/Primary Peritoneal Cancer ^q			
Recurrence Therapy for Platinum-Resistant Disease (alphabetical order)			
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens		Useful in Certain Circumstances
<u>Cytotoxic Therapy</u> Cyclophosphamide (oral)/ bevacizumab ^{k,40} Docetaxel ⁴¹ Etoposide (oral) ⁴² Gemcitabine ^{43,44} Liposomal doxorubicin ^{43,44} Liposomal doxorubicin/ bevacizumab ^{k,s,45} Paclitaxel (weekly) ^{9,46} Paclitaxel (weekly)/ bevacizumab ^{9,k,s,45} Topotecan ^{47,48} Topotecan/bevacizumab ^{k,s,45} <u>Targeted Therapy (single agents)</u> Bevacizumab ^{k,s,21,22} Mirvetuximab soravtansine-gynx (for FRα-expressing tumors) ^{k,49}	<u>Cytotoxic Therapy^u</u> Capecitabine Carboplatin [*] Carboplatin/docetaxel [*] Carboplatin/paclitaxel (weekly) ^{9,*} Carboplatin/gemcitabine ¹⁴ ± bevacizumab ^{k,s,t,15,*} Carboplatin/liposomal doxorubicin ¹⁶ ± bevacizumab ^{k,s,17,*} Carboplatin/paclitaxel ^{9,18} ± bevacizumab ^{k,s,t,19,*} Cyclophosphamide Cyclophosphamide (oral)/pembrolizumab/bevacizumab ^{k,51,52} Doxorubicin Gemcitabine/bevacizumab ^{k,53} Gemcitabine/cisplatin ^{20,*} Ifosfamide Irinotecan Ixabepilone/bevacizumab (category 2B) ^{k,aa,54} Melphalan <u>Targeted Therapy (single agents)</u> Niraparib (category 3) ^{v,27} Olaparib (category 3) ^{w,28} Pazopanib (category 2B) ²⁹ Rucaparib (category 3) ^{x,30} <u>Hormone Therapy</u> Aromatase inhibitors (anastrozole, exemestane, letrozole) Goserelin acetate Leuprolide acetate Megestrol acetate Tamoxifen ^l		Carboplatin/paclitaxel (for age >70) ^{9,y,*} Carboplatin/paclitaxel, albumin bound (for confirmed taxane hypersensitivity) [*] <u>Immunotherapy</u> Dostarlimab-gxly (for dMMR/MSI-H recurrent or advanced tumors) ^{z,38} Pembrolizumab (for patients with MSI-H or dMMR solid tumors, or TMB-H tumors ≥10 mutations/megabase) ^{z,39} <u>Hormone Therapy</u> Fulvestrant (for low-grade serous carcinoma) <u>Targeted Therapy</u> Dabrafenib + trametinib (for BRAF V600E-positive tumors) ^{z,32} Entrectinib or larotrectinib (for NTRK gene fusion-positive tumors) ^z Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (for HER2-positive tumors [IHC 3+ or 2+]) ⁵⁵ Mirvetuximab soravtansine-gynx/bevacizumab (for FRα-expressing tumors) ^{k,2,33,56,57} Selpercatinib (for RET gene fusion-positive tumors) ^{z,34} For low-grade serous carcinoma: • Trametinib ³⁵ • Binimetinib (category 2B) ^{36,37}

* Platinum agents have limited activity when the disease has demonstrated growth through a platinum-based regimen, and platinum rechallenge is generally not recommended in this setting.

Endnote

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2024 [3]

Colon Cancer

Zielsetzung/Fragestellung

These guidelines begin with the clinical presentation of the patient to the primary care physician or gastroenterologist, and address diagnosis, pathologic staging, surgical management, perioperative treatment, surveillance, management of recurrent and metastatic disease, and survivorship.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

Version 1.2024 der Leitlinie, Erstveröffentlichung unklar.

- Repräsentatives Gremium mit Patientenvertretung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Abhängigkeiten dargelegt (NCCN Guidelines Panel Disclosures);
- Systematische Suche wird erwähnt, jedoch keine detaillierte Beschreibung und Suchzeitraum, keine Angaben zur systematischen Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren sind nicht näher beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist zudem über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Es wurde kein Suchzeitraum für die Literaturrecherche angegeben
- PubMed database

LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

Sonstige methodische Hinweise

- Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wird zurzeit überarbeitet ('Discussion update in progress').

Empfehlungen

CONTINUUM OF CARE - SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE ^{a,b,o} pMMR/MSS (or dMMR/MSI-H or POLE/POLD1 mutation that is ineligible for or progressed on checkpoint inhibitor immunotherapy)		
SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY OPTIONS (if not previously given) ^{c,p}		
Previous oxaliplatin-based therapy without irinotecan	Previous therapy with oxaliplatin and irinotecan	Biomarker-directed therapy
• FOLFIRIⁱ or irinotecanⁱ • FOLFIRIⁱ + (bevacizumab^{e,q} [preferred] or ziv-aflibercept^{q,r} or ramucirumab^{q,r}) • Irinotecanⁱ + (bevacizumab^{e,q} [preferred] or ziv-aflibercept^{q,r} or ramucirumab^{q,r}) • If <i>KRAS/NRAS/BRAF</i> WT^h: ▶ FOLFIRIⁱ + (cetuximab or panitumumab)^{f,s} ▶ (Cetuximab or panitumumab)^{f,s} ± irinotecanⁱ • Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy)	• If <i>KRAS/NRAS/BRAF</i> WT^h: ▶ (Cetuximab or panitumumab)^{f,s} ± irinotecanⁱ • Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy) • For disease that has progressed through all available regimens: ▶ Fruquintinib ▶ Regorafenib ▶ Trifluridine + tipiracil ± bevacizumab^e (bevacizumab combo preferred) • Best supportive care (NCCN Guidelines for Palliative Care)	• <i>BRAF</i> V600E mutation positive^f ▶ Encorafenib + (cetuximab or panitumumab)^t • HER2-amplified and <i>RAS</i> and <i>BRAF</i> WT^f ▶ (Trastuzumab^l + [pertuzumab or lapatinib or tucatinib])^u • HER2-amplified ▶ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki^u • <i>KRAS</i> G12C mutation positive^f ▶ (Sotorasib or adagrasib)^v + (cetuximab or panitumumab) • <i>NTRK</i> gene fusion-positive ▶ Entrectinib or larotrectinib • <i>RET</i> gene fusion-positive ▶ Selpercatinib
Previous irinotecan-based therapy without oxaliplatin	Previous therapy without oxaliplatin or irinotecan	
• FOLFOX^d or CAPEOX^d • FOLFOX^d + bevacizumab^e • CAPEOX^d + bevacizumab^e • If <i>KRAS/NRAS/BRAF</i> WT^h: ▶ FOLFOX^d + (cetuximab or panitumumab)^f ▶ CAPEOX^d + (cetuximab or panitumumab)^f ▶ (Cetuximab or panitumumab)^{f,s} ± irinotecanⁱ • Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy)	• FOLFOX^d or CAPEOX^d • (FOLFOX or CAPEOX)^d + bevacizumab^e • FOLFIRIⁱ or irinotecanⁱ • (FOLFIRI or irinotecan)ⁱ + (bevacizumab^{e,q} [preferred] or ziv-aflibercept^{q,r} or ramucirumab^{q,r}) • Irinotecanⁱ + oxaliplatin^d ± bevacizumab^e • FOLFIRINOX^{d,k} ± bevacizumab^e • If <i>KRAS/NRAS/BRAF</i> WT^h: ▶ FOLFIRIⁱ + (cetuximab or panitumumab)^{f,s} ▶ (Cetuximab or panitumumab)^{f,s} ± irinotecanⁱ • Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy)	

Hintergrund

Selpercatinib for RET Gene Fusion-Positive Disease in the Non-First- Line Setting In the ongoing phase 1/2 LIBRETTO-001 trial, the efficacy and safety of the highly selective RET kinase inhibitor selpercatinib is being investigated in a diverse group of patients with RET gene fusion-positive tumors, including 10 patients with colon cancer.⁷²⁵ Patients in this trial had received a median of 2 prior lines of systemic therapy and 31% of patients received 3 or more prior lines of treatment. Of a total of 41 efficacy evaluable patients, the ORR for the entire cohort by independent review was 43.9% (95% CI, 28.5–60.3) and 20% in the colon cancer subgroup (95% CI, 2.5–55.6). There were 2 complete responses (5%), although neither patient had colon cancer. For the entire cohort, median PFS was 13.2 months (95% CI, 7.4–26.2) by independent review, median OS was 18 months (95% CI, 10.7–not evaluable), and median duration of response was 24.5 months (95% CI, 9.2–not evaluable). For the colon cancer subgroup, median duration of response was 9.4 months (95% CI, 5.6–13.3). The most common grade 3 or higher treatment emergent AEs were hypertension and transaminitis. The most common treatment-related serious AEs were drug-induced liver injury, fatigue, and hypersensitivity. One patient had to permanently discontinue selpercatinib due to drug induced liver injury. Based on these data, the FDA has approved selpercatinib for locally advanced or metastatic solid tumors with a RET gene fusion that have progressed on or following prior systemic treatment or who have no satisfactory alternative treatment options.⁹⁶⁵

Referenzen

725. Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, openlabel, basket trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1261-1273. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36108661>

965. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. selpercatinib capsules, for oral use. 2022. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/213246s0081_b1.pdf. Accessed February 13, 2023.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2024 [7]

Rectal Cancer

Zielsetzung/Fragestellung

These guidelines begin with the clinical presentation of the patient to the primary care physician or gastroenterologist and address diagnosis, pathologic staging, surgical management, perioperative treatment, management of recurrent and metastatic disease, patient surveillance, and survivorship. These guidelines overlap considerably with the NCCN Guidelines® for Colon Cancer, especially in the treatment of metastatic disease.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

Version 1.2024 der Leitlinie, Erstveröffentlichung unklar.

- Repräsentatives Gremium mit Patientenvertretung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Abhängigkeiten dargelegt (NCCN Guidelines Panel Disclosures);
- Systematische Suche wird erwähnt, jedoch keine detaillierte Beschreibung und Suchzeitraum, keine Angaben zur systematischen Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren sind nicht näher beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist zudem über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Es wurde kein Suchzeitraum für die Literaturrecherche angegeben
- PubMed database

LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

Sonstige methodische Hinweise

- Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wird zurzeit überarbeitet ('Discussion update in progress').

Empfehlungen

CONTINUUM OF CARE - SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE ^{a,b,n} pMMR/MSS (or dMMR/MSI-H or POLE/POLD1 mutation that is ineligible for or progressed on checkpoint inhibitor immunotherapy) SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY OPTIONS (if not previously given) ^{c,o}		
Previous oxaliplatin-based therapy without irinotecan	Previous therapy with oxaliplatin and irinotecan	Biomarker-directed therapy
• FOLFIRI^h or irinotecan^h • FOLFIRI^h + (bevacizumab^{e,p} [preferred] or ziv-aflibercept^{p,q} or ramucirumab^{p,q}) • Irinotecan^h + (bevacizumab^{e,p} [preferred] or ziv-aflibercept^{p,q} or ramucirumab^{p,q}) • If KRAS/NRAS/BRAF WT⁰: ➢ FOLFIRI^h + (cetuximab or panitumumab)^{f,r} ➢ (Cetuximab or panitumumab)^{f,r} ± irinotecan^h • Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy)	• If KRAS/NRAS/BRAF WT⁰: ➢ (Cetuximab or panitumumab)^{f,r} ± irinotecan^h • Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy) • For disease that has progressed through all available regimens: ➢ Fruquintinib ➢ Regorafenib ➢ Trifluridine + tipiracil ± bevacizumab^e (bevacizumab combo preferred) • Best supportive care (NCCN Guidelines for Palliative Care)	• BRAF V600E mutation positive^f ➢ Encorafenib + (cetuximab or panitumumab)^s • HER2-amplified and RAS and BRAF WT^f ➢ (Trastuzumab^k + [pertuzumab or lapatinib or tucatinib])^l • HER2-amplified ➢ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki^t • KRAS G12C mutation positive^f ➢ (Sotorasib or adagrasib)^u + (cetuximab or panitumumab) • NTRK gene fusion-positive ➢ Entrectinib or larotrectinib • RET gene fusion-positive ➢ Selpercatinib
Previous irinotecan-based therapy without oxaliplatin	Previous therapy without oxaliplatin or irinotecan	
• FOLFOX^d or CAPEOX^d • FOLFOX^d + bevacizumab^e • CAPEOX^d + bevacizumab^e • If KRAS/NRAS/BRAF WT⁰: ➢ FOLFOX^d + (cetuximab or panitumumab)^f ➢ CAPEOX^d + (cetuximab or panitumumab)^f ➢ (Cetuximab or panitumumab)^{f,r} ± irinotecan^h • Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy)	• FOLFOX^d or CAPEOX^d • (FOLFOX or CAPEOX)^d + bevacizumab^e • FOLFIRI^h or irinotecan^h • (FOLFIRI or irinotecan)^h + (bevacizumab^{e,p} [preferred] or ziv-aflibercept^{p,q} or ramucirumab^{p,q}) • Irinotecan^h + oxaliplatin^d ± bevacizumab^e • FOLFIRINOX^{d,j} ± bevacizumab^e • If KRAS/NRAS/BRAF WT⁰: ➢ FOLFIRI^h + (cetuximab or panitumumab)^{f,r} ➢ (Cetuximab or panitumumab)^{f,r} ± irinotecan^h • Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy)	

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 04 of 12, April 2024)
am 15.04.2024

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Proto-Oncogene Proteins c-ret] explode all trees
2	(RET OR (RET NEXT PTC*) OR RET9 OR RET51 OR MEN2A OR MEN2B OR "rearranged during transfection"):ti,ab,kw
3	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees
4	(cancer* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
5	#2 AND (#3 OR #4)
6	(solid NEAR/2 (tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR neoplas* OR sarcoma* OR cancer* OR lesion* OR malignan*)):ti,ab,kw
7	((agnostic OR independent) AND (tumor* OR tumour* OR tissue OR histology)):ti
8	#1 OR #5 OR #6 OR #7
9	#8 with Cochrane Library publication date from Apr 2019 to present

Systematic Reviews in PubMed am 15.04.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	"Proto-Oncogene Proteins c-ret"[mh]
2	ret protein, human[nm]
3	RET[tiab] OR RET-PTC*[tiab] OR RET9[tiab] OR RET51[tiab] OR MEN2A[tiab] OR MEN2B[tiab] OR rearranged during transfection[tiab]
4	neoplasms[mh]
5	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab]
6	#3 AND (#4 OR #5)
7	solid[ti] AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])
8	(agnostic[ti] OR independent[ti]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR tissue[ti] OR histology[ti])
9	#1 OR #2 OR #6 OR #7 OR #8
10	(#9) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR

#	Suchfrage
	meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
11	(#10) AND ("2019/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 15.04.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"Proto-Oncogene Proteins c-ret"[mh]
2	ret protein, human[nm]
3	RET[tiab] OR RET-PTC*[tiab] OR RET9[tiab] OR RET51[tiab] OR MEN2A[tiab] OR MEN2B[tiab] OR rearranged during transfection[tiab]
4	neoplasms[mh]
5	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab]
6	#3 AND (#4 OR #5)
7	"solid tumor"[tiab:~2] OR "solid tumors"[tiab:~2] OR "solid tumour"[tiab:~2] OR "solid tumours"[tiab:~2] OR "solid neoplasm"[tiab:~2] OR "solid neoplasms"[tiab:~2] OR "solid cancer"[tiab:~2] OR "solid cancers"[tiab:~2] OR

#	Suchfrage
	"solid carcinoma"[tiab:~2] OR "solid carcinomas"[tiab:~2] OR "solid malignancy"[tiab:~2] OR "solid malignancies"[tiab:~2]
8	(agnostic[ti] OR independent[ti]) AND (tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR tissue[ti] OR histology[ti])
9	#1 OR #2 OR #6 OR #7 OR #8
10	(#9) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
11	(#10) AND ("2019/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur zu RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, abgeschlossen am 17.04.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Iterative Handsuche nach grauer Literatur zu Ovarialkarzinom, Pankreaskarzinom, Kolorektalkarzinom, Mammakarzinom, Speicheldrüsenkarzinom, Neuroendokrine Tumore sowie Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor, abgeschlossen am 23.04.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Alberta Health Service (AHS)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

Referenzen

1. **Li AY, McCusker MG, Russo A, Scilla KA, Gittens A, Arensmeyer K, et al.** RET fusions in solid tumors. *Cancer Treat Rev* 2019;81:101911.
2. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Breast cancer, Version 2.2024 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 17.04.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
3. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Colon cancer, Version 1.2024 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 17.04.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
4. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Neuroendocrine and adrenal tumors, Version 1.2023 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2023. [Zugriff: 17.04.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf.
5. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer, Version 1.2024 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 17.04.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.
6. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Pancreatic adenocarcinoma, Version 1.2024 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2023. [Zugriff: 17.04.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.
7. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Rectal cancer, Version 1.2024 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 17.04.2024]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.
8. **Parimi V, Tolba K, Danziger N, Kuang Z, Sun D, Lin DI, et al.** Genomic landscape of 891 RET fusions detected across diverse solid tumor types. *NPJ Precis Oncol* 2023;7(1):10.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO