



Zusammenfassende Dokumentation

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

Vom 2. September 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	11
4.	Verfahrensablauf.....	11
5.	Beschluss	13
6.	Anhang	17
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	17
B.	Bewertungsverfahren	21
1.	Bewertungsgrundlagen	21
2.	Bewertungsentscheidung.....	21
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	21
2.2	Nutzenbewertung	21
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	22
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	23
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	27
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	28
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	28
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	29
5.1	Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH.....	29
5.2	Stellungnahme Roche Pharma AG	70

5.3	Stellungnahme DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Nuklearmedizin), AIO, GPOH	76
5.4	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	92
D.	Anlagen	97
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	97
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	110

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Selpercatinib ist der 15. März 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 12. März 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juni 2021 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 Selpercatinib 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 vorgetragene 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 und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen.

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen.

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/ oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.09.2021):

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC); mit RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET) Mutation; bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach vorangegangener Therapie mit Cabozantinib und/ oder Vandetanib

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Cabozantinib,
- Vandetanib und
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Laut Zulassungsstatus stehen für das fortgeschrittene medulläre Schilddrüsenkarzinom die beiden Proteinkinaseinhibitoren Cabozantinib und Vandetanib zur Verfügung.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist nicht angezeigt.
- zu 3. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Cabozantinib: Beschluss vom 22.01.2015
- Vandetanib: Beschluss vom 05.09.2013 und 06.07.2017
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zum derzeitigen Stand liegen keine spezifischen Therapieempfehlungen in Abhängigkeit des Vorliegens einer RET-Mutation vor. Aus der vorliegenden Evidenz ergeben sich ferner keine Hinweise darauf, dass Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom und einer RET-Mutation anders behandelt werden würden, als mit den gegenwärtigen Standardtherapien.

Es wurden keine nationalen Leitlinien zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem MTC identifiziert. Die betrachteten systematischen Reviews und internationalen Leitlinien empfehlen als systemische Therapie von Erkrankten mit MTC bei einer symptomatischen bzw. progressiven Erkrankung überwiegend eine Therapie mit den Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) Cabozantinib oder Vandetanib.

In den Stellungnahmen zur vorliegenden Nutzenbewertung wurde von klinischen Experten ausgeführt, dass in der Versorgungsrealität nach der Behandlung mit einem der beiden TKI Cabozantinib oder Vandetanib in der darauffolgenden Linie bei Vorliegen entsprechender Voraussetzungen ein Wechsel zu dem anderen Wirkstoff durchgeführt wird.

Von dem Anwendungsgebiet sind auch Patientinnen und Patienten umfasst, bei denen zwar eine systemische Therapie angezeigt ist, die jedoch z.B. aufgrund ihrer Erkrankungscharakteristika nicht für eine Therapie mit Cabozantinib oder Vandetanib

bzw. für einen Wechsel zu dem anderen Wirkstoff in Frage kommen. Ferner sind Erkrankte umfasst, für die nach vorheriger Therapie regelhaft keine antineoplastischen Therapieoptionen mehr zur Verfügung stehen. Für diese Patientinnen und Patienten gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Deswegen wurde für diese Patientinnen und Patienten Best-Supportive-Care im Rahmen der patientenindividuellen Therapie als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC); mit RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET) Mutation; bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach vorangegangener Therapie mit Cabozantinib und/ oder Vandetanib

Best-Supportive-Care

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten dargelegt, dass die Patientinnen und Patienten in der Versorgung bei Vorliegen entsprechender Voraussetzungen mit beiden TKI Cabozantinib und Vandetanib im Wechsel behandelt werden. Bei Unverträglichkeit oder Progress der Erkrankung erhalten die Erkrankten in Abhängigkeit ihres Allgemeinzustandes und den Nebenwirkungen nach der Behandlung mit einem TKI, den jeweils anderen TKI in der darauffolgenden Linie.

In Anbetracht der Stellungnahmen der klinischen Experten wird es vom G-BA für die vorliegende Bewertung nunmehr als sachgerecht erachtet, diese Therapieoption im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Cabozantinib, Vandetanib und Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes zu berücksichtigen.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selpercatinib wie folgt bewertet:

Für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC); mit RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET) Mutation; bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach vorangegangener Therapie mit Cabozantinib und/ oder Vandetanib, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Selpercatinib legt der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, nicht kontrollierte, prospektive Basket-Studie LIBRETTO-001 vor.

Die Studie wurde in 84 Studienzentren in 16 Ländern in Europa, Nordamerika und Asien-Pazifik durchgeführt.

In der Studie wurde in der ersten Phase eine Dosisescalation mit Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren unabhängig vom RET-Status und der Vorbehandlung, die einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit

gegenüber vorhergehenden Standardtherapien hatten, untersucht. In der Phase 2 wurden Personen ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit einer RET-Alteration in unterschiedlichen Kohorten eingeschlossen. In die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Kohorte 3 wurden Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom mit RET-Mutation und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie aufgenommen.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht die Teilpopulation Erwachsener mit RET-mutierten, fortgeschrittenem MTC, die zuvor eine Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib erhalten haben, für Vergleiche heran.

Die Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die doppelblinde, internationale, multizentrische Studie EXAM zum Vergleich von Cabozantinib mit Placebo und die doppelblinde, internationale, multizentrische Studie Wells 2012 zum Vergleich von Vandetanib mit Placebo.

Vergleiche mit der Studie Wells 2012 sind aufgrund fehlender Daten zur geeigneten Teilpopulation nicht möglich.

Der pharmazeutische Unternehmer legt einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich vor. Die vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus der Studie EXAM sind für Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet, da in der Studie nicht alle Einschlusskriterien der Fragestellung erfüllt sind. Des Weiteren kann die sich aus dem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ergebende Verzerrung hinsichtlich Größe und Richtung auch durch die vorgelegten Sensitivitätsanalysen nicht beurteilt werden. Ferner sind die beobachteten Effekte nicht so groß, als dass sie nicht allein durch Verzerrung erklärbar wären.

Daher liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Selpercatinib kann im vorliegenden Anwendungsgebiet im Einzelfall eine relevante Therapieoption darstellen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Retsevmo mit dem Wirkstoff Selpercatinib.

Retsevmo wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Selpercatinib wird als Monotherapie eingesetzt bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Cabozantinib, Vandetanib und Best-Supportive-Care; unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes vom G-BA bestimmt.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Selpercatinib legt der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, nicht kontrollierte, prospektive Basket-Studie LIBRETTO-001 vor.

Die Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich vor. Die Vergleiche einzelner Arme aus der Studie EXAM sind für Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet, da in der Studie nicht alle Einschlusskriterien der Fragestellung erfüllt sind. Des Weiteren kann die sich aus dem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ergebende Verzerrung hinsichtlich Größe und Richtung auch durch die vorgelegten Sensitivitätsanalysen nicht beurteilt werden. Ferner sind die beobachteten Effekte nicht so groß, als dass sie nicht allein durch Verzerrung erklärbar wären.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten Daten vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Selpercatinib kann im vorliegenden Anwendungsgebiet im Einzelfall eine relevante Therapieoption darstellen.

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

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

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen. Die Angaben zur Anzahl der Erkrankten sind unterschätzt. Dies ist vor allem auf die zu niedrig angesetzten Anteilswerte für die Patientengruppe, die für eine systemische Erstlinientherapie geeignet sind, zurückzuführen.

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: 29. Juli 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/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 Schilddrüsenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte aus anderen 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

Das Vorhandensein einer RET-Gen Fusion (NSCLC und nicht-medulläres Schilddrüsenkarzinom) oder Mutation (MTC) sollte vor Beginn der Behandlung mit Retsevmo durch einen validierten Test bestätigt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2021).

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/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht für 12-Jährige 47,1 kg und für Erwachsene 77,0 kg, durchschnittliche Körpergröße für 12-Jährige 1,56 m und für Erwachsene: 1,72 m).² Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,44 m² für 12-Jährige und von 1,90 m² für Erwachsene (Berechnung nach Du Bois 1916)

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.

Cabozantinib ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nur für Erwachsene zugelassen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/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			
Cabozantinib	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
Vandetanib	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib	120 mg – 160 mg	240 mg – 320 mg	6 x 40 mg – 4 x 80 mg	365	2 190 x 40 mg – 1 460 x 80 mg
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Cabozantinib (≥ 18 Jahre)	140 mg	140 mg	1 x 80 mg + 3 x 20 mg	365	365 x 80 mg + 1 095 x 20 mg
Vandetanib	100 mg – 300 mg	100 mg – 300 mg			

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib 40 mg	60 HKP	3 719,15 €	1,77 €	209,13 €	3 508,25 €
Selpercatinib 80 mg	60 HKP	7 380,94 €	1,77 €	418,25 €	6 960,92 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Cabozantinib 20/80 mg (für 28-Tage)	112 HKP	5 695,60 €	1,77 €	322,00 €	5 371,83 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Vandetanib 100 mg	30 FTA	2 408,04 €	1,77 €	134,25 €	2 272,02 €
Vandetanib 300 mg	30 FTA	4 758,69 €	1,77 €	268,49 €	4 488,43 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Tabax: 15. August 2021

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, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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 10. März 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Februar 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 12. März 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Selpercatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. März 2021 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 11. Juni 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juni 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Juli 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 26. Juli 2021 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 24. August 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. September 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	14. Juli 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. August 2021 18. August 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. August 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. September 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert, nach Cabozantinib und/oder Vandetanib Vortherapie, ≥ 12 Jahre)

Vom 2. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 3. Juni 2021 (BAnz AT 17.09.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Selpercatinib gemäß dem Beschluss vom 2. September 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Selpercatinib

Beschluss vom: 2. September 2021
In Kraft getreten am: 2. September 2021
BAnz AT 06.10.2021 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Februar 2021):

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen.

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen.

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/ oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. September 2021):

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC); mit RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET) Mutation, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach vorangegangener Therapie mit Cabozantinib und/ oder Vandetanib

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Cabozantinib,
- Vandetanib und
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse:¹

Es liegen keine geeigneten 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
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

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

ca. 5 - 80 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: 29. Juli 2021):

https://www.ema.europa.eu/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 Schilddrüsenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte aus anderen Fachgruppen erfolgen.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-28) 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

Das Vorhandensein einer RET-Gen Fusion (NSCLC und nicht-medulläres Schilddrüsenkarzinom) oder Mutation (MTC) sollte vor Beginn der Behandlung mit Retsevmo durch einen validierten Test bestätigt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Selpercatinib	128 051,13 € - 169 382,39 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Cabozantinib ²	70 025,64 €
Vandetanib	27 642,91 € - 54 609,23 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. September 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 2. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

² Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre.

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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
(Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert, nach Cabozantinib
und/oder Vandetanib Vortherapie, ≥ 12 Jahre)

Vom 2. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 3. Juni 2021 (BAnz AT 17.09.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Selpercatinib gemäß dem Beschluss vom 2. September 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Selpercatinib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Februar 2021):

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen.

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusionspositivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen.

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusionspositivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. September 2021):

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC); mit RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection – RET) Mutation, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach vorangegangener Therapie mit Cabozantinib und/oder Vandetanib

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Cabozantinib,
- Vandetanib und
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes



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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse:¹

Es liegen keine geeigneten 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

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

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

ca. 5 bis 80 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: 29. Juli 2021):

https://www.ema.europa.eu/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 Schilddrüsenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte aus anderen 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

Das Vorhandensein einer RET-Gen Fusion (NSCLC und nicht-medulläres Schilddrüsenkarzinom) oder Mutation (MTC) sollte vor Beginn der Behandlung mit Retsevmo durch einen validierten Test bestätigt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Selpercatinib	128 051,13 € – 169 382,39 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Cabozantinib ²	70 025,64 €
Vandetanib	27 642,91 € – 54 609,23 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-28), sofern nicht anders indiziert.

² Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre.



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. September 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 2. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. März 2021 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. Juni 2021 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 Ärztesellschaften 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 (medulläres Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert, nach Caboza



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selpercatinib (medulläres Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert, nach Cabozantinib und/oder Vandetanib Vortherapie, ≥ 12 Jahre)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.03.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.06.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.07.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-03-15-D-656)

Modul 1

(pdf 382.19 kB)

Modul 2

(pdf 79.22 kB)

Modul 3

(pdf 720.89 kB)

Modul 4

(pdf 7.27 MB)

Modul 4 – Anhang 4-L1

(pdf 4.53 MB)

<https://www.q-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/665/>

15.06.2021 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 3.06 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Selpercatinib (Retsevmo®)

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC); mit RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET) Mutation; bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach vorangegangener Therapie mit Cabozantinib und/ oder Vandetanib

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selpercatinib als Monotherapie:

Best-Supportive-Care

Stand der Information: Februar 2021

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 Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.06.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 462.88 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.07.2021
 - Mündliche Anhörung: 26.07.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 19.07.2021 **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:

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

(doc 57,50 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 Ärztgesellschaften 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 **06.07.2021** 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 - 2021-03-15-D-656*). 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 beigefügt 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 wird am 26.07.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.07.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang September 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selpercatinib (medulläres Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert, nach Cabozantinib)

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.03.2021 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 15.03.2021 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26. Juli 2021 um 14:45 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	06.07.2021
Roche Pharma AG	02.07.2021
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.07.2021
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. und Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin und Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie	06.07.2021

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						
Kretschmer, Fr. Prof. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Stoffregen, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Langer, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Rämsch, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Roche Pharma AG						
Janke, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Holzer, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hanusch, Hr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Fachgesellschaften						
Wörmann, Hr. Prof. Dr. (DGHO)	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Fassnacht, Hr. Prof. Dr. (DGE)	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Kroiß, Hr. Prof. Dr. Dr. (AIO)	nein	ja	ja	ja	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	06.07.2021
Stellungnahme zu	Selpercatinib/Retsevmo® <i>Fortgeschrittenes medulläres Schilddrüsenkarzinom mit RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib</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)
<p>Allgemeine Anmerkungen:</p> <p>Als pharmazeutischer Unternehmer (pU) und Hersteller des Wirkstoffes Selpercatinib (Retsevmo®) nimmt die Lilly Deutschland GmbH nachfolgend Stellung zu der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), dem Bericht Nummer 1132 (Auftrag: A21-28; Version: 1.0; Stand: 11.06.2021) zu dem am 12.03.2021 eingereichten Nutzendossier.</p> <p>Regulatorischer Hintergrund</p> <p>Selpercatinib erhielt am 11.02.2021 durch die Europäische Kommission auf Grundlage der Studie LIBRETTO-001 eine bedingte Zulassung als Monotherapie</p> <ul style="list-style-type: none">• zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen,• zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen und• zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen (1).</p> <p>Zielpopulation und therapeutischer Bedarf</p> <p>Mit einem Anteil von 3-5% an allen Schilddrüsenkarzinomen ist das MTC eine sehr seltene Erkrankung. Die Mehrzahl der Patienten mit einem MTC weist eine RET-Mutation auf (56-75% über die Gesamtheit der sporadischen und hereditären Formen). Beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC mit RET-Mutation handelt es sich des Weiteren um eine Erkrankung mit einer ungünstigen Prognose: Patienten mit Fernmetastasen weisen nach Diagnosestellung eine 5-Jahres-Überlebensrate von 25% auf.</p> <p>Die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC beschränken sich auf eine systemische palliative Therapie mit Cabozantinib bzw. Vandetanib. Für Patienten, die ein Therapieversagen auf Vandetanib und Cabozantinib aufweisen, eine Kontraindikation haben oder eine Unverträglichkeit gegenüber diesen Wirkstoffen entwickeln, gab es bislang außer der bestmöglichen supportiven Therapie (Best Supportive Care, BSC) keine weiteren Therapieoptionen.</p> <p>Mit der Einführung von Selpercatinib steht für vorbehandelte Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC mit RET-Mutation - für die der therapeutische Bedarf mangels spezifischer Arzneimittel bislang sehr hoch war - nun eine neue wirksame und verträgliche Therapieoption zur Verfügung. Bei Selpercatinib handelt es sich um einen zielgerichteten onkologischen Wirkstoff, der hoch-selektiv die durch Veränderungen im</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>RET-Gen konstitutiv aktivierte RET-Rezeptor-Tyrosinkinase inhibiert und das Fortschreiten der Erkrankung verzögert. In Abgrenzung zu den Multikinase-Inhibitoren (MKI) wurde Selpercatinib spezifisch für Tumoren mit solchen RET-Alterationen¹ entwickelt.</p> <p>Selpercatinib ist der erste Inhibitor der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase mit einer Zulassung in der Europäischen Union und stellt eine neue, wichtige Ergänzung im Portfolio der onkologischen Präzisionsmedizin für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.</p> <p>Zusatznutzen von Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet</p> <p>Die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte zum einen auf Basis der Zulassungsstudie LIBRETTO-001, einer laufenden, internationalen, multizentrischen, nicht-kontrollierten Phase-1/2-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren, welche Alterationen im RET-Gen aufweisen. Zum anderen wurden zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib für das vorliegende Anwendungsgebiet (nicht-adjustierte) indirekte Vergleiche herangezogen.</p> <p>Bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet beansprucht.</p> <p>Das Dossier zeigt in seinem Hauptteil (Modul 4B) die Daten der Studie LIBRETTO-001 zum Datenschnitt vom 16.12.2019, auf denen die</p>	

¹ Der Begriff „Alteration“ wird in diesem Dossier als Synonym zu (genetischer) Veränderung/Aberration verwendet.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zulassung von Selpercatinib in der Europäischen Union beruht. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens in Japan wurden von der zuständigen Behörde Daten zu einem weiteren Datenschnitt angefordert (30.03.2020). Die Ergebnisse der Analysen für diesen Datenschnitt standen erst gegen Ende der Dossier-Erstellung zur Verfügung und wurden deshalb in den Anhang des Dossiers (Anhang 4-L1 zu Modul 4B) aufgenommen. In der vorliegenden Stellungnahme wird auf die Daten des Datenschnitts vom 30.03.2020 referenziert.</p> <p>In der Studie LIBRETTO-001 wurde zum Datenschnitt vom 30. 03.2020 unter Selpercatinib eine hohe Rate des 1-Jahres-Überlebens von 86,9% beobachtet (Rate des 2-Jahres-Überlebens: 76,7%). Auch die Raten des progressionsfreien Überlebens (PFS) sind klinisch relevant: Die 1-Jahresrate des progressionsfreien Überlebens betrug 76,9% und die 2-Jahresrate 61,4%. Der (nicht-adjustierte) indirekte Vergleich deutet darauf hin, dass Selpercatinib sowohl beim Gesamtüberleben als auch dem progressionsfreien Überleben den zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) BSC und Cabozantinib überlegen ist. Die hohe Wirksamkeit spiegelt sich auch in einer hohen Rate von Patienten mit objektivem Tumoransprechen (objektive Ansprechraten, ORR) wider (69,2%). Das Ansprechen auf die Behandlung mit Selpercatinib erfolgte bei den Respondern relativ schnell, die Zeit bis zum Ansprechen betrug im Median 3,5 Monate. Die Gegenüberstellung der Ansprechraten deutet darauf hin, dass Selpercatinib in Bezug auf die Ansprechraten den ZVT BSC, Cabozantinib und Vandetanib überlegen ist.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde zusätzlich ein intraindividueller Vergleich des besten Gesamtansprechens unter Selpercatinib bzw. unter letzten vorherigen systemischen Therapie durchgeführt. Die Analyse wurde basierend auf Patienten, die zuvor eine oder mehrere Therapielinien mit Cabozantinib und/oder Vandetanib durchlaufen hatten, durchgeführt. Die Analyse ergab, dass knapp 75% der Patienten ein höheres bestes Gesamtansprechen unter Selpercatinib aufwiesen als unter der unmittelbar vorherigen Therapie.</p> <p>Zusätzlich zu den hohen Raten des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens und des Tumoransprechens zeigte ein großer Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem MTC nach Vorbehandlung mit MKI in der Studie LIBRETTO-001 eine klinisch relevante und andauernde Verringerung der Symptomlast, insbesondere der Diarrhö (58,3% der Patienten), der Schmerzen (60,7% der Patienten) und der Fatigue (78,6% der Patienten). Die anhaltende Verbesserung der Diarrhö wurde im Median nach 3,6 Monaten erreicht. Außerdem war zu beobachten, dass die Mehrheit der Patienten zu den einzelnen Visiten für jede der untersuchten Symptomskalen eine klinisch relevante Verbesserung des Symptoms aufwiesen oder gegenüber Baseline stabil blieben.</p> <p>Auch Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einschließlich der physischen Funktion, des globalen Gesundheitsstatus, der Rollenfunktion und der sozialen Funktion waren bei jeweils circa einem Viertel der Patienten stabil verbessert. Darüber hinaus zeigte ein signifikanter Anteil der Patienten eine anhaltende Verbesserung der</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sozialen Funktion (61,9%), des globalen Gesundheitsstatus (64,3%) und der Rollenfunktion (59,5%).</p> <p>Selpercatinib weist ein akzeptables Sicherheitsprofil auf, die auftretenden unerwünschten Ereignisse sind im Allgemeinen gut und schnell beherrschbar. Mit einer Dosisreduktion oder vorübergehenden Unterbrechung der Medikamenteneinnahme konnten die Patienten in der Regel mit der Behandlung fortfahren. Unter Selpercatinib wurde insgesamt eine geringe Behandlungsabbruchrate (6,5%) beobachtet. Die Gegenüberstellung der Ereignisraten für unerwünschte Ereignisse deutet an, dass Selpercatinib mit einer niedrigeren Rate an Behandlungsabbrüchen, Cabozantinib bzw. Vandetanib überlegen ist. Zudem sind die unter Selpercatinib beobachteten Raten an Behandlungsabbrüchen im nicht-adjustierten indirekten Vergleich mit denen unter BSC vergleichbar.</p> <p>Die Zulassungsstudie LIBRETTO-001 und die indirekten Vergleiche stellen derzeit die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet (Behandlung einer seltenen Erkrankung) dar.</p> <p>Vor dem Hintergrund der Seltenheit und Schwere des MTC und des Mangels an Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet wird bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz einschließlich des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs für Selpercatinib ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht: Obwohl es sich um teils stark vorbehandelte Patienten handelt, ist unter</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Selpercatinib eine hohe Ansprechrate verbunden mit einer klinisch relevanten Verbesserung der tumorbedingten Symptomatik und Lebensqualität zu beobachten, wobei Selpercatinib sowohl den MKI-basierten Therapien als auch Best Supportive Care überlegen scheint. Die niedrige Rate an Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen unterstreicht darüber hinaus die Verträglichkeit von Selpercatinib.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Gliederung der Stellungnahme</i></p> <p>Im Einzelnen wird in diesem Dokument zu folgenden Aspekten Stellung genommen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Eignung der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Nutzenbewertung von Selpercatinib herangezogenen zweckmäßigen Vergleichstherapien2. Eignung der Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 für die Nutzenbewertung von Selpercatinib3. Eignung der (nicht-adjustierten) indirekten Vergleiche für die Nutzenbewertung von Selpercatinib4. Eignung der Herleitung der Patientenzahlen5. Patientenrelevanz der Endpunkte Tumoransprechen und progressionsfreies Überleben6. Dosierung nach Körpergewicht in der Studie LIBRETTO-0017. Definition der Analysepopulationen in der Studie LIBRETTO-0018. Kommentare zu Kosten <p>Ein Abkürzungsverzeichnis und eine Referenzliste befinden sich im Anhang dieses Dokuments.</p>	

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3, 8	<p>1. Eignung der der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Nutzenbewertung von Selpercatinib herangezogenen zweckmäßigen Vergleichstherapien</p> <p><i>„Der pU weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, indem er neben BSC noch Vandetanib und Cabozantinib als Vergleichstherapie berücksichtigt. Den vom pU vorgelegten Argumenten zur Begründung seiner Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie lässt sich nicht entnehmen, dass Cabozantinib und Vandetanib Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein müssten“.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA benennt im betrachteten Anwendungsgebiet BSC als ZVT. Aus Sicht von Lilly Deutschland kommen die beiden einzigen für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassenen systemischen Therapieoptionen, die MKI Cabozantinib und Vandetanib, ebenfalls als ZVT in Frage:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung lag auf nationaler Ebene keine einheitliche Versorgungsleitlinie der Entwicklungsstufe S3 für Schilddrüsenkarzinome vor. Eine deutsche Leitlinie zum 	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC); mit RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET) Mutation; bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach vorangegangener Therapie mit Cabozantinib und/ oder Vandetanib</u></p> <p>Best-Supportive-Care</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten dargelegt, dass die Patientinnen und Patienten in der Versorgung bei Vorliegen entsprechender Voraussetzungen mit beiden TKI Cabozantinib und Vandetanib im Wechsel behandelt werden. Bei Unverträglichkeit oder Progress der Erkrankung erhalten die Erkrankten in Abhängigkeit ihres Allgemeinzustandes und den Nebenwirkungen nach der Behandlung mit einem TKI, den jeweils anderen TKI in der darauffolgenden Linie.</p> <p>In Anbetracht der Stellungnahmen der klinischen Experten wird es vom G-BA für die vorliegende Bewertung nunmehr als sachgerecht erachtet, diese Therapieoption im Rahmen einer</p>

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)
	<p>Schilddrüsenkarzinom existiert zum Zeitpunkt der Stellungnahme nicht (angemeldetes Leitlinienvorhaben, geplante Fertigstellung der Leitlinie zum 31.12.2021) (2). Aus diesem Grund wurden andere Quellen, die die aktuelle Evidenz zur Behandlung des MTC beschreiben, herangezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Einsatz nach vorheriger Behandlung mit einem der beiden MKI ist von der Fachinformation nicht explizit ausgeschlossen. • Neuere Publikationen zeigen, dass die beiden MKI nach der Vorbehandlung mit dem jeweils anderen MKI und nach Tumorprogress Wirksamkeit zeigen und in der klinischen Praxis entsprechend sequentiell eingesetzt werden können (3). • Zudem zeigen aktuelle Versorgungsdaten, dass Patienten auch in der Zweitlinie mit dem jeweils anderen MKI behandelt werden: <ul style="list-style-type: none"> ◦ In einer Registerstudie der deutschen Studiengruppe für Seltene Tumore der Schilddrüse wurden Daten von Patienten, die zwischen 1990 und 2018 mit MTC diagnostiziert und mit Cabozantinib und/oder Vandetanib behandelt wurden, analysiert (4). Von 48 untersuchten Patienten wurden in der Erstlinie 5 mit Cabozantinib und 35 	<p>patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Cabozantinib, Vandetanib und Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes zu berücksichtigen.</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.</p>

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)
	<p>mit Vandetanib behandelt. Von diesen 40 Patienten erhielten 17 Patienten (4 Patienten mit Cabozantinib in der Erstlinientherapie, 13 Patienten mit Vandetanib in der Erstlinientherapie) eine Zweitlinientherapie mit Vandetanib bzw. Cabozantinib.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ In einer Arztbefragung von Kantar wurden von 87 Ärzten aus Westeuropa (18 aus Deutschland, 18 aus Frankreich, 18 aus Italien, 18 aus Spanien, 15 aus dem Vereinigten Königreich) die Verordnungen systemischer Therapien in der Zweit- bzw. Drittlinie bei Patienten mit metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom erhoben. In der Zweitlinientherapie erhielten ca. 12% Cabozantinib und ca. 6% Vandetanib. In der Drittlinientherapie wurde Cabozantinib noch zu ca. 6% und Vandetanib zu ca. 7% verordnet (5). <p>Cabozantinib und Vandetanib spielen aus Sicht der Ärzte also auch in den Therapielinien nach der Erstlinie eine Rolle.</p>	
S. 6	<p>2. Eignung der Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 für die Nutzenbewertung von Selpercatinib</p> <p><i>„Die Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 allein sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der</i></p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Selpercatinib legt der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, nicht kontrollierte, prospektive Basket-Studie LIBRETTO-001 vor.</p> <p>Die Studie wurde in 84 Studienzentren in 16 Ländern in Europa, Nordamerika und Asien-Pazifik durchgeführt.</p>

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)
	<p><i>zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Für die Bewertung des Zusatznutzens sind vergleichende Daten notwendig.“</i></p> <p>Anmerkung: Die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib für alle Anwendungsgebiete erfolgt zum einen auf Basis der Zulassungsstudie LIBRETTO-001. Zum anderen werden zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib in den Anwendungsgebieten NSCLC mit RET-Mutation und MTC mit RET-Fusion nicht-adjustierte indirekte Vergleiche gegenüber der ZVT herangezogen.</p> <p>Das Proto-Onkogen RET tritt in definierten Tumorentitäten mit unterschiedlicher Inzidenz auf. Beim medullären Schilddrüsenkarzinom liegt die Inzidenz der RET-Mutation über die Gesamtheit der sporadischen und hereditären Formen im Bereich von 56-75% (Modul 3B). Zum Ende des letzten Jahrzehnts kamen selektive Inhibitoren der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase mit hoher Wirksamkeit in die klinische Entwicklung (6). Aufgrund der niedrigen Zahlen der von Alterationen im RET-Gen betroffenen Patienten und der erst seit wenigen Jahren laufenden klinischen Entwicklung der Inhibitoren der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase liegen insgesamt nur wenige klinische Daten vor. Auch in bereits abgeschlossenen Studien zu anderen Interventionen im vorliegenden Anwendungsgebiet sind</p>	<p>In der Studie wurde in der ersten Phase eine Dosisescalation mit Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren unabhängig vom RET-Status und der Vorbehandlung, die einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorhergehenden Standardtherapien hatten, untersucht. In der Phase 2 wurden Personen ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit einer RET-Alteration in unterschiedlichen Kohorten eingeschlossen. In die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Kohorte 3 wurden Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom mit RET-Mutation und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie aufgenommen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer zieht die Teilpopulation Erwachsener mit RET-mutierten, fortgeschrittenem MTC, die zuvor eine Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib erhalten haben, für Vergleiche heran.</p> <p>Die Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die doppelblinde, internationale, multizentrische Studie EXAM zum</p>

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)
	<p>nur wenige Patienten mit RET-Mutation eingeschlossen, und die Auswertung der Daten dieser wenigen Patienten muss retrospektiv erfolgen.</p> <p>Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um die erste große klinische Studie in mehr als 700 Patienten mit soliden Tumoren mit RET-Alterationen. Die Studie LIBRETTO-001 ist eine qualitativ hochwertige Studie und wurde adäquat geplant, durchgeführt und ausgewertet. Alle berücksichtigten Endpunkte sind im betrachteten Anwendungsgebiet etabliert und patientenrelevant; sie wurden valide erhoben und angemessen operationalisiert. Die Studie LIBRETTO-001 ist daher geeignet, die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib nachzuweisen, und basierend auf den Studienergebnissen wurde die Zulassung für Selpercatinib in der Europäischen Union erteilt. Somit steht nun eine Therapieoption für Patienten mit NSCLC bzw. Schilddrüsenkarzinomen, die eine der seltenen RET-Alterationen tragen, zur Verfügung.</p> <p>Um trotz des fehlenden Vergleichsarms in der Studie LIBRETTO-001 einen Vergleich mit den ZVT zu ermöglichen, wurde eine systematische Literaturrecherche im Hinblick auf Studien mit der ZVT durchgeführt. Die Daten der so identifizierten Studien wurden</p>	<p>Vergleich von Cabozantinib mit Placebo und die doppelblinde, internationale, multizentrische Studie Wells 2012 zum Vergleich von Vandetanib mit Placebo.</p>

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)
	<p>herangezogen, um Selpercatinib über einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich mit den ZVT zu vergleichen.</p> <p>Für Selpercatinib laufen derzeit zwei Phase-3-Studien in den Anwendungsgebieten NSCLC mit RET-Fusion und MTC mit RET-Mutation. Erste Ergebnisse aus diesen Studien werden aber voraussichtlich erst im Jahr 2023 bzw. 2025 vorliegen.</p> <p>Daher sind die Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 gemeinsam mit den (nicht-adjustierten) indirekten Vergleichen (nächster Gliederungspunkt) die derzeit beste verfügbare Evidenz, die für die Nutzenbewertung von Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet (Behandlung einer seltenen Erkrankung) zur Verfügung steht.</p>	
S. 6 ff., 15 ff., 20	<p>3. Eignung der (nicht-adjustierten) indirekten Vergleiche</p> <p><i>„Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Neben den Ergebnissen der Studie LIBRETTO-001 werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht-adjustierte indirekte Vergleiche herangezogen. Da mit Selpercatinib die erste</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich vor. Die vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus der Studie EXAM sind für Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet, da in der Studie nicht alle Einschlusskriterien der Fragestellung erfüllt sind. Des Weiteren kann die sich aus dem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ergebende Verzerrung hinsichtlich Größe und Richtung auch durch die vorgelegten Sensitivitätsanalysen nicht beurteilt werden. Ferner</p>

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)
	<p>zielgerichtete Therapieoption für solide Tumore mit einer RET-Alteration zur Verfügung steht, wurde diese Treibermutation in klinischen Studien bisher kaum berücksichtigt.</p> <p>Über eine systematische Literaturrecherche konnten auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapien lediglich vereinzelt, zum Teil retrospektive, Studien, identifiziert werden, die Patienten mit RET-positiven Tumoren untersuchten.</p> <p>Im Hinblick auf die Schwere der vorliegenden Erkrankung und auf den hohen therapeutischen Bedarf sowie unter Berücksichtigung der Besonderheiten des Wirkstoffs und des Anwendungsgebiets stellen die im vorliegenden Nutzendossier dargelegten nicht-adjustierten indirekten Vergleiche die beste verfügbare und für die Herleitung des Zusatznutzens hinreichende Evidenz dar. Auch wenn die vom IQWiG beschriebenen dramatischen Effekte nicht erreicht werden, sind die Effekte aus Sicht des pU doch ausreichend groß, um einen Anhaltspunkt für die Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber der ZVT zu liefern.</p> <p>Der (nicht-adjustierte) indirekte Vergleich für das Anwendungsgebiet MTC für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt die Überlegenheit einer Behandlung mit Selpercatinib gegenüber einer Behandlung mit BSC. Die Daten deuten zudem auf eine</p>	<p>sind die beobachteten Effekte nicht so groß, als dass sie nicht allein durch Verzerrung erklärbar wären.</p>

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)
	<p>tendenzielle Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber einer Behandlung mit Cabozantinib hin. Deutliche Effekte zeigen sich auch beim Endpunkt progressionsfreies Überleben. Die Gegenüberstellung der objektiven Ansprechraten und Ereignisraten für unerwünschte Ereignisse deutet ebenfalls eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber den ZVT an. Da für unerwünschte Ereignisse keine zeitadjustierten Analysen für die ZVT vorlagen, war lediglich ein naiver Vergleich möglich. Daten für einen (nicht-adjustierten) indirekten Vergleich von Selpercatinib mit Vandetanib standen für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben nicht zur Verfügung.</p> <p>Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche bergen per se ein erhöhtes Verzerrungspotenzial. Zusätzlich können Unterschiede zwischen den Studien (z. B. bezüglich Vorbehandlung oder RET-Mutationsstatus) die Aussagekraft solcher Vergleiche reduzieren. Daher wurden alle verfügbaren Daten der identifizierten Studien genutzt, um Unterschiede zwischen den Studien, soweit möglich, über Sensitivitätsanalysen zu adressieren.</p> <p>Ergänzend werden die im Modul 4B unterstützend dargestellten Daten aus dem deutschen Register und der Biobank <i>Seltene maligne Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen</i> für eine weitere</p>	

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)
	<p>Sensitivitätsanalyse in Form eines (nicht-adjustierten) indirekten Vergleichs herangezogen und mit dieser Stellungnahme zur Verfügung gestellt. Das Register rekrutiert seit dem Jahr 2013. Zum Datenschnitt vom 30. Oktober 2020 wurde eine Analyse für die Teilpopulation der Patienten mit MTC durchgeführt, die in der Erst- und Zweitlinientherapie mit MKI behandelt wurden. Für diese Teilpopulation werden die Ergebnisse der Patienten mit vorliegender RET-Mutation und Zweitlinientherapie mit Cabozantinib oder Vandetanib separat berichtet und können den Daten der Subpopulation B der Studie LIBRETTO-001 gegenübergestellt werden (Anhang 1). Zwar handelt es sich um retrospektive Daten weniger Patienten, allerdings entsprechen sie den Einschlusskriterien der Fragestellung und bieten so die Möglichkeit, die mögliche Verzerrung durch die Vorbehandlung und den RET-Mutationsstatus über den in Modul 4B vorgelegten (nicht-adjustierten) indirekten Vergleich zu adressieren.</p> <p>Die Ergebnisse in Tabelle 1 unterstreichen die Aussagen aus den in Modul 4 B dargestellten (nicht-adjustierten) indirekten Vergleichen und deuten ebenfalls darauf hin, dass Selpercatinib sowohl bezüglich des Gesamtüberlebens als auch bezüglich des progressionsfreien Überlebens den MKI überlegen ist.</p>	

Tabelle 1: Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse der indirekten Vergleiche

Zielgröße Endpunkt	Selpercatinib vs. ZVT	
Endpunkte zur Wirksamkeit		
Mortalität		
Gesamtüberleben	vs. MKI^a:	HR [95%-KI] = 0,38 [0,19; 0,75]; p = 0,004
1-Jahres- Überlebensrate	vs. MKI^a:	86,9% vs. 72,7% RR [95%-KI] = 1,23 [0,95; 1,60]; p = 0,04
2-Jahres- Überlebensrate	vs. MKI^a:	76,7% vs. 45,0% RR [95%-KI] = 1,70 [1,06; 2,70]; p = 0,004
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben		
Progressionsfreies Überleben	vs. MKI^a:	HR [95%-KI] = 0,21 [0,12; 0,37]; p < 0,001
1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	vs. MKI^a:	76,9% vs. 31,8% RR [95%-KI] = 2,42 [1,30; 4,49]; p < 0,001
2-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	vs. MKI^a:	61,4% vs. 18,2% RR [95%-KI] = 3,37 [1,38; 8,3]; p < 0,001
Tumoransprechen		
Objektive Ansprechrate	Selpercatinib: MKI^a:	69,2% 27%
Endpunkte zur Sicherheit		

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)												
	<table border="1"> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 533 1167 576"><i>Unerwünschte Ereignisse (Inzidenzen)</i></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 576 1167 624"><i>Gesamtraten</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 624 562 762">Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse</td> <td data-bbox="562 624 770 762">Selpercatinib: MKT^a:</td> <td data-bbox="770 624 1167 762">6,5% 45%</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 762 1167 938"> HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie. a: Cabozantinib oder Vandetanib Alle Daten aus der Studie LIBRETTO-001 zum Datenschnitt vom 30. März 2020. </td> </tr> </table>	<i>Unerwünschte Ereignisse (Inzidenzen)</i>			<i>Gesamtraten</i>			Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Selpercatinib: MKT^a:	6,5% 45%	HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie. a: Cabozantinib oder Vandetanib Alle Daten aus der Studie LIBRETTO-001 zum Datenschnitt vom 30. März 2020.			
<i>Unerwünschte Ereignisse (Inzidenzen)</i>														
<i>Gesamtraten</i>														
Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Selpercatinib: MKT^a:	6,5% 45%												
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie. a: Cabozantinib oder Vandetanib Alle Daten aus der Studie LIBRETTO-001 zum Datenschnitt vom 30. März 2020.														
S. 27-29	<p>4. Eignung der Herleitung der Patientenzahlen</p> <p>Aufgrund der Zulassung von Selpercatinib sind spezifische Daten zur Berechnung der Größe der Zielpopulation notwendig, an denen es in der Literatur mangelt. Der pU hat zu den einzelnen Berechnungsschritten jeweils über möglichst mehrere Angaben eine Annäherung an den jeweiligen Berechnungsschritt unternommen und über Spannen die vorhandenen Unsicherheiten dargestellt. Die Herleitung der Größe der Zielpopulation spiegelt daher die aktuell bestverfügbare Evidenz dar.</p>	<p>Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen. Die Angaben zur Anzahl der Erkrankten sind unterschätzt. Dies ist vor allem auf die zu niedrig angesetzten Anteilswerte für die Patientengruppe, die für eine systemische Erstlinientherapie geeignet sind, zurückzuführen.</p>												

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)
	<p>Zu konkreten Anmerkungen des IQWiG zu einzelnen Berechnungsschritten wird im Folgenden Stellung genommen.</p> <p><i>„Nach Einreichung des Dossiers sind aktuellere Zahlen [Anm.: zur Inzidenz] des ZfKD mit Datenstand vom 16.03.2021 verfügbar, in denen auch Angaben für das Jahr 2017 zu entnehmen sind. Anhand dieser aktuelleren Zahlen des ZfKD lässt sich eine niedrigere Inzidenz entnehmen.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die nach Einreichung des Dossiers aktualisierten Daten der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) zur Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms geben für das Jahr 2017 eine niedrigere Inzidenz (7.232 Patienten) an als vom pU im Dossier für das entsprechende Jahr prognostiziert (8.044 Patienten). Zudem aktualisiert das ZfKD die Inzidenzangaben für die Jahre 2010 bis 2016, die zur Berechnung der mittleren Steigerungsrate der Inzidenz im Dossier herangezogen wurden. Legt man die aktualisierten Angaben des ZfKD der Berechnung der projizierten Inzidenz für 2021 zugrunde, gelangt man zu einer Inzidenz von 7.690 (im Dossier 9.176). Legt man diese Angabe den weiteren Berechnungen</p>	

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)
	<p>zugrunde, führt dies zu einer Aktualisierung der GKV-Zielpopulation von 3-65 Patienten (im Dossier 4-77 Patienten) (7). Die aktualisierten Angaben des ZfKD zur Inzidenz haben demnach keinen signifikanten Einfluss auf die Patientenzahlen.</p> <p><i>Zu Schritt 2: „Der Anteilswert aus der Publikation von Kreissl et al. (2015), die sich auf Angaben eines Delphi-Panels stützt, ist unsicher, da aus der Publikation nicht hervorgeht, wie die Begriffe symptomatisch und aggressiv in dem Panel definiert worden sind. [...]Auf Basis der übrigen vom pU gelieferten Publikationen ist davon auszugehen, dass sich der Anteil der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem MTC im oberen Bereich der Spanne befindet.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>In Schritt 2 der Herleitung der Patientenzahlen wurde der Anteil der MTC-Patienten mit fortgeschrittenem MTC (Stadium III/IV) ermittelt. Hierzu wurden vier Publikation herangezogen. Bei der vom IQWiG aufgegriffenen Publikation handelt es sich um ein Delphi-Panel, nach dem der Anteil der MTC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium 32% beträgt (8). Die drei anderen Publikation, die auf einer deutschen Registerdatenauswertung, einer finnischen</p>	

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)
	<p>monozentrischen Studie und einer norwegischen retrospektiven populationsbezogenen Kohortenstudie basieren, geben entsprechende Anteilswerte von 53,1%, 50% und 45,5% an (9-11). Dies führte zu einer Spanne von 32% bis 53,1%. Gemäß der Einschätzung des IQWiG soll sich der Anteil der MTC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium eher an der Obergrenze der angegebenen Spanne orientieren. Eine Auswertung des Tumorregisters München zeigt jedoch, dass sich die auf dem Delphi-Panel basierende Angabe von 32% in einer plausiblen Größenordnung befindet. Gemäß der Auswertung des Tumorregisters München weisen 39,3% der im Zeitraum von 1998 bis 2019 353 untersuchten MTC-Patienten eine Tumorausbreitung auf, die den Stadien III oder IV entspricht (Tumorausbreitung: N+M0: 31,4%; M1: 7,9%) (12). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass sich der Anteil der MTC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium eher an der Untergrenze der angegebenen Spanne von 32% bis 53,1% bewegt.</p> <p>Zu Schritt 3: „Die Grundgesamtheit in der Studie von Geller et al. (2017) bezieht sich auf alle Patientinnen und Patienten mit MTC und einer systemischen Therapie. Von diesen wiesen 38,0 % ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium auf. Der vom pU angesetzte Anteilswert</p>	

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)
	<p><i>von 38,0 % für die Untergrenze lässt sich somit zum einen nicht auf die Grundgesamtheit des vorherigen Rechenschrittes übertragen und ermittelt zum anderen nicht die Patientengruppe, die für eine systemische Erstlinientherapie geeignet ist. Die Studie von Geller et al. (2017) kann demnach nicht für Rechenschritt 3 herangezogen werden.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die vom IQWiG diskutierte Studie von Geller et al. (2017) (13) wurde für die Ermittlung des Anteils der Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC und einer Eignung für eine systemische Erstlinientherapie herangezogen. Die Grundgesamt der Studie besteht <u>nicht</u> aus allen Patienten mit MTC und einer systemischen Therapie, sondern lediglich aus Patienten mit MTC (98 Patienten). Von diesen werden 38% (37 Patienten) als für eine Systemtherapie geeignet bezeichnet. Operationalisiert wird dies durch das Vorliegen von Metastasen direkt bei erstmaliger Vorstellung des Patienten im Studienzentrum oder durch die Entwicklung eines inoperablen Rezidivs oder einer Metastasierung im Beobachtungszeitraum. Lediglich 7 Patienten der 37 Patienten erhielten eine Systemtherapie. Daher ist die Publikation für die Ermittlung von Patienten mit MTC und Indikation für eine Systemtherapie geeignet. Die einzige Unsicherheit besteht darin, dass die Grundgesamtheit</p>	

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)
	<p>aus allen MTC-Patienten und nicht nur aus Patienten mit fortgeschrittenem MTC besteht. Hieraus kann eine Überschätzung folgen. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Angabe von 38% lediglich die Patienten mit einer Eignung für eine Systemtherapie umfasst und nicht den Anteil der Patienten, die tatsächlich systemisch behandelt wurden. Dies waren nur 7 Patienten. Daher kann davon ausgegangen werden, dass von dem Anteil von 38% lediglich eine geringe Unterschätzung ausgeht.</p> <p>Zu Schritt 3: <i>„In Modul 3 B beschreibt der pU für die herangezogene Quelle von Kantar Health, dass 47,7 % der Patientinnen und Patienten mit lokalem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC eine systemische Therapie erhalten haben. Es ist daher anzunehmen, dass in der Grundgesamtheit auch solche Patientinnen und Patienten enthalten sind, die sich in Stadium 1 oder 2 befinden. Die Übertragbarkeit auf den vorherigen Rechenschritt, der sich auf Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen oder metastasiertem Stadium bezieht, ist somit nicht gegeben. Der tatsächliche Anteil innerhalb der Patientengruppe mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung liegt vermutlich höher.“</i></p>	

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)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Untersuchung von Kantar (5) stellt die aktuellste, deutschlandspezifische Analyse zur systemischen Therapie bei Patienten mit MTC dar. Sie liefert gleichermaßen Anteile zu Patienten in verschiedenen Therapielinien als auch zu spezifisch angewandten Medikamenten innerhalb dieser Therapielinien. Dies stellt eine konsistente Berechnung der Patientenanteile in den verschiedenen Therapielinien sicher. Eine Limitation der Untersuchung liegt in der fehlenden Differenzierung des Anteils an Patienten mit einer systemischen Erstlinientherapie von Patienten mit einem lokalem und lokal-fortgeschrittenem, nicht-metastasierten MTC. Hiervon kann eine Unterschätzung ausgehen. Allerdings fließt dieser Anteil in die Berechnung der Patientenanzahl ein, die eine Zweitlinientherapie erhalten. Der Anteil an Patienten mit einer Zweitlinientherapie basiert allerdings nur auf Patienten mit metastasiertem MTC und berücksichtigt keine Patienten mit lokal-fortgeschrittenem MTC. Hiervon kann wiederum eine Überschätzung ausgehen. Es kann angenommen werden, dass die jeweiligen Berechnungsschritte zu gegenläufigen Effekten führen und daher die Gesamtzahl der Patienten mit einer</p>	

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)
	<p>Zweitlinientherapie nur geringfügig unter- oder auch überschätzt sein kann.</p> <p><i>Zu Schritt 5: „Die im Berechnungsschritt 5 angesetzte Sterberate beeinflusst wesentlich das Gesamtergebnis. Die vom pU angesetzte Sterberate basiert lediglich auf einer Delphi-Umfrage zu Patientinnen und Patienten mit aggressivem und symptomatischen Tumor. Es ist zusätzlich anzumerken, dass somatische RET-Mutationen mit aggressiverem Verhalten und einem niedrigeren Überleben einhergehen. Die Umrechnung von der Inzidenz auf die Prävalenz ist aus diesen Gründen mit Unsicherheit verbunden.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Zur Umrechnung der Inzidenz auf die Prävalenz wurde die Spanne der Sterberate von 10% bis 30% aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Vandetanib verwendet. Diese Spanne wurde im besagten Nutzenbewertungsverfahren gewählt, um die Unsicherheit der 1-Jahres-Sterberate von 20,6%, die sich lediglich auf die vom IQWiG aufgegriffenen Delphi-Umfrage stützt, abzubilden (14). Die Unsicherheit, die von dieser Angabe ausgeht, wurde demnach bereits im vorliegenden Dossier durch die Angabe einer Spanne berücksichtigt. Im Hinblick auf die vom IQWiG zitierten</p>	

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)
	<p>Quellen, dass die somatischen RET-Mutationen mit einem aggressiveren Verhalten des Tumors und einem niedrigeren Überleben einhergehen, lassen vermuten, dass sich die Sterberate eher an der Obergrenze der angegebenen Spanne orientiert. Dies führt dazu, dass sich die absolute Anzahl an Patienten nach der Umrechnung der Inzidenz auf die Prävalenz eher an der Untergrenze bewegen wird. Die Unsicherheit in Teilschritt 5 besteht demnach eher in einer Überschätzung der Patienten in diesem Teilschritt.</p>	
S. 7	<p>5. Patientenrelevanz der Endpunkte Tumoransprechen und progressionsfreies Überleben</p> <p><i>„Aus Sicht des pU zeigen die intraindividuellen Veränderungen im Verlauf der Studie LIBRETTO-001 eine Verringerung der Symptomlast und eine Verbesserung der Lebensqualität. Zum anderen verweist der pU darauf, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten unter einer Therapie mit Selpercatinib ein besseres Gesamtansprechen erreicht habe als unter der Therapie unmittelbar vor Studieneinschluss.“</i></p> <p>Anmerkung: Die Endpunkte objektive Ansprechrates und progressionsfreies Überleben wurden vom IQWiG in der Nutzenbewertung nicht</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

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)
	<p>berücksichtigt, die Gründe für die Nicht-Berücksichtigung dieser Endpunkte wurden nicht dargelegt.</p> <p>Für den Endpunkt Tumoransprechen ist im Folgenden supportive Evidenz in Form einer statistischen Modellierung (Tumoransprechen als Prädiktor für die Wirksamkeitsendpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben) aus dem European Public Assessment Report dargestellt.</p> <p>Das Tumoransprechen gilt als wichtiger Indikator für den Therapieerfolg. Das Gesamtansprechen als Endpunkt erlaubt auch in nicht-kontrollierten klinischen Studien eine Bewertung der Anti-Tumoraktivität eines Prüfpräparats und damit einhergehend des Therapieerfolgs. Die Zeit bis zum Ansprechen spiegelt das Einsetzen des Therapieeffekts wider, der sich in der vorliegenden Therapiesituation als Reduktion der Tumormasse bzw. Verlangsamung des Tumorwachstums darstellt. Die Dauer des Ansprechens reflektiert den Erhalt des Therapieeffekts.</p> <p>Die objektive Ansprechrates in der Studie LIBRETTO-001 lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.03.2021 bei 69,2% [95%-KI: 61,0; 76,7]. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag bei den Respondern bei 3,5 Monaten [95%-KI: 2,0; 3,7], der Therapieeffekt</p>	

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)
	<p>setzte also rasch ein. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde bei den Respondern noch nicht erreicht (NE) [95%-KI: 19,1 Monate; NE]. Überdies erwies sich in statistischen Modellierungen basierend auf den Daten der Studie LIBRETTO-001 das Ansprechen (die Verkleinerung des Tumors) als Prädiktor für die Wirksamkeitsendpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.</p> <p>Es wurde ein Modell der Überlebenszeit entwickelt, um die beobachteten Wirksamkeitsendpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben zu beschreiben. In dieses Modell ging die Veränderung der Tumorgroße als Prädiktor für die Wirksamkeitsendpunkte ein. Die Modellierung basierte ausschließlich auf den Daten der Patienten aus der primären Analyse der laufenden Studie LIBRETTO-001; für Zeiträume von bis zu 700 Tagen nach der ersten Dosis lagen entsprechende Daten vor (15).</p> <p>Die Modellierung wurde für die beiden Tumorentitäten NSCLC und MTC getrennt durchgeführt (MTC mit RET-Mutation n = 55 Patienten). Als potentielle Prädiktoren wurden Alter, Ethnie, Geschlecht, vorhergehende Strahlentherapie, vorhergehender chirurgischer Eingriff und Rückgang der Größe des Tumors um $\geq 30\%$</p>	

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)
	<p>untersucht. Basierend auf den univariaten Kaplan-Meier-Kurven und unter Verwendung eines parametrischen Überlebensmodells erwies sich der Rückgang der Größe des Tumors als signifikanter Prädiktor ($p < 0,01$) sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das progressionsfreie Überleben, und zwar bei beiden Tumorentitäten (15).</p> <p>Aus Sicht des pU ist auch der Endpunkt progressionsfreies Überleben als patientenrelevant einzustufen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dieser Endpunkt wird von der Europäischen Arzneimittelagentur als patientenrelevant angesehen (16, 17) und wird aus diesem Grund in die Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles einbezogen.• Das progressionsfreie Überleben ist als Endpunkt umso relevanter, je mehr Folgetherapien zum Einsatz kommen, da Letztere Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. Im Gegensatz zum Gesamtüberleben wird das progressionsfreie Überleben durch Folgetherapien nicht verzerrt (18).• Eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens bei akzeptablem Sicherheitsprofil kann deshalb als valider, klinisch und patientenrelevanter Vorteil angesehen werden,	

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)
	<p>insbesondere in der Erhaltungstherapie und in palliativen Therapiesituationen (19).</p> <p>Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens wird sowohl von Patienten als auch von Fachexperten als patientenrelevant angesehen. Die Patientenrelevanz ist auch aus dem Grund nachvollziehbar, dass beim MTC Patienten die Lebensqualität über Monate oder Jahre aufrechterhalten werden kann, wenn weder ein Krankheitsprogress noch eine symptomatische Erkrankung vorliegen [8].</p> <p>Im Rahmen einer systematischen Fragebogenentwicklung stuften Schilddrüsenkrebspatienten aus acht Ländern (Deutschland, Österreich, Niederlande, Vereinigtes Königreich, Polen, Italien, Portugal und Japan) neben der Fatigue und der beruflichen Rehabilitation psychologische Fragen, insbesondere die Angst vor einem Fortschreiten der Krankheit und vor zusätzlichen Therapien, als sehr wichtig für ihre Lebensqualität ein [9, 10].</p> <p>Das progressionsfreie Überleben zählt beim fortgeschrittenen MTC neben dem Gesamtüberleben, dem krankheitsspezifischen Überleben und der Lebensqualität seit vielen Jahren zu den klinisch relevanten Endpunkten [11].</p>	

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)
	<p>Aufgrund der Bedeutung des progressionsfreien Überlebens aus Sicht der Patienten, der Behörden und der Fachexperten ist dieser Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant einzustufen.</p> <p>Generell sind die mit einem Krankheitsprogress verbundenen Belastungen nicht nur auf Komplikationen durch den wachsenden Tumor oder auf Toxizitäten nachfolgender Therapielinien zurückzuführen, sondern auch auf die Angst der Patienten, die Kontrolle über den Tumor zu verlieren, wie auch auf die Angst vor dem Tod (20).</p> <p>Die progressionsfreie Zeit führt zu einer Stabilisierung des Patienten und kann den Beginn einer Folgetherapie hinauszögern. Die 1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens lag in der Studie LIBRETTO-001 zum Datenschnitt vom 30.03.2021 bei 76,9% [95%-KI: 67,9; 83,7], die 2-Jahres-Rate bei 61,4 % [95%-KI: 48,0; 72,4]. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde noch nicht erreicht (95%-KI: NE [20,0; NE]).</p> <p>Die hier dargelegte Evidenz unterstreicht die Bedeutung der Endpunkte objektive Ansprechrate und progressionsfreies Überleben als patientenrelevante Endpunkte bei der Bewertung</p>	

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)
	des Nutzens von Selpercatinib für vorbehandelte Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen MTC mit RET-Mutation.	
S. 4, 11	<p>6. Dosierung nach Körpergewicht in der Studie LIBRETTO-001</p> <p><i>„Die Behandlung wurde für alle Patientinnen und Patienten der Phase 2 unabhängig vom Körpergewicht mit 160 mg 2-mal am Tag in Zyklen zu 28 Tagen begonnen, was für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg nicht den Vorgaben der Fachinformation entspricht.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Im Phase-1-Teil der Studie LIBRETTO-001 erhielten die Patienten wiederholt aufsteigende Dosen von 20 mg Selpercatinib QD bis 240 mg zweimal täglich (BID). Im Phase 2-Teil der Studie wurde als empfohlene Dosis (recommended phase 2 dose) 160 mg Selpercatinib BID gewählt. Daher erhielt die Mehrheit der in die Modellierungsanalysen zur Pharmakokinetik einbezogenen Patienten eine Dosis von 160 mg Selpercatinib BID (n = 465; 91%), gefolgt von 80 mg BID (n = 57; 11%), 120 mg BID (n = 34; 6,6%) und 60 mg BID (n = 33; 3,5%) (15).</p> <p>In populationspharmakokinetischen Analysen wurde ein Effekt des Körpergewichts auf die Exposition von Selpercatinib beobachtet und</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

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)
	<p>so die Notwendigkeit einer Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Körpergewicht festgestellt. Dementsprechend wurde im Zulassungsverfahren die Startdosis für Patienten < 50 kg auf 120 mg BID und diejenige für Patienten ≥ 50 kg Körpergewicht auf 160 mg BID festgesetzt. In Bezug auf das Körpergewicht wurde tendenziell unterdosiert (siehe Anhang K des Moduls 4B), die Wirksamkeit wird demgemäß tendenziell unterschätzt.</p> <p>Im Hinblick auf die Sicherheit ist der Zusammenhang zwischen der Exposition (Dosen bis 160 mg Selpercatinib BID) und der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse nicht sicher (AESI: Erhöhung der Transaminasen, Hypertonie). Wegen der niedrigen Inzidenzen der jeweiligen AESI (< 15%) konnten allerdings keine verlässlichen Aussagen zur Assoziation zwischen Exposition und AESI getroffen werden (15).</p>	
S. 12	<p>7. Definition der Analysepopulationen in der Studie LIBRETTO-001</p> <p><i>„Während im Safety Analysis Set alle Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden, die mindestens 1 Dosis Selpercatinib erhalten hatten, enthält das Efficacy Analysis Set nur Patientinnen und Patienten, die entweder ≥ 6 Monate behandelt worden waren oder</i></p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Selpercatinib legt der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, nicht kontrollierte, prospektive Basket-Studie LIBRETTO-001 vor.</p>

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)
	<p><i>deren Behandlung innerhalb von 6 Monaten nach Beginn abgebrochen wurde. Diese Definition findet sich nicht im Studienprotokoll oder im statistischen Analyseplan; dort gibt es zwar eine ähnliche Analysepopulation; diese wird aber einzig den zusätzlichen Analysen zum Tumoransprechen zugrunde gelegt.“</i></p> <p>Anmerkung: Das jeweilige Efficacy Analysis Set setzte sich aus Patienten des Safety Analysis Sets zusammen, welche die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben mussten bzw. früher aus jeglichem Grund abgebrochen haben. Es wird somit gewährleistet, dass eine Beurteilung der Wirksamkeit hinsichtlich Tumoransprechen bei allen eingeschlossenen Patienten gewährleistet war und in die Analyse eingeht. Da in einer sehr frühen Phase in einem einarmigen Studiendesign die Response geschätzt werden soll, würde ein Einschluss der Patienten, bei denen die Response rein zeitlich noch gar nicht beurteilt werden konnte, die Schätzung des Ansprechens verzerren. Eine Erweiterung der Analysepopulation um diese Patienten für andere Time-to-event-Endpunkte, wie Überleben, würde lediglich die Anzahl der zensierten Patienten zu einem sehr frühen Zeitpunkt erhöhen. Das ist darin</p>	<p>Die Studie wurde in 84 Studienzentren in 16 Ländern in Europa, Nordamerika und Asien-Pazifik durchgeführt.</p> <p>In der Studie wurde in der ersten Phase eine Dosisescalation mit Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren unabhängig vom RET-Status und der Vorbehandlung, die einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorhergehenden Standardtherapien hatten, untersucht. In der Phase 2 wurden Personen ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit einer RET-Alteration in unterschiedlichen Kohorten eingeschlossen. In die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Kohorte 3 wurden Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom mit RET-Mutation und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie aufgenommen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer zieht die Teilpopulation Erwachsener mit RET-mutierten, fortgeschrittenem MTC, die zuvor eine Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib erhalten haben, für Vergleiche heran.</p>

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)
	begründet, dass Patienten mit einem vorliegenden Ereignis (z. B. Tod, Progress) in der Analyse Berücksichtigung finden, auch wenn dieses in den ersten 6 Monaten nach der ersten Dosis aufgetreten ist.	
S. 29-31	<p>8. Kommentare zu Kosten</p> <p><i>„Es ist davon auszugehen, dass bei einer Behandlung mit Selpercatinib ebenfalls Kosten für BSC anfallen können.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der Fachinformation von Selpercatinib sind keine Hinweise auf unterstützende Therapien zu finden. Bei Selpercatinib handelt es sich um eine Monotherapie.</p> <p><i>„Bei Selpercatinib können zusätzliche Ziffern gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab angesetzt werden wie beispielsweise eine Kontrolle der Transaminasenwerte.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Für Selpercatinib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an, die über klassische Routineuntersuchungen im Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen. Die Nicht-Berücksichtigung bspw. von Kontrollen der</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

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)
	Transaminasenwerte entspricht dem Vorgehen des G-BA in anderen Nutzenbewertungsverfahren (21, 22).	

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
BID	Zweimal täglich
BSC	Best Supportive Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
M	Metastase
mg	Milligramm
MKI	Multikinase-Inhibitor
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Nodus
NE	Nicht erreicht
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
p	Signifikanzwert
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RET	Rearranged During Transfection
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
vs.	Versus
ZfKD	Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation Retsevmo (Stand Februar 2021). 2021.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Angemeldetes Leitlinienvorhaben (Registernummer 031 - 056OL) S3-Leitlinie Schilddrüsenkarzinom (Anmeldedatum: 10.07.2018; geplante Fertigstellung: 31.12.2021) 2021 [Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/031-056OL.html>].
3. Kiesewetter B, Riss P, Scheuba C, Raderer M. How I treat medullary thyroid cancer. *ESMO Open*. 2021;6(3):100183.
4. Jiang L. Impact of RET mutations on clinical outcomes in patients with medullary thyroid cancer treated with the multi-tyrosine kinase inhibitors cabozantinib and vandetanib - a retrospective multi-center registry analysis. 2021.
5. Kantar. CancerMPact(R) Treatment Architecture. *Thyroid Cancer*, EU5. 2020.
6. Subbiah V, Yang D, Velcheti V, Drilon A, Meric-Bernstam F. State-of-the-Art Strategies for Targeting RET-Dependent Cancers. *J Clin Oncol*. 2020;38(11):1209-21.
7. Lilly Deutschland GmbH. Herleitung der Patientenzahlen in Modul 3B nach Aktualisierung der Inzidenz. 2021.
8. Kreissl MC, Jacob C, Führer D, Karges W, Luster M, Lux MP, et al. Best supportive care from the conservative/non-surgical perspective and its costs in the treatment of patients with advanced medullary thyroid cancer: results of a Delphi panel. *Oncol Res Treat*. 2014;37(6):316-22.
9. Opsahl EM, Akslen LA, Schlichting E, Aas T, Brauckhoff K, Hagen AI, et al. Trends in Diagnostics, Surgical Treatment, and Prognostic Factors for Outcomes in Medullary Thyroid Carcinoma in Norway: A Nationwide Population-Based Study. *Eur Thyroid J*. 2019;8(1):31-40.
10. Raue F. German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry. German MTC/MEN Study Group. *Medullary Thyroid Carcinoma/Multiple Endocrine Neoplasia Type 2*. *Langenbecks Arch Surg*. 1998;383(5):334-6.
11. Siironen P, Hagström J, Mäenpää HO, Louhimo J, Arola J, Haglund C. Lymph node metastases and elevated postoperative calcitonin: Predictors of poor survival in medullary thyroid carcinoma. *Acta Oncol*. 2016;55(3):357-64.
12. Tumorregister München. ICD-10 C73: Medulläres Schilddrüsenca. *Survival*. 2021.
13. Geller G, Laskin J, Cheung WY, Ho C. A retrospective review of the multidisciplinary management of medullary thyroid cancer: eligibility for systemic therapy. *Thyroid Res*. 2017;10:6-.
14. AstraZeneca GmbH. Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vandetanib (Caprelsa®). Modul 3A 2013 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-242/2013-03-07_Modul3A_Vandetanib.pdf].
15. European Medicines Agency. Assessment report Retsevmo (international non-proprietary name: selpercatinib; procedure number EMEA/H/C/005375/0000). 2020.
16. European Medicines A. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. London: European Medicines Agency; 2012.

17. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95 Rev.5). 2016.
18. Berger DP. Klinische Studien - welche Endpunkte zählen? Studienplanung im Zulassungs- und Nutzenbewertungsverfahren. Schriftenreihe - Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung 2016;2:32-9.
19. Ruof J, Fluckiger O, Andre N. Early Benefit Assessments in Oncology in Germany: How Can a Clinically Relevant Endpoint Not Be Relevant to Patients? *Drugs R D*. 2015;15(3):221-6.
20. Thong MS, Mols F, Coebergh JW, Roukema JA, van de Poll-Franse LV. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2009;3(3):164-73.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vandetanib 2013 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1807/2013-09-05_AM-RL-XII_Vandetanib_BAnz.pdf].
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Baricitinib (neues Anwendungsgebiet: mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis) 2021 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4808/2021-05-06_AM-RL-XII_Baricitinib_D-599_BAnz.pdf].

5.2 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	30.06.2021
Stellungnahme zu	Selpercatinib (Pralsetinib) Vorgangsnummer 2021-03-15-D-656 Lilly Deutschland GmbH zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen.
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)
<p>Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung von Selpercatinib beim medullären, RET-mutierten Schilddrüsenkarzinom beauftragt. Diese wurde am 15.06.2021 veröffentlicht (1).</p> <p>Die Roche Pharma AG vertreibt Arzneimittel mit hohem Stellenwert im deutschen Versorgungsalltag in der Onkologie. Roche ist weiterhin bestrebt, wirksame innovative Therapien, unter anderem für Patienten mit Schilddrüsenkarzinom, zu entwickeln. Daher nimmt Roche im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG für Selpercatinib.</p> <p>Im Einzelnen wird dabei zu folgendem Punkt Stellung genommen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)	<p>Anmerkungen siehe spezifische Aspekte</p>

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 8, Tabelle 4	<p>zVT</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Selpercatinib, ein RET-Inhibitor, ist für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen medullären, RET-mutierten Schilddrüsenkarzinom (MTC) nach einer vorangegangenen Therapie mit Cabozantinib und/oder Vandetanib zugelassen. In der Nutzenbewertung zu Selpercatinib folgt das IQWiG der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers nicht, welcher neben Best Supportive Care (BSC) die Multikinase-Inhibitoren (MKI) Cabozantinib und Vandetanib als zVT definiert.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen medullären, RET-mutierten Schilddrüsenkarzinoms handelt es sich um intensiv vorbehandelte Patienten mit ungünstiger Prognose. Als zugelassene Therapien im palliativen Setting stehen lediglich Cabozantinib und Vandetanib zur Verfügung.</p> <p>In den ESMO-Leitlinien fehlen zwar klare Empfehlungen für die Behandlung von Patienten nach Erstlinientherapie mit einem MKI, allerdings wird darauf hingewiesen, dass sowohl Cabozantinib als auch Vandetanib aktive Erst- und Zweitlinien-Substanzen darstellen (2). Auch in der Literatur finden sich Daten und Empfehlungen für</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC); mit RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET) Mutation; bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach vorangegangener Therapie mit Cabozantinib und/ oder Vandetanib</u></p> <p>Best-Supportive-Care</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten dargelegt, dass die Patientinnen und Patienten in der Versorgung bei Vorliegen entsprechender Voraussetzungen mit beiden TKI Cabozantinib und Vandetanib im Wechsel behandelt werden. Bei Unverträglichkeit oder Progress der Erkrankung erhalten die Erkrankten in Abhängigkeit ihres Allgemeinzustandes und den Nebenwirkungen nach der Behandlung mit einem TKI, den jeweils anderen TKI in der darauffolgenden Linie.</p> <p>In Anbetracht der Stellungnahmen der klinischen Experten wird es vom G-BA für die vorliegende Bewertung nunmehr als sachgerecht</p>

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)
	<p>einen sequenziellen Therapieeinsatz von Cabozantinib bzw. Vandetanib (3, 4).</p> <p>Des Weiteren unterstützt die DGHO in ihrer Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Cabozantinib im Schilddrüsenkarzinom (2014-08-01-D-121) den Einsatz von Cabozantinib und Vandetanib in der Zweitlinie nach Vorbehandlung mit anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren auf Grundlage der hohen Wirksamkeit (5).</p> <p>Wie vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier in Modul 3B (Abschnitt 3.1.2) ausgeführt wird, ist durchaus ein Wechsel der Medikamente bei Progress möglich und erfolgt in der klinischen Praxis (6).</p> <p>Somit entspricht die Annahme, dass entweder nur Cabozantinib oder Vandetanib in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen MTC zum Einsatz kommen und anschließend, ab der Zweitlinie, nur BSC zur Verfügung steht, nicht dem Behandlungsstandard des deutschen Versorgungskontextes. Vor allem unter Beachtung des hohen medizinischen Bedarfs der Patienten im Anwendungsgebiet und der limitierten Therapieoptionen sollten Cabozantinib und Vandetanib als ZVT ergänzt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>erachtet, diese Therapieoption im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Cabozantinib, Vandetanib und Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes zu berücksichtigen.</p>

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nach Auffassung von Roche bedarf es einer Korrektur der zVT-Definition des G-BA, in welcher die MKI Cabozantinib und Vandetanib als Therapieoptionen nach der Erstlinie berücksichtigt werden sollten.</p> <p>Alternativ wäre eine Klarstellung seitens des G-BA wünschenswert, dass BSC nach Versagen der Erstlinientherapie auch Chemotherapien oder zielgerichtete Therapien einschließt, sofern diese gemäß ärztlicher Entscheidung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität beitragen können.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selpercatinib (RET-mutiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 11.6.2021.
2. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*; 30(12):1856–83, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz400.
3. Tiedje V, Ting S, Dralle H, Schmid KW, Führer D. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom. *Internist (Berl)*; 56(9):1019–31, 2015. doi: 10.1007/s00108-014-3638-z.
4. Kiesewetter B, Riss P, Scheuba C, Raderer M. How I treat medullary thyroid cancer. *ESMO Open*; 6(3):100183, 2021. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100183.
5. Mathias Freund, Diana Lüftner, Martin Wilhelm. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V Cabozantinib: Vorgangsnummer 2014-08-01-D-121 G-BA Bericht vom 3. November 2014 IQWiG Bericht Nr. 249, veröffentlicht am 14. Oktober 2014; 24.11.2014.
6. Koehler VF, Adam P, Frank-Raue K, Raue F, Berg E, Hoster E et al. Real-World Efficacy and Safety of Cabozantinib and Vandetanib in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid*; 31(3):459–69, 2021. doi: 10.1089/thy.2020.0206.

5.3 Stellungnahme DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Nuklearmedizin), AIO, GPOH

Datum	6. Juli 2021
Stellungnahme zu	Selpercatinib
Stellungnahme von	<i>DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Neurologie), AIO, GPOH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Nuklearmedizin), AIO, GPOH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Selpercatinib (Retsevmo®) ist ein weiteres Verfahren beim medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC). Selpercatinib ist zugelassen bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahre) mit fortgeschrittenem MTC, Nachweis einer <i>RET</i>-Mutation im Tumorgewebe oder in der Keimbahn, und Vorbehandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib. 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.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <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</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Best Supportive Care</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Festlegung der ZVT entspricht nur teilweise dem Stand der Versorgung. Dieser ist: <ul style="list-style-type: none"> nach Therapie mit Cabozantinib Vandetanib nach Therapie mit Vandetanib Cabozantinib nach Therapie mit Cabozantinib und / oder Vandetanib Best Supportive Care 				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																		

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Fachgesellschaften waren in die Beratung zur Festlegung der Zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht eingebunden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung ist LIBRETTO-001, eine offene, internationale, multizentrische Phase-1/2-Basket-Studie. Beim fortgeschrittenen/metastasierten MTC wurden Patient*innen mit Nachweis einer <i>RET</i>-Mutation eingeschlossen, im Hinblick auf die Zulassung ist die Kohorte nach Vorbehandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib relevant. • Selpercatinib führte bei etwa zwei Drittel der Patient*innen zu einer objektiven Remission. Die mediane progressionsfreie Überlebensrate nach 24 Monaten lag bei etwa 70%, die Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten bei etwa 80%. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist niedriger als bei Therapie mit Cabozantinib oder Vandetanib. • Selpercatinib hat eine hohe Wirksamkeit bei ZNS Metastasen. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Selpercatinib den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). • Die Aussagen zur Wirksamkeit und zum Einsatz von Selpercatinib treffen auch auf Kinder und Jugendliche ab 12 Jahre zu. <p>Selpercatinib ist das erste, gezielt wirksame Arzneimittel beim <i>RET</i>-mutierten MTC. Die aktuell vorliegenden Daten zeigen hohe Ansprechraten und nachhaltige Remissionen bei vorbehandelten Patient*innen.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist ein seltener, von den C Zellen der Schilddrüsen ausgehender Tumor. MTC machen etwa 5% aller neu diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome aus. Die Zahl aller Neuerkrankten an Schilddrüsenkarzinom in Deutschland wurde für das Jahr 2016 auf 5.280 Frauen und 2.500 Männer geschätzt [1]. Bei 20-25% der MTC Patient*innen besteht eine genetische Prädisposition.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Nuklearmedizin), AIO, GPOH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im lokal begrenzten Stadium besteht eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation. Der individuelle Krankheitsverlauf von MTC-Patient*innen mit fortgeschrittener Erkrankung ist sehr variabel. Chemotherapie ist lediglich bei aggressiven Verläufen im fortgeschrittenen Stadium eine Therapieoption (off label) auf Basis kleiner Fallserien. Die Remissionsraten liegen unter 20% [2-5].</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Eine zentrale Rolle in der Pathogenese des MTC spielt das <i>RET</i> Protoonkogen. <i>RET</i> Mutationen sind bei etwa 95% der Patient*innen mit genetischer Prädisposition nachweisbar. Beim sporadischem MTC sind <i>RET</i> Mutationen in mehr als der Hälfte der Patient*innen nachweisbar, bei 85% als Mutation <i>M918T</i>. Neben <i>RET</i>-spielen auch <i>RAS</i>-Mutationen eine wichtige Rolle in der Pathogenese des medullären Schilddrüsenkarzinom. Beim fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom liegen <i>RET</i>-Mutationen in bis zu 90% der Fälle vor [6]. Die Aktivierung weiterer Tyrosinkinase ist relevant für Progression und Metastasierung [3].</p> <p>Bei etwa 10% der Patient*innen besteht bereits bei Erstdiagnose eine metastasierte Erkrankung. Bei weiteren 20-40% treten Metastasen im weiteren Krankheitsverlauf auf. Ein sensitiver und spezifischer Parameter in der Nachsorge ist die Bestimmung von Calcitonin.</p> <p>Die Therapiesituation beim fortgeschrittenen und metastasierten MTC hat sich in den letzten 10 Jahren durch die Zulassung der beiden Multikinase-Inhibitoren Cabozantinib und Vandetanib deutlich verbessert. Ihr Einsatz erfolgt unabhängig vom Vorliegen einer <i>RET</i>-Mutation. Für Cabozantinib wurde ein objektives Ansprechen unabhängig vom Vorliegen einer <i>RET</i>- oder <i>HRAS</i>-Mutation gezeigt [7].</p> <p>Für Cabozantinib wurde gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens lediglich in der Gruppe der Patienten mit einer <i>RET</i>M918T Mutation nachgewiesen [8].</p> <p>In der klinischen Praxis erfolgt eine Sequenztherapie der beiden zugelassenen Multityrosinkinaseinhibitoren [9, 10]. Nach Einsatz dieser beiden oral applizierbaren Arzneimittel gibt es keine Standardtherapie. Andere Multikinase-Inhibitoren wie Lenvatinib, Pazopanib, Sorafenib oder Sunitinib erzielen ebenfalls Remissionen, wurden aber nicht in größeren Studien getestet und sind in dieser Indikation nicht zugelassen [11].</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Nuklearmedizin), AIO, GPOH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
<p>Selpercatinib ist ein hoch selektiver, ATP-kompetitiver Inhibitor der RET-Kinase. Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Selpercatinib in der Therapie von Patient*innen mit RETmut MTC</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patient*innen</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³</th> <th>ÜLZ⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wirth, 2020 [12]</td> <td>keine Vortherapie</td> <td>-</td> <td>Selpercatinib</td> <td>55</td> <td>73⁶</td> <td>92</td> <td>n. a.⁷</td> </tr> <tr> <td>Dossier</td> <td>≥1 Vortherapie</td> <td>-</td> <td>Selpercatinib</td> <td>124</td> <td>67,7</td> <td>70,7</td> <td>80,7</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Patient*innen; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebensrate, nach 24 Monaten in %; ⁵ ÜLZ – Gesamtüberlebensrate, nach 24 Monaten in %; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ n. a. – nicht angegeben;</p> <p>Selpercatinib wurde von der FDA im Mai 2020 und für die EU im Februar 2021 zugelassen.</p>		Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜLZ ⁵	Wirth, 2020 [12]	keine Vortherapie	-	Selpercatinib	55	73 ⁶	92	n. a. ⁷	Dossier	≥1 Vortherapie	-	Selpercatinib	124	67,7	70,7	80,7		
Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜLZ ⁵																				
Wirth, 2020 [12]	keine Vortherapie	-	Selpercatinib	55	73 ⁶	92	n. a. ⁷																				
Dossier	≥1 Vortherapie	-	Selpercatinib	124	67,7	70,7	80,7																				

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Nuklearmedizin), AIO, GPOH

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)
		im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Auswahl von Cabozantinib, Vandetanib und Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes zu berücksichtigen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist LIBRETTO-001, eine multizentrische, offene Phase-1/2-Basket-Studie, in die Patient*innen mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und Nachweis einer <i>RET</i>-Mutation aufgenommen wurden.</p> <p>Ausgewertet wurden 124 Patient*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem, <i>RET</i>mut MTC. Das mediane Alter lag bei 58 Jahren, ein Patient war <18 Jahre alt. In der Gesamtkohorte waren 79,3% der Patient*innen mit Vandetanib, 55,5% mit Cabozantinib vorbehandelt worden. 44% Patienten hatten zwei, 8% der Patient*innen andere als die beiden zugelassenen MTKI erhalten. Alle Patient*innen hatten eine <i>RET</i>-Mutation, bei etwa 60% wurde die Mutation M918T nachgewiesen.</p> <p>Datenschnitt für die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit war der 16. Dezember 2019.</p> <p>Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [12].</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Selpercatinib legt der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, nicht kontrollierte, prospektive Basket-Studie LIBRETTO-001 vor.</p> <p>Die Studie wurde in 84 Studienzentren in 16 Ländern in Europa, Nordamerika und Asien-Pazifik durchgeführt.</p> <p>In der Studie wurde in der ersten Phase eine Dosisescalation mit Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren unabhängig vom <i>RET</i>-Status und der Vorbehandlung, die einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorhergehenden Standardtherapien hatten, untersucht. In der Phase 2 wurden Personen ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit einer <i>RET</i>-Alteration in unterschiedlichen Kohorten eingeschlossen. In die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Kohorte 3 wurden Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom mit <i>RET</i>-Mutation und Progress unter Standardtherapie oder</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Nuklearmedizin), AIO, GPOH

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)
		<p>Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie aufgenommen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer zieht die Teilpopulation Erwachsener mit RET-mutierten, fortgeschrittenem MTC, die zuvor eine Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib erhalten haben, für Vergleiche heran.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patient*innen mit malignen Erkrankungen. Sie war einer der sekundären Endpunkte in der Zulassungsstudie. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war zum Zeitpunkt der Auswertung vom Dezember 2019 nicht erreicht. Die Überlebensrate nach 24 Monaten lag bei den vorbehandelten Patient*innen bei 80%.</p>	<p>Die Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich vor. Die Vergleiche einzelner Arme aus der Studie EXAM sind für Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet, da in der Studie nicht alle Einschlusskriterien der Fragestellung erfüllt sind. Des Weiteren kann die sich aus dem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ergebende Verzerrung hinsichtlich Größe und Richtung auch durch die vorgelegten Sensitivitätsanalysen nicht beurteilt werden. Ferner sind die beobachteten Effekte nicht so groß, als dass sie nicht allein durch Verzerrung erklärbar wären.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Nuklearmedizin), AIO, GPOH

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)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Remissionsrate</p> <p>Die Remissionsrate war primärer Endpunkt von LIBRETTO-001. Die Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Remissionsrate lag bei den vorbehandelten Patient*innen bei 67,7%, bei unvorbehandelten Patient*innen >70%.</p>	<p>Die Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich vor. Die Vergleiche einzelner Arme aus der Studie EXAM sind für Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet, da in der Studie nicht alle Einschlusskriterien der Fragestellung erfüllt sind. Des Weiteren kann die sich aus dem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ergebende Verzerrung hinsichtlich Größe und Richtung auch durch die vorgelegten Sensitivitätsanalysen nicht beurteilt werden. Ferner sind die beobachteten Effekte nicht so groß, als dass sie nicht allein durch Verzerrung erklärbar wären.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsdauer / Progressionsfreies Überleben</p> <p>Der Median des progressionsfreien Überlebens wurde in der Studie zum Datenschnitt nicht erreicht. Die progressionsfreie Überlebensrate nach 24 Monaten lag bei 70%.</p>	<p>Die Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich vor. Die Vergleiche einzelner Arme aus der Studie EXAM sind für Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet, da in der Studie nicht alle Einschlusskriterien der Fragestellung erfüllt sind. Des Weiteren kann die sich aus dem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ergebende Verzerrung hinsichtlich Größe und Richtung auch durch die</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Nuklearmedizin), AIO, GPOH

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)
		vorgelegten Sensitivitätsanalysen nicht beurteilt werden. Ferner sind die beobachteten Effekte nicht so groß, als dass sie nicht allein durch Verzerrung erklärbar wären
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Patient-Reported Outcome wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 erfasst. Dabei zeigten sich im intraindividuellen Verlauf deutliche Verbesserungen in verschiedenen Skalen bei Patient*innen, die auf die Therapie mit Selpercatinib ansprachen.</p>	<p>Die Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich vor. Die Vergleiche einzelner Arme aus der Studie EXAM sind für Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet, da in der Studie nicht alle Einschlusskriterien der Fragestellung erfüllt sind. Des Weiteren kann die sich aus dem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ergebende Verzerrung hinsichtlich Größe und Richtung auch durch die vorgelegten Sensitivitätsanalysen nicht beurteilt werden. Ferner sind die beobachteten Effekte nicht so groß, als dass sie nicht allein durch Verzerrung erklärbar wären.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad $\geq 3/4$ traten bei 66% der Patient*innen auf. Die häufigste, klinisch relevante, schwere Nebenwirkung war eine arterielle Hypertonie (21%). Ein Anstieg der Transaminasen wurde bei 8 bzw. 10% der Patient*innen beobachtet. Eine Verlängerung der QT-Zeit im EKG trat bei 2% der Patient*innen auf.</p>	<p>Die Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich vor. Die Vergleiche einzelner Arme aus der Studie EXAM sind für Aussagen zum Zusatznutzen nicht geeignet, da in der Studie nicht</p>

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)																																																																																																																																																																																																																	
	<p>Das Nebenwirkungsprofil entspricht dem der gesamten Basket-Studie mit 531 publizierten Patient*innen, siehe Tabelle 3.</p> <p>Tabelle 3: Nebenwirkungen von Selpercatinib [7]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="10">Table S5: Adverse Events in All Selpercatinib Treated Patients (N=531)</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Adverse Event</th> <th colspan="5">Adverse Events, Regardless of Attribution</th> <th colspan="4">Treatment-Related Adverse Events</th> </tr> <tr> <th colspan="5">Percent of patients with event</th> <th colspan="4">Percent of patients with event</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Grade 1</th> <th>Grade 2</th> <th>Grade 3</th> <th>Grade 4</th> <th>Any Grade</th> <th>Grade 3</th> <th>Grade 4</th> <th>Any Grade</th> <th>Any Grade</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>145 (27)</td> <td>48 (9)</td> <td>20 (4)</td> <td>0</td> <td>213 (40)</td> <td>9 (2)</td> <td>0</td> <td>114 (22)</td> <td>123 (23)</td> </tr> <tr> <td>Dry mouth</td> <td>177 (33)</td> <td>25 (5)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>202 (38)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>174 (33)</td> <td>28 (5)</td> </tr> <tr> <td>Hypertension</td> <td>22 (4)</td> <td>75 (14)</td> <td>92 (17)</td> <td>1 (<1)</td> <td>190 (36)</td> <td>56 (11)</td> <td>1 (<1)</td> <td>128 (24)</td> <td>63 (12)</td> </tr> <tr> <td>Aspartate aminotransferase increased</td> <td>100 (19)</td> <td>29 (6)</td> <td>36 (7)</td> <td>5 (1)</td> <td>170 (32)</td> <td>27 (5)</td> <td>4 (1)</td> <td>136 (26)</td> <td>34 (6)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>96 (18)</td> <td>60 (11)</td> <td>5 (1)</td> <td>0</td> <td>161 (30)</td> <td>2 (<1)</td> <td>0</td> <td>96 (18)</td> <td>63 (12)</td> </tr> <tr> <td>Alanine aminotransferase increased</td> <td>80 (15)</td> <td>25 (5)</td> <td>47 (9)</td> <td>6 (1)</td> <td>158 (30)</td> <td>38 (7)</td> <td>5 (1)</td> <td>130 (25)</td> <td>25 (5)</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>111 (21)</td> <td>30 (6)</td> <td>3 (1)</td> <td>0</td> <td>144 (27)</td> <td>2 (<1)</td> <td>0</td> <td>56 (11)</td> <td>88 (16)</td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td>113 (21)</td> <td>25 (5)</td> <td>3 (1)</td> <td>0</td> <td>141 (27)</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> <td>66 (12)</td> <td>75 (14)</td> </tr> <tr> <td>Edema peripheral</td> <td>119 (22)</td> <td>21 (4)</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> <td>141 (27)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>77 (15)</td> <td>64 (12)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>94 (18)</td> <td>26 (5)</td> <td>9 (2)</td> <td>0</td> <td>129 (24)</td> <td>2 (<1)</td> <td>0</td> <td>44 (8)</td> <td>85 (16)</td> </tr> <tr> <td>Blood creatinine increased</td> <td>81 (15)</td> <td>27 (5)</td> <td>0</td> <td>1 (<1)</td> <td>109 (21)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>59 (11)</td> <td>50 (9)</td> </tr> <tr> <td>Abdominal pain</td> <td>72 (14)</td> <td>24 (5)</td> <td>11 (2)</td> <td>0</td> <td>107 (20)</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> <td>25 (5)</td> <td>82 (15)</td> </tr> <tr> <td>Rash</td> <td>78 (15)</td> <td>18 (3)</td> <td>3 (1)</td> <td>0</td> <td>99 (19)</td> <td>3 (1)</td> <td>0</td> <td>61 (12)</td> <td>38 (7)</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>72 (14)</td> <td>21 (4)</td> <td>2 (<1)</td> <td>0</td> <td>95 (18)</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> <td>25 (5)</td> <td>70 (13)</td> </tr> <tr> <td>Electrocardiogram QT prolonged</td> <td>26 (5)</td> <td>39 (7)</td> <td>22 (4)</td> <td>1 (<1)</td> <td>88 (17)</td> <td>15 (3)</td> <td>1 (<1)</td> <td>65 (12)</td> <td>22 (4)</td> </tr> <tr> <td>Cough</td> <td>74 (14)</td> <td>13 (2)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>87 (16)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>6 (1)</td> <td>81 (15)</td> </tr> <tr> <td>Dyspnea</td> <td>52 (10)</td> <td>18 (3)</td> <td>11 (2)</td> <td>2 (<1)</td> <td>83 (16)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>7 (1)</td> <td>76 (14)</td> </tr> </tbody> </table>	Table S5: Adverse Events in All Selpercatinib Treated Patients (N=531)										Adverse Event	Adverse Events, Regardless of Attribution					Treatment-Related Adverse Events				Percent of patients with event					Percent of patients with event					Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Any Grade	Diarrhea	145 (27)	48 (9)	20 (4)	0	213 (40)	9 (2)	0	114 (22)	123 (23)	Dry mouth	177 (33)	25 (5)	0	0	202 (38)	0	0	174 (33)	28 (5)	Hypertension	22 (4)	75 (14)	92 (17)	1 (<1)	190 (36)	56 (11)	1 (<1)	128 (24)	63 (12)	Aspartate aminotransferase increased	100 (19)	29 (6)	36 (7)	5 (1)	170 (32)	27 (5)	4 (1)	136 (26)	34 (6)	Fatigue	96 (18)	60 (11)	5 (1)	0	161 (30)	2 (<1)	0	96 (18)	63 (12)	Alanine aminotransferase increased	80 (15)	25 (5)	47 (9)	6 (1)	158 (30)	38 (7)	5 (1)	130 (25)	25 (5)	Nausea	111 (21)	30 (6)	3 (1)	0	144 (27)	2 (<1)	0	56 (11)	88 (16)	Constipation	113 (21)	25 (5)	3 (1)	0	141 (27)	1 (<1)	0	66 (12)	75 (14)	Edema peripheral	119 (22)	21 (4)	1 (<1)	0	141 (27)	0	0	77 (15)	64 (12)	Headache	94 (18)	26 (5)	9 (2)	0	129 (24)	2 (<1)	0	44 (8)	85 (16)	Blood creatinine increased	81 (15)	27 (5)	0	1 (<1)	109 (21)	0	0	59 (11)	50 (9)	Abdominal pain	72 (14)	24 (5)	11 (2)	0	107 (20)	1 (<1)	0	25 (5)	82 (15)	Rash	78 (15)	18 (3)	3 (1)	0	99 (19)	3 (1)	0	61 (12)	38 (7)	Vomiting	72 (14)	21 (4)	2 (<1)	0	95 (18)	1 (<1)	0	25 (5)	70 (13)	Electrocardiogram QT prolonged	26 (5)	39 (7)	22 (4)	1 (<1)	88 (17)	15 (3)	1 (<1)	65 (12)	22 (4)	Cough	74 (14)	13 (2)	0	0	87 (16)	0	0	6 (1)	81 (15)	Dyspnea	52 (10)	18 (3)	11 (2)	2 (<1)	83 (16)	0	0	7 (1)	76 (14)	<p>alle Einschlusskriterien der Fragestellung erfüllt sind. Des Weiteren kann die sich aus dem Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ergebende Verzerrung hinsichtlich Größe und Richtung auch durch die vorgelegten Sensitivitätsanalysen nicht beurteilt werden. Ferner sind die beobachteten Effekte nicht so groß, als dass sie nicht allein durch Verzerrung erklärbar wären.</p>
Table S5: Adverse Events in All Selpercatinib Treated Patients (N=531)																																																																																																																																																																																																																			
Adverse Event	Adverse Events, Regardless of Attribution					Treatment-Related Adverse Events																																																																																																																																																																																																													
	Percent of patients with event					Percent of patients with event																																																																																																																																																																																																													
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Any Grade																																																																																																																																																																																																										
Diarrhea	145 (27)	48 (9)	20 (4)	0	213 (40)	9 (2)	0	114 (22)	123 (23)																																																																																																																																																																																																										
Dry mouth	177 (33)	25 (5)	0	0	202 (38)	0	0	174 (33)	28 (5)																																																																																																																																																																																																										
Hypertension	22 (4)	75 (14)	92 (17)	1 (<1)	190 (36)	56 (11)	1 (<1)	128 (24)	63 (12)																																																																																																																																																																																																										
Aspartate aminotransferase increased	100 (19)	29 (6)	36 (7)	5 (1)	170 (32)	27 (5)	4 (1)	136 (26)	34 (6)																																																																																																																																																																																																										
Fatigue	96 (18)	60 (11)	5 (1)	0	161 (30)	2 (<1)	0	96 (18)	63 (12)																																																																																																																																																																																																										
Alanine aminotransferase increased	80 (15)	25 (5)	47 (9)	6 (1)	158 (30)	38 (7)	5 (1)	130 (25)	25 (5)																																																																																																																																																																																																										
Nausea	111 (21)	30 (6)	3 (1)	0	144 (27)	2 (<1)	0	56 (11)	88 (16)																																																																																																																																																																																																										
Constipation	113 (21)	25 (5)	3 (1)	0	141 (27)	1 (<1)	0	66 (12)	75 (14)																																																																																																																																																																																																										
Edema peripheral	119 (22)	21 (4)	1 (<1)	0	141 (27)	0	0	77 (15)	64 (12)																																																																																																																																																																																																										
Headache	94 (18)	26 (5)	9 (2)	0	129 (24)	2 (<1)	0	44 (8)	85 (16)																																																																																																																																																																																																										
Blood creatinine increased	81 (15)	27 (5)	0	1 (<1)	109 (21)	0	0	59 (11)	50 (9)																																																																																																																																																																																																										
Abdominal pain	72 (14)	24 (5)	11 (2)	0	107 (20)	1 (<1)	0	25 (5)	82 (15)																																																																																																																																																																																																										
Rash	78 (15)	18 (3)	3 (1)	0	99 (19)	3 (1)	0	61 (12)	38 (7)																																																																																																																																																																																																										
Vomiting	72 (14)	21 (4)	2 (<1)	0	95 (18)	1 (<1)	0	25 (5)	70 (13)																																																																																																																																																																																																										
Electrocardiogram QT prolonged	26 (5)	39 (7)	22 (4)	1 (<1)	88 (17)	15 (3)	1 (<1)	65 (12)	22 (4)																																																																																																																																																																																																										
Cough	74 (14)	13 (2)	0	0	87 (16)	0	0	6 (1)	81 (15)																																																																																																																																																																																																										
Dyspnea	52 (10)	18 (3)	11 (2)	2 (<1)	83 (16)	0	0	7 (1)	76 (14)																																																																																																																																																																																																										

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Nuklearmedizin), AIO, GPOH

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)
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Das RET-mutierte MTC ist eine kleine, distinkte Tumorentität. Formal erfüllt es die Kriterien einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug Status). Allerdings hat Selpercatinib im Unterschied zu Cabozantinib keinen Orphan-Drug-Status.</p> <p>Die Therapiemöglichkeiten beim fortgeschrittenen oder metastasierten MTC nach Vortherapie mit einem oder beiden der zugelassenen oralen TKI Cabozantinib oder Vandetanib sind sehr begrenzt. Es gibt in dieser Situation keine Standardtherapie und keine weiteren zugelassenen Arzneimittel.</p> <p>Basis der frühen Nutzenbewertung ist die Basket-Studie LIBRETTO-001. Diese schloss Patient*innen mit NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom und Alterationen des RET-Gens ein.</p> <p>Die Wirksamkeit von Selpercatinib beim RETmut MTC ist hoch. Zwei Drittel der Patient*innen erreichen eine partielle oder sogar eine komplette Remission. Die Remissionen sind nachhaltig, die progressionsfreie Überlebensrate nach 2 Jahren liegt bei 70%.</p> <p>Ein direkter Vergleich mit anderen Therapieoptionen liegt für das RETmut MTC nicht vor.</p> <p>Im indirekten Vergleich liegen die Remissionsraten oberhalb der Ergebnisse von Cabozantinib oder Vandetanib in einer früheren Therapielinie. Die publizierten Daten zu Selpercatinib in der Erstlinientherapie zeigen ebenfalls eine Remissionsrate von 70%.</p> <p>Neben der Verlängerung der Überlebenszeit sind Lebensqualität und Therapie-assoziierte Nebenwirkungen für Patient*innen von besonderer Relevanz. Lebensqualität war jedoch in den zur Zulassung führenden Phase III Studien zu Cabozantinib [14] und Vandetanib [18] nicht berichtet worden. Zu den Nebenwirkungen gehören bei Cabozantinib und Vandetanib vor allem Diarrhoe und Hand-Fuß-</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten Daten vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Nuklearmedizin), AIO, GPOH

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)
	<p>Syndrom. Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 ist bei Selpercatinib insgesamt niedriger, auch diese beiden belastenden Nebenwirkungen treten seltener oder nicht auf. Das Nebenwirkungsprofil von Selpercatinib unterscheidet sich demnach maßgeblich von den beiden zugelassenen Präparaten Vandetanib und Cabozantinib. Für Vandetanib lag die Rate der Patienten, die wegen eines unerwünschten Ereignisses die Therapie abbrechen, bei 12% [18], für Cabozantinib bei 16% [14].</p> <p>Selpercatinib ist das erste, gezielt wirksame Arzneimittel beim RET-mutierten MTC. Die aktuell vorliegenden Daten zeigen hohe Ansprechraten und nachhaltige Remissionen bei vorbehandelten Patient*innen. Im indirekten Vergleich mit den beiden zugelassenen Standardtherapien und in den bisherigen, klinischen Erfahrungen erscheint das Nebenwirkungsprofil von Selpercatinib günstiger als das der beiden zugelassenen Multityrosinkinaseinhibitoren Vandetanib und Cabozantinib.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015/2016, Häufigkeiten und Trends: Schilddrüse, 12. Ausgabe; 118 – 121, 2019.
2. Roman S, Lin R, Sosa JA: Prognosis of medullary thyroid cancer. *Cancer* 107:34-42, 2006. DOI [10.1002/cncr.22244](https://doi.org/10.1002/cncr.22244)
3. Hadoux J, Schlumberger M. Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31(3): 335–347, 2017. DOI:
4. Wu LT, Averbuch SD, Ball DW et al.: Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Cancer* 73:432-436, 1994. DOI: [10.1002/1097-0142\(19940115\)73:2<432::aid-cncr2820730231>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940115)73:2<432::aid-cncr2820730231>3.0.co;2-k)
5. Deutschbein T, Matuszczyk A, Moeller LC et al.: Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: a single-center experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 119:540-543, 2011. DOI: [10.1055/s-0031-1279704](https://doi.org/10.1055/s-0031-1279704)
6. 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)
7. Sherman SI, Clary DO, Elisei R et al.: Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer* 122:3856-3864, 2016. DOI: [10.1002/cncr.30252](https://doi.org/10.1002/cncr.30252)
8. Schlumberger M, Elisei R, Müller S et al.: Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 28:2813-2819, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdx479](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx479)
9. Oba T, Chino T, Soma A et al.: Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Endocr J* 67:1215-1226, 2020. DOI: [10.1507/endocrj.EJ20-0171](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0171)
10. [Koehler VF, Adam P, Frank-Raue K et al.](#): Real-World Efficacy and Safety of Cabozantinib and Vandetanib in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid* 31:459-469, 2021. DOI: [10.1089/thy.2020.0206](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0206)
11. Efstathiadou ZA, Tsentidis C, Bargiota A et al.: Benefits and Limitations of TKIs in Patients with Medullary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J* 10:125-129, 2021. DOI: [10.1159/000509457](https://doi.org/10.1159/000509457)
12. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B et al.: Efficacy of Selpercatinib in *RET*-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 383:825-835, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2005651](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005651)
13. Filetti S, Durante C, Hartl D et al.: Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for

- diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 30:1856-1883, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz400](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400)
14. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP et al.: Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 29:3639-3646, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.48.4659](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.4659)
 15. 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)
 16. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
 17. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
 18. Wells Jr SA, Robinson BG, Gagel RF et al.: Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 30:134-141, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.35.5040](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5040)

5.4 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	6.7.2021
Stellungnahme zu	Selpercatinib (Retsevmo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juni 2021 eine IQWiG-Nutzenbewertung zu Selpercatinib (Retsevmo) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht. Die Zulassung des Arzneimittels erfolgte unter Auflagen (conditional approval), u. a. auf der Grundlage einer Studie mit einem sog. Basket-Design ohne Kontrollarm (LIBRETTO-001).</p> <p>Selpercatinib ist u.a. zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Best-Supportive-Care fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an.</p> <p>Die Evidenz aus der vorgelegten Basket-Studie sowie Vergleichen mit dem Studienarm einer anderen Studie wird auch bei dieser Bewertung als nicht verwertbar eingestuft. Das IQWiG begründet dies mit Abweichungen bei Patientencharakteristika, Verzerrungspotenzialen sowie der Größe der beobachteten Effekte beim Gesamtüberleben. Der Hersteller beansprucht im Dossier für alle Anwendungsgebiete von Selpercatinib einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anforderungen der Nutzenbewertung sollten die Besonderheiten der personalisierten Medizin berücksichtigen</p> <p>Es handelt sich um die dritte Nutzenbewertung eines Arzneimittels, welches mit einem neuen klinischen Bewertungskonzept (Basket-Studie) zugelassen wurde. Das Konzept wurde in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden konzipiert, um die Besonderheiten der personalisierten Medizin bei der Entwicklung von Arzneimitteln besser berücksichtigen zu können und den betroffenen Patienten einen schnellen Zugang zu einer wirksamen Therapie zu ermöglichen.</p> <p>Mit dem nicht belegten Zusatznutzen zeigt sich, dass die bestehenden Anforderungen der Nutzenbewertung beim IQWiG dem neuen klinischen Bewertungskonzept nicht gerecht werden. Zielgerecht wäre es, dass der G-BA einen konstruktiven Umgang mit dem neuen Konzept anstrebt, um die Therapievorteile des neuen Arzneimittels in dieser speziellen Situation auch in der Nutzenbewertung anzuerkennen.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>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 Entscheidung des G-BA zur</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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: vfa

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Selpercatinib (D-656 und D-657)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 26. Juli 2021

von 14:56 Uhr bis 15:49 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma Lilly Deutschland GmbH:

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Herr Dr. Stoffregen

Herr Dr. Langer

Frau Rämisch

Angemeldete Teilnehmende der Firma Roche Pharma AG:

Frau Dr. Janke

Frau Dr. Holzer

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

Frau Lieb (nicht zugeschaltet)

Herr Waldmann (nicht zugeschaltet)

Angemeldeter Teilnehmender der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE):

Herr Prof. Dr. Fassnacht

Angemeldeter Teilnehmender der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):

Herr Prof. Dr. Dr. Kroiß

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

Herr Hanusch

Beginn der Anhörung: 14:56 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nochmals herzlich willkommen! Erneut geht es um den Wirkstoff Selpercatinib, einmal Dossier 656, einmal Dossier 657. Das erste Dossier beleuchtet die Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen. Das zweite Anwendungsgebiet ist die Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen.

In beiden Fällen ist die Basis die Dossierbewertung durch das IQWiG vom 11. Juni; die hatten wir eben auch schon. Wir haben hier in beiden Bereichen, sowohl zu dem Dossier 656 wie auch zu dem Dossier 657, Stellungnahmen bekommen von Lilly als pharmazeutischem Unternehmer, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, von Roche Pharma und vom Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Als Teilnehmende für heute begrüße ich für den pharmazeutischen Unternehmer Frau Professor Dr. Kretschmer, Herrn Dr. Stoffregen sowie Herrn Dr. Langer. Er ist in Italien; wie ist das Wetter da?

(Herr Dr. Langer (Lilly): Sehr gut, 32 Grad!)

– Ich habe Malle abgesagt; es war mir für übernächste Woche wegen der Inzidenzen zu gefährlich. Ich wollte sowieso nicht an den Ballermann; da habe ich Hausverbot und komme wegen des Alters als Multimorbundus nicht mehr rein. Ich wollte es ganz kultiviert machen, ich wollte mich compliant verhalten und habe auf Sardinien umgebucht, die gleiche Leistung für das dreifache Geld, und da brennt jetzt der Wald. Irgendwie läuft das dieses Jahr suboptimal. – Von Lilly ist noch Frau Rämisch zugeschaltet. Des Weiteren ist anwesend Herr Professor Wörmann von der DGHO.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich gleich ergänzen, damit Sie sich noch schlechter fühlen: Die DGN ist nicht die Neurologie, sondern die Nuklearmedizin!)

– Bei mir steht „Neurologie“.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Auf den Logos kann man es unterscheiden!)

– Ich kriege das für Multimorbide in größerer Schrift aufbereitet. Ich werde hier hereingeschoben und hingesezt und kriege das häppchenweise aufbereitet. Ich werde das nachher unnachgiebig ahnden. Das wird noch Folgen haben. – Wir haben das für das Protokoll berücksichtigt – dann ist das okay –: Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin hat eine Stellungnahme eingereicht. Damit ist der Tag aber absolut dahin, Herr Professor Wörmann; so ist es. – Des Weiteren sind zugeschaltet Herr Professor Dr. Fassnacht von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, Herr Professor Dr. Dr. Kroiß von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft,

(Herr Prof. Dr. Dr. Kroiß [AIO]: Und auch DGE!)

Herr Hanusch vom Verband forschender Arzneimittelhersteller, Frau Dr. Janke und Frau Dr. Holzer von Roche. Frau Lieb und Herr Waldmann von Bristol fehlen. Ist sonst noch jemand dabei, der nicht aufgerufen worden ist? – Keiner.

Dann dürfen Sie, Frau Kretschmer, wieder zu beiden Anwendungsgebieten etwas sagen. Anschließend treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Herr Hecken, vielen Dank. – Meine Damen und Herren, zweite Runde zu Selpercatinib und jetzt zum Schilddrüsenkarzinom. Wir sind immer noch in gleicher Besetzung hier. Mein Kollege Herr Stoffregen beantwortet die Fragen zur Medizin, Frau Rämisch steht für Fragen aus dem Dossier und einigen Analysen zur Verfügung, der Kollege in Italien, Herr Langer, ist für die Statistik zuständig. Mein Name ist Beate Kretschmer; ich leite die Abteilung Market Access.

Schilddrüsenkarzinome treten glücklicherweise sehr selten auf. Es gibt weniger als 9.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland. Grundsätzlich haben die Patienten eine gute Prognose. Liegen allerdings Treibermutationen vor, verschlechtert sich die Prognose deutlich. Bei den Treibermutationen spielen Veränderungen auf dem RET-Gen eine Schlüsselrolle. Insgesamt bleibt die Zahl der Patienten immer noch sehr sehr klein. Mit RET-Veränderungen müssen wir von circa 100 Patienten in Deutschland pro Jahr beim fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom ausgehen, bei denen die exklusive RET-Gen-Veränderung den Tumor treibt.

Trotz der geringen Zahl können von der passgenauen, zielgerichteten Therapie mit Selpercatinib die Patienten extrem gut profitieren. Denn auch hier haben wir das Phänomen: Das Treibergen ist die Ursache für das Tumorgeschehen. Deshalb können wir mit Selpercatinib auch hier den Tumor für das Schilddrüsenkarzinom an der Wurzel packen und das Besondere an diesem Therapieansatz für die Patienten tatsächlich zugänglich machen.

Das Schilddrüsenkarzinom tritt nicht nur bei Erwachsenen, sondern leider auch bei Jugendlichen auf. Wie erwähnt, ist es gut und erfolgreich behandelbar. Bei den wenigen Patienten, bei denen der Krebs metastasiert, passiert das häufig erst nach vielen Jahren. Die Patienten sind schon fast der Meinung, dass sie geheilt sind. Deshalb trifft sie die Diagnose „Es treten Metastasen auf, der Krebs ist wieder da“ besonders hart. Wenn die Metastasen in den Stimmbändern liegen, fragt sich der Patient sofort: Werde ich meine Stimme verlieren?

Da es nur wenige Therapien gibt – wir haben bereits zwei erwähnt, Herr Hecken –, ist der Bedarf an weiteren Therapieoptionen für diese Tumorentität besonders hoch. Bis zur Einführung von Selpercatinib standen nur die Multikinaseinhibitoren zur Verfügung. Waren die ausgeschöpft, blieb nur noch Best Supportive Care. Das heißt, Selpercatinib bedient für die Erwachsenen und die Kinder einen sehr hohen medizinischen Bedarf in der Therapie. Durch den klaren Zusammenhang zwischen RET-Gen-Veränderung und Tumorstadium sprechen die Patienten extrem gut auf die Therapie an. Wir haben schon gesagt: Wir packen den Tumor hier an der Wurzel.

Wichtig auch hier: Die Patienten sollten und müssen, um von der Therapie profitieren zu können, eine qualitativ hochwertige Gendiagnostik durchlaufen, sodass man sicher sein kann, dass die Ursache für das Tumorgeschehen die Veränderung auf dem RET-Gen ist. Selpercatinib ist das erste zugelassene Therapeutikum für die RET-Gen-Veränderung beim fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom. Es wird oral und in der Monotherapie angewendet.

Die EMA hat es auf Basis der LIBRETTO-Studie, der Daten der Phase I und II, zugelassen und hat wie auch für das NSCLC einen beträchtlichen therapeutischen Vorteil gesehen: weil es eben so etwas Besonderes ist.

Bei der frühen Nutzenbewertung standen wir vor der Herausforderung: Wie stellen wir Ihnen den Zusatznutzen dar? In Phase I und II gab es nur eine einarmige Studie. Wir haben auch hier nichts unversucht gelassen und alle methodisch möglichen Belege zusammengeholt und für Sie aufbereitet. Das sind die 360 Patienten aus der ITT-Population. Ich habe vorhin gesagt, es gibt circa 200 neue Patienten pro Jahr, und wir haben Daten von 360 Patienten in der Studie aufarbeiten können. Wir haben intraindividuelle Vergleiche durchgeführt, und wir haben indirekte Vergleiche vorgenommen.

Auf Basis dieser Auswertungen können wir auch hier die sehr hohe Überlebensrate von fast 95 Prozent im ersten Jahr und fast 80 Prozent im zweiten Jahr zeigen. Auch hier gibt es ein

sehr schnelles und lang anhaltendes Ansprechen von mindestens 1,5 Jahren. Das mediane Überleben in der Zweitlinie liegt bei mindestens zwei Jahren. Wir warten auf die Daten für spätere Linien.

Bei der Symptomlast finden wir weniger Schmerzen, weniger Fatigue, weniger Diarrhö, und das bei einer verbesserten Lebensqualität. Bei den indirekten Vergleichen zeigt sich, dass Selpercatinib den Multikinaseinhibitoren und Best Supportive Care überlegen ist. Herauszuheben ist insbesondere die verlängerte Zeit beim Zweijahresüberleben. Denn bei Selpercatinib leben noch 81 Prozent der Patienten nach zwei Jahren, während es bei Best Supportive Care nur noch 41 Prozent sind.

Trotz der Limitationen, die wir auch durch die limitierte Datenlage haben, sehen wir darin einen überzeugenden Effekt von Selpercatinib gegenüber den bisherigen Therapien.

Auch beim Schilddrüsenkarzinom ist das Sicherheitsprofil von Selpercatinib gut, was besonders bei den stark vorbehandelten Patienten von großer Bedeutung ist. Nur wenige Patienten brechen die Therapie ab, und es gab nur wenige Grad 3/4-unerwünschte Ereignisse zu berichten.

Insgesamt stellt Selpercatinib für die wenigen Patienten mit nachgewiesener RET-Gen-Veränderung eine zielgerichtete, passgenaue Therapieerweiterung dar und kann das Überleben von Erwachsenen und Kindern mit Schilddrüsenkarzinom verlängern. Es ist nach den indirekten Vergleichen den Multikinaseinhibitoren und dem Best Supportive Care überlegen.

Daher sehen wir auch bei den Schilddrüsenkarzinomen mit einer passgenauen, zielgerichteten Therapie, die den Tumor an der Wurzel packt, zusammen mit den dargelegten Ergebnissen einen Zusatznutzen für Selpercatinib als gerechtfertigt an. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, für diese Einführung. – Eine erste Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften. Wir sprechen hier über eine fortgeschrittene Therapiesituation. Wir sprechen über Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom nach Anfangstherapie-linienbehandlung. In diesem Zusammenhang haben Sie in Ihren Stellungnahmen sehr kritisch angemerkt, dass wir uns als zweckmäßige Vergleichstherapie sehr stark auf Best Supportive Care fokussiert haben. Sie haben ausgeführt, dass noch weitere aktive Therapien zur Verfügung stünden, auch in der fortgeschrittenen Therapielinie. Vielleicht können Sie, damit wir das entsprechend protokollieren können, ein bisschen weiter ausführen. – Herr Professor Wörmann, Sie haben sich als Erster gemeldet, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich mache nur den Aufschlag. Wir haben in der Diskussion über diese Dossiers anhand publizierter Daten geschaut, wie die Versorgung auch in Deutschland ist. Da stellt sich heraus, dass es nicht einarmig ist. Das heißt, es ist sowohl beim medullären Schilddrüsenkarzinom als auch bei den nichtmedullären – ich fasse zusammen – anaplastischen und den anderen Karzinomen so. Bei dem medullären Schilddrüsenkarzinom gibt es zwei zugelassene Substanzen, Vandetanib und Cabozantinib. In der Versorgung wird geswitcht. Wenn der Patient das eine nicht verträgt oder resistent geworden ist, wird das andere eingesetzt. Dasselbe findet mit Sorafenib und Lenvatinib in der Versorgung statt. Insofern ist es für uns zu eindimensional, zu sagen, dass in den beiden Entitäten jeweils schon Best Supportive Care der Standard sei. Das findet in der Versorgung so nicht statt und wird auch durch die Zulassung gedeckt. Denn dort wird nicht festgelegt, ob man in der Erst- oder Zweitlinientherapie die Multikinaseinhibitoren geben kann. Deswegen hatten wir gesagt: Es ist – auch wenn es insgesamt eine kleine Gruppe ist – doch etwas differenzierter. Das heißt, für die Erstlinientherapie ist es genau so, wie es beschrieben ist. Aber nach der Erstlinientherapie gibt es mehrere Optionen, nämlich sozusagen das Crossover oder jetzt das Selpercatinib einzusetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Im Prinzip sagen Sie also, die Multikinaseinhibitoren werden immer in der Und-Verknüpfung eingesetzt, wenn ich das richtig verstanden habe.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, wenn der Patient weiter in gutem Zustand ist und es nicht Nebenwirkungen gibt, wird es nacheinander eingesetzt. Ab der Drittlinie käme erst Best Supportive Care.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay; dann habe sogar ich das verstanden. – Herr Professor Fassnacht und Herr Professor Kroiß, sehen Sie das genauso?

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Prinzipiell würde ich das sicher genauso sehen. Von den vier Substanzen sind jeweils zwei dafür zugelassen und werden, denke ich, sicher entsprechend eingesetzt. Es ist natürlich so – dazu kann sich vielleicht der Patientenvertreter noch äußern – , dass die Medikamente vom Nebenwirkungsprofil her sehr unterschiedlich sind und es Patienten gibt, bei denen von vornherein klar ist, dass man von den jeweils infrage kommenden zwei Medikamenten eines nicht einsetzen kann, und schon ist man in der Situation, dass es nur ein einziges gibt. Aber prinzipiell, wenn der Patient in gutem Zustand ist – das sind viele der Patienten –, würde ich das genauso sehen. Es ist schon so – ohne jetzt der Diskussion vorzugreifen –, dass viele Patienten die extrem gute Nebenwirkungssituation positiv sehen und der Wunsch an uns herangetragen wird, schon für die Erstlinie das Medikament einzusetzen. Das ist jedoch eine andere Diskussion. Aber formal ist das sicher so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Fassnacht. – Herr Kroiß, sehen Sie das auch so?

Herr Prof. Dr. Kroiß (AIO): Ich kann das unterstreichen; die Behandlungsrealität bisher war so. In der Zukunft wird es sicherlich insoweit noch bedeutsamer werden, als die Patienten, wie Professor Fassnacht schon gesagt hat, die Präparate zunehmend differenziert einschätzen können. Einer der wesentlichen Unterschiede ist das Nebenwirkungsspektrum. Wir haben an der Zulassungsstudie und den Folgestudien teilgenommen und insgesamt 25 Patienten mit Selpercatinib im Rahmen der Studien betreut. Wir haben damit einen sehr guten Einblick in das Nebenwirkungsprofil. Das deckt sich mit dem, was wir in den Studien selbst publiziert hatten. Insofern würden tatsächlich viele Patienten eine Zweitlinientherapie mit einem anderen Multityrosinkinaseinhibitor bekommen mit entsprechender Nebenwirkungslast.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Kroiß. – Herr Rimmele, Patientenvertreter.

Herr Rimmele: Ich sehe das Problem etwas differenzierter. Das Schilddrüsenkarzinom, auch wenn es metastasiert ist, wächst in der Regel langsam. Den Betroffenen ist klar: Die bisherigen TKIs sind ziemlich nebenwirkungsstark, und es wird individuell abgewogen, inwieweit man zuvor Best Supportive Care macht. Ich kenne einige Patienten, die seit mehreren Jahren Lebermetastasen haben. Die werden ab und zu operiert. Ich sehe eher die Frage, wie gut bei der Erstlinie abgegrenzt wurde, dass diese Patienten Selpercatinib brauchen. Diese Frage ist bei den anderen zugelassenen Substanzen auch offen. Denn bisher wissen wir nicht wirklich, wann die TKIs am besten eingesetzt werden, und zwar wegen ihrem starken Nebenwirkungsprofil. Mit Selpercatinib – das schildern die Betroffenen – haben wir ein Medikament, das wesentlich besser verträglich ist. Patienten, die zuvor ein anderes TKI hatten, können plötzlich wieder arbeiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rimmele. – Frau Müller, bitte, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Oder möchte von den medizinischen Fachleuten jemand mehr dazu sagen? – Okay. Ich habe jetzt mitgenommen, dass aus klinischer Sicht – die Patientenvertretung, auch die Fachgesellschaften haben sich geäußert –, obwohl kein verwertbarer Vergleich vorliegt, Selpercatinib verträglicher erscheint. Ich habe zwar mitgenommen, dass vor Selpercatinib häufig zwischen den TKIs gewechselt wurde, mit der Alternative weiterbehandelt wurde, aber aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils teilweise auch BSC gegeben wurde und jetzt

eine gewisse Präferenz für Selpercatinib besteht, gerne schon Firstline, was nicht zugelassen ist, aber wenigstens in der Secondline statt des alternativen TKI. Durch die Einführung von Selpercatinib hat sich in der Praxis der Stellenwert geändert, so habe ich das mitgenommen. Vielleicht kann sich die Patientenvertretung dazu noch äußern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe die Patientenvertretung noch auf der Liste, auch die Kliniker möchte ich noch einmal abfragen. Das „und“ habe ich genauso mitgenommen. Die Alternative ist, man nimmt wegen der Nebenwirkungen der TKIs zunächst auch in der Firstline keinen in Anspruch, weil man sagt: BSC ist vielleicht besser. Der Patientenvertreter hat gesagt, da lässt man sich ab und zu an der Leber operieren. Das halte ich für eine Aussage, die wir sicherlich noch einmal diskutieren müssen. Aber den vorangegangenen Teil habe ich genauso verstanden, wie Sie es zusammengefasst haben. – Zunächst der Patientenvertreter, Herr Rimmele und dann die drei Kliniker.

Herr Rimmele: Es geht vor allem um die Erstlinie. Da geht es um die harte Abgrenzung, wann ein TKI oder jetzt auch Selpercatinib wirklich einsetzbar ist. Wir haben auch mitbekommen, dass bei der Suche nach Patienten, weil es so wenige sind, Patienten angeschrieben wurden, die eigentlich noch gar keinen TKI brauchten. Das finde ich, wenn es um die Daten geht, kritisch. Wir haben auch bei den alten zugelassenen TKIs gesehen, dass kein klarer Cut-off gemacht wurde, wir kein hartes Ding haben, dass wir sagen: Jetzt brauchen wir wirklich TKI.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich würde mit Herrn Kroiß anfangen, Sie waren an der Studie beteiligt. Ist das so, wie es der Patientenvertreter sagt?

Herr Prof. Dr. Dr. Kroiß (AIO): Das Problem, dem wir uns hier gegenübersehen, ist, dass wir in der Erstlinie tatsächlich Best Supportive Care – wir sagen eher: Watchful Waiting – anwenden, um den idealen Moment des Therapiebeginns nicht zu verpassen. Das kann man Best Supportive Care nennen, es ist eher ein aufmerksames Beobachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist Watchful Waiting, BSC ist, wenn es keine Alternative gibt. Und hier warten Sie, bis der Blattschuss sitzt, also bis Sie ihn am besten treffen – Entschuldigung.

Herr Prof. Dr. Dr. Kroiß (AIO): Bis wir das entsprechend zugelassene Medikament einsetzen in der Abwägung zwischen den zu erwartenden Nebenwirkungen. Wenn dann die Therapieentscheidung gefallen ist, ist sie in der Folgelinie natürlich weiterhin bestehend. Das ist, glaube ich, aber herübergekommen. Dann ist die Frage: Ein zweiter TKI, der Multityrosinkinaseinhibitor, wäre dann aktuell wahrscheinlich der Standard – wenn es der Patient vom AZ und anderen Komorbiditäten her noch erhalten kann. Das ist durch dieses neue Medikament sicherlich insoweit geändert, als in den Studien die Patienten zum Teil mehrere Vortherapien hatten, wie Sie wissen, und auch entsprechend durch die Nebenwirkungen im Allgemeinzustand und auch durch den Progress der Tumorerkrankung sicherlich deutlicher beeinträchtigt waren und dann durch das Selpercatinib zum Teil – die Vertreterin des pharmazeutischen Unternehmers hat es gerade dargestellt – auch eine Verbesserung ihres Allgemeinzustands mit sowohl therapie- als auch krankheitsassoziierten Symptomen erreicht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann würde ich noch Herrn Fassnacht fragen und dann Herr Wörmann. Wie gesagt, Watchful Waiting ist der richtige Begriff.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Da würde ich Herrn Kroiß voll zustimmen. Beim Watchful Waiting können sicher neben der schon von Herrn Rimmele genannten OP andere Lokalverfahren wieder eine Rolle spielen. Es ist ein wichtiger Punkt. Ich war bei der Anhörung für Vandetanib oder Cabozantinib vor zehn Jahren dabei. Auch da ging es darum, als wesentlichen Schritt den Beginn festzulegen. Deswegen ist es wichtig, dass das bei Zentren erfolgt, die mit dieser Erkrankung Erfahrung haben, die also auch Erfahrungen haben, dass es Patienten gibt, die zehn Jahre völlig stabil sind, und es unnötig ist, sie den Nebenwirkungen auszusetzen. Dazu braucht es eine gewisse Erfahrung. Dieses Abwägen ist der einzige Punkt.

Wenn jetzt – ich sage es etwas flapsig – irgendein Endokrinologe, Nuklearmediziner oder Onkologe weiß, dass es ein tolles Medikament gibt, und das dann einfach verschreibt, ist das manchmal auf lange Sicht aus diversen Gründen nicht geeignet. Wenn das richtig abgewogen ist, ist es, glaube ich, ein großer Nutzen. Ich merke in der Diskussion mit Patienten, die eine Erstlinie hinter sich haben und das Medikament jetzt prinzipiell infrage käme, dass die Argumente für den zweiten Multityrosinkinaseinhibitor den Patienten gegenüber schwierig sind, weil einfach das Nebenwirkungsprofil deutlich besser ist, auch die Ansprechrate. Man hat da wenig Argumente, die aus Patientensicht nachvollziehbar sind. Dies sei hier noch angemerkt.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Genau dasselbe, keine große Ergänzung. Das ist eine typische chronische Krebskrankheit. Die Patienten sind hohe Experten in dieser Erkrankung. Es ist ganz wichtig, dass wir Ärzte nicht zu schnell sind. Der Patient entscheidet, wie hoch der Leidensdruck ist. Das ist nicht immer der Laborwert, der weiter ansteigt. Vor allem ist es der erlebte Leidensdruck, was die Symptomatik angeht. Herr Fassnacht hat es schon gesagt – wir haben das bei einer früheren Anhörung diskutiert –, dass über 60 Prozent der Cabozantinib-Patienten nach kurzer Zeit die Dosis reduzieren, weil die Nebenwirkungen so stark sind. Genau das ist es. Das sind hoch nebenwirkungsbelastete Medikamente. Deswegen – die Patienten reden untereinander – ist in der individuellen Abwägung häufig das Abwarten für den Patienten der korrektere Weg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wortmeldungen? – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich hatte angekündigt, dass ich noch weitere Fragen habe. Ich gehe getrennt vor, nach medullärem und nichtmedullärem Schilddrüsenkarzinom. Ich fange mit dem medullären an. Ich richte mich an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben auch hier einen historisch nicht adjustierten Vergleich vorgelegt mit der RCT EXAM, die Cabozantinib mit Placebo vergleicht. Wir hatten schon beim Non-small cell lung cancer diskutiert, inwieweit die vorgelegten historischen Vergleiche überhaupt die Patientenpopulation ausreichend repräsentieren. Da hatten Sie nachgebessert. Nun haben wir in der EXAM-Studie 111 Patienten in der Kontrollgruppe, von denen immerhin ein bisschen mehr als die Hälfte eine Reputation hatten, von denen aber, wenn ich es richtig verstanden habe, nur 9, also 8 Prozent, mit Vandetanib vorbehandelt waren, und eine Vorbehandlung mit Cabozantinib, die zweite Option im Anwendungsgebiet, wenn nicht beide, war sogar ausgeschlossen. Jetzt ist meine Frage: Inwieweit besteht da überhaupt klinisch eine Vergleichbarkeit mit dem Anwendungsgebiet von Cabozantinib und der LIBRETTO-001-Studie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Rämsch, bitte.

Frau Rämsch (Lilly): Wir haben beim MTC wie auch beim NSCLC über eine systematische Literaturrecherche geschaut, wo wir Evidenz für einen indirekten Vergleich, die wir heranziehen können, finden können. Wir sind dabei eben auf die EXAM-Studie gestoßen. Auch hier – das Schilddrüsenkarzinom ist noch viel seltener, und es sind sehr wenige Patienten mit RET-bedingtem Schilddrüsenkarzinom, deswegen ist die Evidenzlage sehr klein – haben wir die EXAM-Studie herangezogen. Wir wissen, dass es auf der Studienseite ein paar Limitationen gibt. Es ist kein 100-prozentiger Match auf unser Anwendungsgebiet. Sie ist aber aus unserer Sicht die best verfügbare Evidenz, die wir haben, um uns hier mit den Multikinaseinhibitoren und auch der Best Supportive Care zu vergleichen. Wir haben in der Stellungnahme Daten noch nachgereicht, wo diese Unsicherheiten, die Limitationen, die wir beim indirekten Vergleich haben, über verschiedene Sensitivitätsanalysen von einem anderen Blickwinkel betrachtet werden. Aus unserer Sicht zeigen alle Analysen, die wir da vorgelegt haben, in die Richtung, dass wir eine Überlegenheit in der Wirksamkeit von Selpercatinib gegenüber den MKIs und auch Best Supportive Care sehen, eben mit der Evidenz, die wir haben, die uns eine gute Möglichkeit gibt, überhaupt einen Vergleich zu zeigen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rämsch. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Na gut, bestverfügbare Evidenz. Meine Frage richtete sich an die Kliniker. Wenn fast 60 Prozent von denen gar nicht vorbehandelt waren und 42 Prozent mit mindestens einer, ein geringer Teil davon mit Vandetanib – ich weiß, ehrlich gesagt, nicht, was die sonst bekommen haben –, und gar keiner mit Cabozantinib, unter 10 Prozent, die im Anwendungsgebiet vorbehandelt waren, macht das irgendeinen Unterschied? Wirkt es sich aus, ob ich in der Erstlinie oder in der Zweitlinie bin und was für eine Vortherapie ich habe?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer von den Klinikern kann etwas dazu sagen? – Herr Professor Kroiß.

Herr Prof. Dr. Dr. Kroiß (AIO): Mir ist nicht ganz 100-prozentig klar, auf was sich Frau Müller jetzt bezieht. Ich habe es auf die Schnelle jetzt nicht nachsehen können. Der wesentliche Punkt, den ich verstanden habe, ist die Frage: Was haben die Patienten möglicherweise vorher für TKIs bekommen? In der Zeit, bevor es zugelassene Tyrosinkinaseinhibitoren gab, wurden häufig auf Basis kleinerer Studien andere TKI außerhalb von Zulassungen eingesetzt, mit der Rationale, man nimmt das beste Arzneimittel, das es gegen diese damals bereits bekannten Kinaseaktivierungen gibt, auch wenn diese nicht spezifisch dafür vorgesehen waren. Trifft das Ihre Rückfrage dazu, was die Patienten vorher erhalten haben können? Wo könnte ich das zum Vergleich im Modul nachlesen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: In der Bewertung des IQWiG kann man das tatsächlich nachlesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Fassnacht hat sich noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Wenn Sie jetzt die EXAM-Studie heranziehen, so ist das Problem, dass diese Studie Cabozantinib untersucht hat. Da war natürlich Cabozantinib-Vortherapie ausgeschlossen. Das ist selbstimmanent. Insofern muss man auch sagen, dass es zum damaligen Zeitpunkt, als diese Studien liefen – es ist schon mehr als zehn Jahre her – de facto überhaupt keine guten Therapien gab. Es gab Chemotherapien, die, ehrlich gesagt, ziemlich schlecht abschneiden und heute fast überhaupt keine Rolle mehr spielen. Dann gab es in einer zweiten Studie – die Vandetanib-Studie war etwas früher – Vandetanib-vorbehandelte Patienten, und es gab natürlich ein paar experimentell vorbehandelte Patienten mit anderen Tyrosinkinasehemmern. Aber ansonsten ist es schon richtig, dass das natürlich eine Limitation ist. Das ist so. Auch ich fühle mich nicht befähigt, diesen historischen Vergleich so richtig zu bewerten. Mir als Kliniker entspricht er ziemlich genau dem, was ich gefühlsmäßig auch sehe. Deswegen kommt er mir plausibel vor. Ob er methodisch und sonstwie korrekt ist, mag ich nicht zu beurteilen. Es scheint mir plausibel und deshalb, fand ich zumindest, nachvollziehbar, denn die Substanzen, die Multityrosine, sind einfach weniger potent für mehr Nebenwirkungen. Das sind die beiden Dinge, die hängen bleiben. Und zwar in einem substanziellen Anteil. Den Patienten, die mit Substanz A behandelt wurden, also mit Cabozantinib oder Vandetanib, und dann switchen, geht es innerhalb von wenigen Tagen besser, und zwar sowohl von der Tumorsituation als auch von den Nebenwirkungen her. Das ist sehr eindrucksvoll. Dass sich das in der Statistik, die hier mit vorgelegt wurde, widerspiegelt, finde ich erfreulich. Aber über die Methodik sollen sich Experten äußern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Fassnacht, danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Ich habe jetzt mitgenommen, dass damals ein ganz anderer Standard, Chemotherapie, galt, dass es sich aber mit dem deckt, wie Sie klinisch den Benefit gegenüber den jetzigen Vortherapien, die unter 10 Prozent vertreten waren, so wie es zugelassen ist, nämlich Tyrosinkinaseinhibitoren, einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Für mich ganz wichtig ist der Hinweis, den Herr Professor Fassnacht jetzt gegeben hat, dass wir hier jetzt einen indirekten Vergleich machen, in der der Nutzen von Cabozantinib eben belegt werden sollte und dass da Cabozantinib eben nicht

gegen sich selber eingesetzt wird. Das ist logisch, das ist kein Triggereffekt, wo wir gesagt haben, wir suchen uns jetzt möglicherweise eine etwas unwirksamere Substanz heraus, sondern da konnte die Alternative nur lauten, dass ich Cabozantinib gegen Vandetanib in diesem Anwendungsgebiet vergleiche und nicht Cabozantinib gegen sich selber. Das war der Punkt. – Frau Rämisch wollte noch etwas dazu sagen, dann hätten Sie, Frau Müller, die weitere Frage. Bitte schön.

Frau Rämisch (Lilly): Danke schön. – Ich wollte ergänzen, dass wir auch in der Stellungnahme eine Analyse nachgereicht hatten, wo wir Daten aus der Versorgung, also Real World Evidence, von Patienten genommen haben, die mit Cabozantinib oder Vandetanib vorbehandelt waren. Da passen die Anwendungsgebiete gut zusammen. Wir haben auch da die Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber dem MKIs gesehen und das als Sensitivitätsanalyse für die Analysen genutzt, die wir im Dossier hatten, um zu zeigen: Die Effekte sind konsistent, was das angeht. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt weitere Frage von Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte noch ganz kurz zur EXAM-Studie zurückkommen. Es geht um den Placeboarm in der Studie. Dann hätten eben 8 Prozent eine Vandetanib-Vortherapie. Dass sie Cabozantinib nicht haben können, ist logisch. Aber es geht nur um den Placeboarm. Darauf bezog sich meine Frage. Jetzt weiß ich auch, wie die vorbehandelt wurden.

Jetzt zum nichtmedullären Schilddrüsenkarzinom. Da haben wir eine Unterteilung in zwei Subgruppen gemacht, nach histologischer Differenzierung. Differenziertes Schilddrüsenkarzinom ist 1, und anaplastisches ist 2; von seiten des G-BA. Wie schätzen Sie das ein? Ich habe das Problem, dass wir auch andere Differenzierungsgrade haben, nämlich geringdifferenziert. In der Teilpopulation der Studie hatten wir 86 Prozent differenziert – das wäre die Gruppe 1 –, dann hatten wir 10 Prozent geringdifferenziert, die wir hier eigentlich nicht erfasst haben. Ich weiß nicht, gehören die zum differenzierten, zum anaplastischen? Histologisch sind sie eigentlich dazwischen. Wir hatten nur 5 Prozent, die ein anaplastisches Schilddrüsenkarzinom hatten. Hier habe ich eine Frage an die Fachgesellschaften. Wir hatten auch differenzierte Therapieempfehlungen. Wie schätzen Sie das ein? Halten Sie es für sinnvoll, hier in der zVT zwei Subgruppen zu bilden, mit histologischem Differenzierungsgrad? Es geht auch um die Fallzahl. Das anaplastische ist in der LIBRETTO-001-Studie seltener gewesen.

Meine zweite Frage. Wo würden wir die Geringdifferenzierten zuordnen, denn sie passen nicht in unsere Unterteilung anaplastisch versus differenziert. Wie sehen Sie das klinisch?

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

Herr Prof. Dr. Dr. Kroiß (AIO): Danke für die Nachfrage. Man kann relativ einfach antworten. Beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom handelt es sich um eine sehr seltene, sehr aggressive Tumorentität, für die de facto keine Therapieoptionen zugelassen sind. In dem seltenen Fall, in dem eine RET-Fusion vorliegt, handelt es sich bei Selpercatinib um die letztlich einzig sinnvolle Therapieoption, die man diesen Patienten anbieten kann. Insofern gibt es an dieser Stelle ehrlicherweise, abgesehen von Off-Label-Einsätzen oder klinischen Studien, keine Alternativtherapien für den seltenen Fall, dass bei einem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom tatsächlich eine RET-Fusion vorliegt, was auch wiederum selten ist. Das erklärt die äußerst geringe Fallzahl in der Studie. Aus eigener Erfahrung gibt es mehrere Dinge dazu zu berichten. Ein Fall mit einem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom wurde in der LIBRETTO-001-Studie, aber nach Datenschluss auch bei uns behandelt und hat ein gutes Ansprechen gezeigt. Ein anderer Punkt an dieser Stelle, der über das zu Besprechende hinausführt, ist, dass das natürlich auch mit der geeigneten Technik untersucht sein muss, um überhaupt eine solche RET-Fusion bei diesen sehr seltenen Tumoren nachzuweisen.

Das Zweite. Das geringdifferenzierte Schilddrüsenkarzinom ist als solches erst relativ rezent in der WHO-Klassifikation zu finden und ist ein relativ heterogenes Kollektiv. Bei dem man davon

ausgehen muss, wenn dort eine RET-Fusion vorliegt, die das Ansprechen a) vorhersagt und b) in der Situation nicht ganz klar ist, inwieweit die alternativen TKIs sinnvollerweise angewendet werden, gibt es da meines Wissens keine direkten Vergleiche in dieser distinkten seltenen Tumorentität von den alternativ zugelassenen TKIs. Ich könnte mir vorstellen, dass das an dieser Stelle der Hintergrund ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kroiß. – Frau Müller, zufrieden?

Frau Dr. Müller: Ja, teilweise. Ich habe jetzt Informationen dazu bekommen. Meine Frage ist: Wir haben die gleiche zVT bestimmt, Best Supportive Care, sowohl für das differenzierte als auch für das anaplastische Schilddrüsenkarzinom. Vom Zulassungsstatus her bezieht es sich nicht auf BSC. Ist es aus klinischer Sicht sinnvoll, diese Unterteilung vorzunehmen, weil die Prognose so relevant unterschiedlich ist? – Ist sinnvoll, okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann hatte sich auch noch gemeldet. Herr Kroiß hat gerade genickt, jetzt Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Klinisch ist es genau so beantwortet, wie Herr Kroiß dazu gerade genickt hat. Trotzdem muss man infrage stellen, ob die beiden Patienten, über die wir hier jetzt reden, noch weiter in Subgruppen aufgeteilt werden sollten.

Frau Dr. Müller: Das ist genau die Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Solange es noch zwei Patienten sind, kann man Subgruppen machen, wenn es einer wird, und man muss den in Subgruppen aufteilen, wird es schwierig. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber ich kann schon Bemühungen vorhersehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar, kreativ. Dann machen wir auch noch zwei Fachgebiete daraus. Dann gibt es eine eigene Weiterbildungsordnung. Das bekommen wir alles hin, keine Sorge. Der Patient steht im Mittelpunkt. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe jetzt mitgenommen, dass die Geringdifferenzierten eher eine neue WHO-Klassifikation sind. Letzte Frage: Wo waren die, die man heute als geringdifferenziert bezeichnet, früher untergebracht, eher bei den anaplastischen oder eher bei den differenzierten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bei den differenzierten, oder?

Herr Prof. Dr. Kroiß (AIO): Ja.

Frau Dr. Müller: Eine weitere Subgruppe der Differenzierten wäre das sozusagen. – Okay, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Groß vom GKV-Spitzenverband. Bitte schön, Frau Groß.

Frau Groß: Die Frage wurde bereits beantwortet. Es ging auch um die Subgruppen und das anaplastische Schilddrüsenkarzinom. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groß. – Weitere Fragen? – Frau Nink, IQWiG, bitte.

Frau Nink: Ich habe eine Frage. Sie haben in der anderen Anhörung schon erwähnt, dass es auch hier eine RCT gibt, die derzeit läuft oder anläuft. Wann ist diese RCT fertig, und würde sie die Frage im Anwendungsgebiet beantworten, oder sind das überwiegend Erstlinienpatienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kretschmer, Sie haben eben gesagt, bei der Schilddrüse war man irgendwo bei 2026, 2027, jedenfalls unter Lungenkrebs.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ja, das ist korrekt. Nach Lungenkrebs, Ende 2026, ist mir gesagt worden. Es ist Erstlinie, mit Fokus auf MTC, also medullärem Schilddrüsenkarzinom.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. Herr Fassnacht nickt, Herr Kroiß nickt auch.

Herr Prof. Dr. Dr. Kroiß (AIO): Wir nehmen an dieser Studie teil. Es ist definitiv Erstlinie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Frau Müller noch einmal.

Frau Dr. Müller: Nur noch einmal zu der Studie bei medullärem Schilddrüsenkarzinom, also Erstlinie nicht im Anwendungsgebiet, was wir im Jahr 2026 erwarten. Sind da auch Patienten mit einem nichtmedullärem Schilddrüsenkarzinom enthalten oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nach meiner Unterlage sind keine drin.

Frau Dr. Müller: Das hatte ich auch so verstanden, aber ich wollte sicherheitshalber nachfragen. – Keine. Da sind auch keine Studien für dieses Anwendungsgebiet geplant, oder sind da welche geplant?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Nein. Das liegt in der Natur der Sache. Wir haben gerade schon davon gesprochen, dass es so wenige Patienten sind. Wir sind schon froh, dass wir die Phase III zu Firstline medullär zustande bringen. Da sind wir genau an des Pudels Kern, was bei dieser passgenauen zielgerichteten Therapieform das Thema ist. Wir finden nicht ausreichend viele Patienten in einer sinnhaften Zeit, um hier die Studie durchzuführen – bis Ende 2026. Wir haben die 2020 aufgelegt. Das sind über sechs Jahre. Das sind wahnsinnige Laufzeiten für eine klinische Studie. Das ist schon sehr ungewöhnlich.

Frau Dr. Müller: Ich wollte nur sicherheitshalber nachfragen. Ich habe es auch so mitgenommen, dass es dort keine gibt; hier ist es ein anderes Anwendungsgebiet. Non-small cell lung cancer ist aber das gleiche Anwendungsgebiet. Das ist eine andere Anhörung. Oder gibt es da auch Unterschiede?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Nein, das ist für NSCLC, wie besprochen, RET-verändertes medulläres Schilddrüsenkarzinom.

Frau Dr. Müller: Die Linie dort?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Firstline.

Frau Dr. Müller: Auch Firstline? – Okay, danke. Also, die beiden vergleichenden Studien befinden sich jeweils in einer anderen Linie als das, worüber wir hier sprechen.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Genau.

Frau Dr. Müller: Danke. Das ist wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Patientenvertretung noch einmal. Bitte.

Herr Rimmele: Mich würde interessieren, inwieweit auch bei der RET-Mutation das Codon unterschieden oder mit erfasst wird. Es ist ja unterschiedlich aggressiv, wo die Mutation auftritt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kann dazu jemand etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Dr. Kroiß (AIO): Sie beziehen sich auf die randomisierte 531-Studie, vermute ich, Das Codon wird nicht als Auswahlkriterium berücksichtigt, aber wird explorativ bestimmt. – Herr Stoffregen hat sich gerade schon gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stoffregen.

Herr Dr. Stoffregen (Lilly): Wir haben auch beim medullären Schilddrüsenkarzinom eine begrenzte Anzahl von Patienten und eine Reihe von Codons, die attackiert werden, wenn sie eine Mutation haben. Es gibt bisher keine zuverlässigen Informationen, dass es beim einen mehr wirkt oder weniger. Es gibt in der Gesamtwertung den Hinweis darauf, dass, wenn diese Alteration da ist, eine hohe Wirksamkeit da ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also wird im Prinzip nur beschrieben, wie jetzt von Herrn Professor Kroiß gesagt wurde, es wird erhoben, hat aber keine Folgerung, was Einteilung oder Rekrutierung von Patienten oder Beobachtung angeht. Ist das richtig, haben wir das richtig verstanden? – Herr Stoffregen noch einmal.

Herr Dr. Stoffregen (Lilly): Ja, das ist korrekt so. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. – Weitere Fragen, bitte? – Keine mehr. Dann dürfen Sie wieder, Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Herr Vorsitzender, vielen Dank. Wir haben aus der NSCLC-Anhörung etwas übertragen. Die Zuhörer, die nicht dabei waren, haben das natürlich verpasst. Ich glaube, im Kern haben wir es sehr ähnlich diskutiert. Mit Selpercatinib für RET-Gen-veränderte Patienten haben wir mit Selpercatinib auch hier beim Schilddrüsenkarzinom eine bedeutsame Weiterentwicklung für die Therapie. Wir haben beim Schilddrüsenkarzinom grundsätzlich sehr wenige Patienten, die in Deutschland mit Neudiagnosen und dem RET-Gen auftreten. Wir haben davon gesprochen, dass es unter 100 Patienten in Deutschland sein werden, die diese exklusive RET-Gen-Veränderung haben. Wir haben dort noch kleine Untergruppen, von denen wir gesprochen haben, für die es gar keine Therapien gibt und für die jetzt erstmals mit Selpercatinib eine Therapieoption zur Verfügung steht. Auch hier das Besondere: dieses Fassen des Tumors an der Wurzel, weil das exklusive Treiberger in direkten Zusammenhang mit dem Tumorwachstum gesetzt werden kann.

Nach den Daten, die wir gezeigt haben, die auch im Vergleich zu den Multikinaseinhibitoren, die zur Verfügung stehen und von denen wir gehört haben, dass sie mit einem ungünstigeren Sicherheitsprofil verbunden sind, haben wir mit Selpercatinib ein gut wirksames Produkt, das wenig Grad 3/4-unerwünschte Ereignisse aufweist, gut vertragen wird und damit im Vergleich zu den Multikinaseinhibitoren eine explizite Alternative darstellt.

Wenn wir die Daten aus unseren indirekten Vergleichen hinzunehmen, wo wir sehen konnten, dass das Zweijahresüberleben deutlich verbessert ist und wir auch bei OS-Daten im Vergleich zu Best Supportive Care fast eine Verdoppelung des medianen Überlebens sehen, dann haben wir in Summe mit Selpercatinib ein Produkt, das für den Patienten einen Unterschied zu dem macht, was bisher zur Verfügung steht.

Die Limitationen haben wir diskutiert. Die Daten, die wir angebracht haben, haben alles aufgeföhren, was methodisch möglich ist. Wir haben uns bemüht, hier alles zu versuchen. Ich habe von den Klinikern gehört, dass das, was aus dem indirekten Vergleich herausgekommen ist, sich jetzt schon mit dem deckt, was die Kliniker in der täglichen Anwendung sehen. Daher haben wir ein schönes gesamtheitliches Bild, eine hochwirksame Substanz, gut verträglich, die für die Patienten mit Schilddrüsenkarzinom einen Fortschritt für ihre Behandlung darstellt. Wir wären erfreut, hier einen Zusatznutzen zu sehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Kretschmer. Herzlichen Dank an Sie, an Ihr Team. Dank auch an die drei Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das zu diskutieren haben. Wie gesagt, die Limitationen sind das Problem. Das kennen wir, das haben Sie auch selber adressiert. Da müssen wir schauen, wie wir damit am Ende des Tages umgehen können.

Damit ist diese Anhörung für heute beendet. Ich bedanke mich bei allen, wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Ich schließe die Sitzung.

Schluss der Anhörung: 15:49 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

Vorgang: 2021-B-009-z Selpercatinib

Stand: Februar 2021

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

Selpercatinib

[zur Behandlung des fortgeschrittenen, medullären Schilddrüsenkarzinoms mit RET-Mutation]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

Nicht angezeigt

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

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Cabozantinib: Beschluss vom 22.01.2015
- Vandetanib: Beschluss vom 05.09.2013 und 06.07.2017

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Selpercatinib N.N. Retsevmo	<u>Anwendungsgebiet laut positive Opinion:</u> Retsevmo as monotherapy is indicated for the treatment of adults and adolescents 12 years and older with advanced RET mutant medullary thyroid cancer (MTC) who require systemic therapy following prior treatment with cabozantinib and/or vandetanib.
Proteinkinase-Inhibitoren	
Cabozantinib L01XE26 COMETRIQ®	COMETRIQ ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Bei Patienten, deren Rearranged during Transfection-(RET)-Mutationsstatus unbekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über die individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden (siehe wichtige Informationen in den Abschnitten 4.4 und 5.1).
Vandetanib L01XE12 Caprelsa®	Caprelsa ist indiziert für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Caprelsa ist angezeigt für Erwachsene sowie Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter. Bei Patienten, deren Rearranged during Transfection-(RET-)Mutationsstatus nicht bekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden (siehe wichtige Informationen in den Abschnitten 4.4 und 5.1).

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-009z (Selpercatinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 22. Januar 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	7
3.3 Systematische Reviews.....	7
3.4 Leitlinien.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	19
Referenzen.....	22

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Events
ATA	American Thyroid Association
ATEs	Arterial Thromboembolic Events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen und medizinischen Fachgesellschaften
DTC	Differentiated Thyroid Cancer
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FTC	Follicular Thyroid Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MTC	Medullary Thyroid Cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
PTC	Papillary Thyroid Cancer
RET	Rearranged during Transfection
RR	Relatives Risiko
RR-DTC	Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitors
TRAEs	Treatment-Related Adverse Events
TRIP	Turn Research into Practice Database
VTEs	Venous Thromboembolic Events
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des fortgeschrittenes medulläres Schilddrüsenkarzinom, bei dem eine systemische Therapie angezeigt ist.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation medulläres Schilddrüsenkarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 21.01.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 372 Quellen. 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 Quellen 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 7 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2017 [4].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. Juli 2017 - Vandetanib (neues Anwendungsgebiet: Schilddrüsenkarzinom, Patienten ab 5 Jahren).

Anwendungsgebiet

Vandetanib ist indiziert für Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Best-Supportive-Care

Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen auf der Grundlage der Übertragung von Evidenz auf eine pädiatrische Population, vergleichende Daten für die pädiatrische Population liegen nicht vor.

G-BA, 2020 [2].

Siehe auch: (G-BA, 2019 [3])

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. Januar 2015 / 6. Juni 2019 – Cabozantinib

gültig bis: 01.07.2021

Anwendungsgebiet

COMETRIQ® ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Bei Patienten, deren Rearranged during Transfection-(RET)-Mutationsstatus unbekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über die individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden.

Vergleichstherapie

- Nicht erforderlich -

Ausmaß des Zusatznutzens

Cabozantinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.

Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Gering

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden eine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Liu JW et al., 2018 [5].

Tyrosine kinase inhibitors for advanced or metastatic thyroid cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

To evaluate the effectiveness and safety of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for advanced or metastatic thyroid cancer treatment.

Methodik

Population:

- patients with locally advanced, unresectable, or metastatic thyroid cancer

Intervention/Komparator:

- Sorafenib vs. Placebo, Cabozantinib vs. Placebo, Vandetanib vs. Placebo, Lenvatinib vs. Placebo

Endpunkte:

- Primary outcomes: overall survival (OS) and progression-free survival (PFS)
- Secondary outcomes: complete and partial RRs and adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Scopus, and Cochrane databases were electronically searched for relevant studies published until April 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Six RCTs (n=1,615)

Charakteristika der Population:

- Four trials were initially RCTs, but if independent radiologic review confirmed disease progression, the patients who were receiving the placebo could elect to enter the open-label experimental drug phase ^{9,10,12,18}.

- Three trials enrolled patients with advanced or metastatic DTC^{10,12,18}, and two other trials recruited unresectable, advanced, or metastatic MTC patients^{10,17}.
- Among all DTCs, 486 patients with papillary thyroid cancer and 125 patients with follicular thyroid cancer were included

Table 1. Characteristics of the included randomized controlled trials.

First author (year)	Inclusion criteria	Cancer type	No. of patients (% male)	Age, y	Intervention
Brose (2014) ¹⁸	Age \geq 18 y; advanced or metastatic radioiodine-refractory DTC	PTC/FTC/Hurthle cell/poorly differentiated/others	S: 207 (50.2) P: 210 (45.2)	S: 63 (24–82) P: 63 (30–87)	S: Sorafenib 400 mg twice P: Placebo
Elisei (2013) ¹⁷	Adult; unresectable, advanced or metastatic MTC	MTC	C: 219 (68.9) P: 111 (63.1)	C: 55 (20–86) P: 55 (21–79)	C: Cabozantinib 140 mg qd P: Placebo
Leboulleux (2012) ⁹	Age \geq 18 y; advanced or metastatic DTC	PTC/FTC/poorly differentiated	V: 72 (54) P: 73 (53)	V: 63 (29–81) P: 64 (23–87)	V: Vandetanib 300 mg qd P: Placebo
Schlumberger (2015) ¹² ; Kiyota (2015) ¹³	Age \geq 18 y; radioiodine-refractory DTC	PTC/FTC/poorly differentiated	L: 261 (48) P: 131 (57)	L: 64 (27–89) P: 61 (21–81)	L: Lenvatinib 24 mg qd P: Placebo
Wells (2012) ¹⁰	Adult; unresectable or metastatic MTC	MTC	V: 231 (58) P: 100 (56)	V: 50.7 ^a P: 53.4	V: Vandetanib 300 mg qd P: Placebo

Abbreviations. C, cabozantinib; DTC, differentiated thyroid cancer; FTC, follicular thyroid cancer; L, lenvatinib; MTC, medullary thyroid cancer; P, placebo; PTC, papillary thyroid cancer; S, sorafenib; V, vandetanib; y, years.

Data presented as median (range) except where ^aindicates the mean.

Qualität der Studien:

Table 2. Methodological quality assessment of included studies.

First author (year)	Allocation generation	Allocation concealment	Blinding of patients and assessors	Data analysis	Lost to follow-up (%)	Selective reporting	Other bias
Brose (2014) ¹⁸	Computer generated	Unclear	Double blinded	ITT	1.2	Low risk	Industry funded
Elisei (2013) ¹⁷	Unclear	Unclear	Double blinded	ITT	5	Low risk	Industry funded; 20.6% patients took TKIs before the study
Leboulleux (2012) ⁹	Computer generated	Unclear	Double blinded	ITT	0	Low risk	Industry funded; majority of patients discontinued vandetanib before data cutoff
Schlumberger (2015) ¹² ; Kiyota (2015) ¹³	Computer generated	Unclear	Double blinded	ITT	0	Low risk	Industry funded; only 47% patients continued to receive study drug at data cutoff point
Wells (2012) ¹⁰	Unclear	Unclear	Double blinded	ITT	0.30	Low risk	Industry funded

Risk of bias was assessed according to the method recommended by the Cochrane Collaboration.

Abbreviation. ITT, intention-to-treat.

Studienergebnisse:

OS:

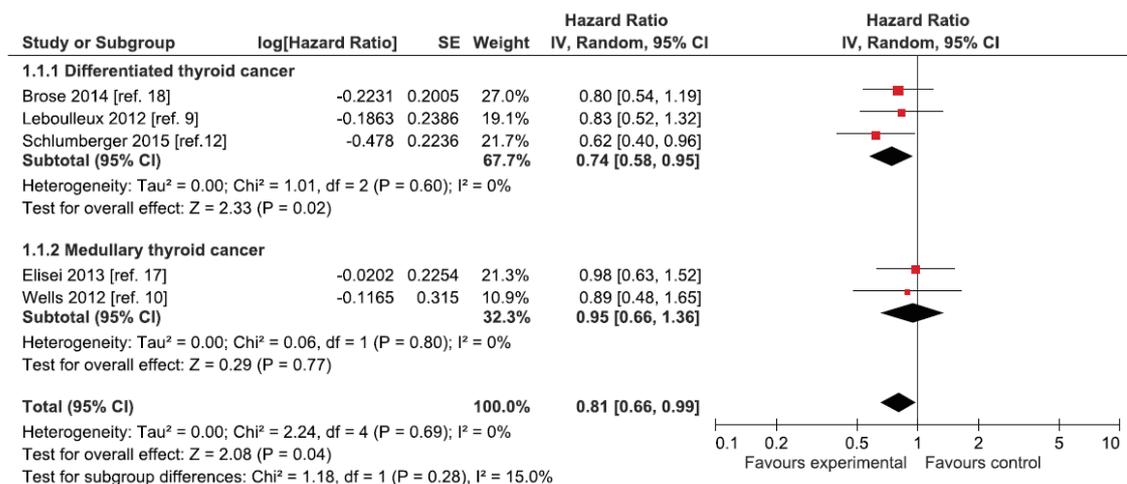


Figure 2. Forest plot of the comparison of the hazard ratio of overall survival between the tyrosine kinase inhibitor treatment and control groups: 1.1.1 differentiated thyroid cancer and 1.1.2 medullary thyroid cancer.

- Among three TKIs, only lenvatinib showed a significantly higher OS (HR=0.62; 95% CI, 0.40–0.96) than the control group (Figure 2, 1.1.1 DTC).

PFS:

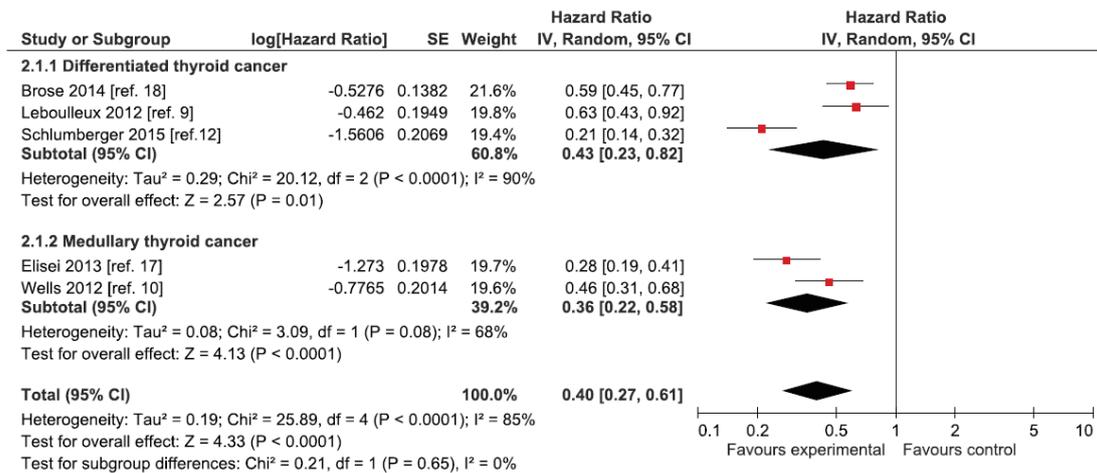


Figure 3. Forest plot of the comparison of the hazard ratio of progression-free survival between the tyrosine kinase inhibitor treatment and control groups: 2.1.1 differentiated thyroid cancer and 2.1.2 medullary thyroid cancer.

AEs:

- All trials reported significantly more AEs of any grade in the TKI treatment group than in the control group (hypertension: risk ratio=5.42; 95% CI, 3.53–8.34; alopecia: risk ratio=6.20; 95% CI, 2.92–13.16; rash: risk ratio=3.91; 95% CI, 2.51–6.10; diarrhea: risk ratio=3.45; 95% CI, 2.13–5.60; nausea: risk ratio=2.10; 95% CI, 1.70–2.60).
- TKI treatment group also exhibited significantly more grade 3+ AEs than the control group did (hypertension: risk ratio=8.96; 95% CI, 3.46–23.17; rash: risk ratio=4.20; 95% CI, 1.11–15.87; diarrhea: risk ratio=7.63; 95% CI, 3.55–16.40).

Response rate:

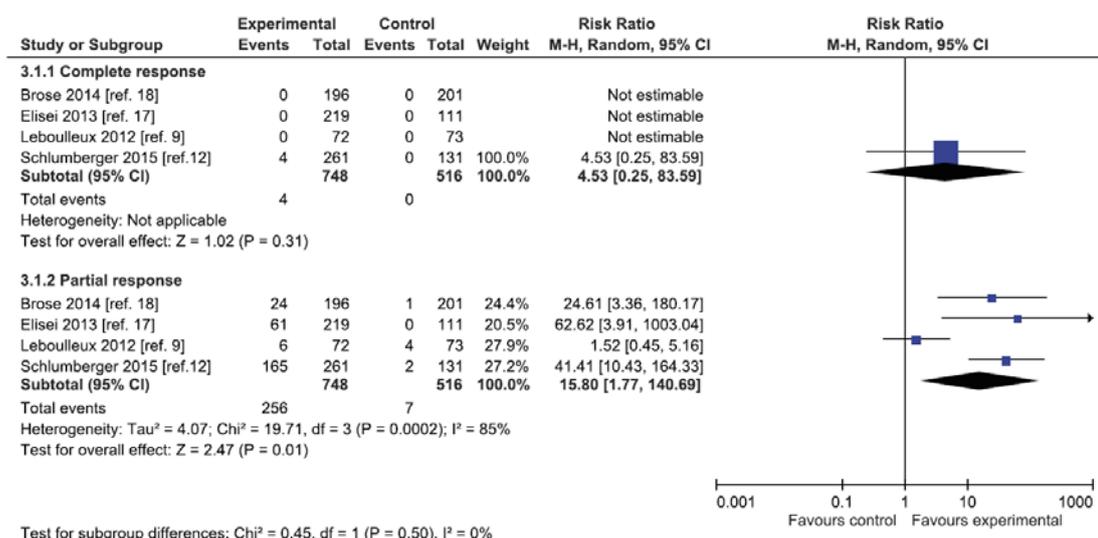


Figure 4. Forest plot of the comparison of the risk ratio of the objective response rate between the tyrosine kinase inhibitor treatment and control groups: 3.1.1 complete response and 3.1.2 partial response.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis revealed that TKI target therapy is promising for patients with radioiodine-refractory advanced or metastatic DTC or MTC. The use of TKIs significantly improved the PFS and RR, and thus prolonged the life expectancy of the patients. Our results indicate that lenvatinib is the most effective but has the highest toxicity among all included TKIs. The optimal choice of TKIs for treatment of patients with advanced or metastatic DTC or MTC must be thoroughly investigated through additional RCTs. However, clinical physicians should consider the high incidence of AEs. The preferences of patients regarding TKI treatments should be discussed with physicians to ensure the most favorable outcome.

Kommentare zum Review

Among the included studies, Schlumberger et al. and Kiyota et al. analyzed patient outcomes from the same trial (the phase 3 SELECT trial)^{12,13}. However, Kiyota et al. mainly focused on analyzing the outcome of TKI treatment in Japanese patients¹³.

Bai Y et al., 2019 [1].

Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with tyrosine kinase inhibitors in advanced thyroid cancer: a meta-analysis and systematic review

Fragestellung

To assess the incidence and risk of arterial and venous thromboembolic events (ATEs and VTEs) associated with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in advanced thyroid cancer patients.

Methodik

Population:

- Advanced thyroid cancer patients

Intervention/Komparator:

- Sorafenib vs. Placebo, Cabozantinib vs. Placebo, Vandetanib vs. Placebo, Lenvatinib vs. Placebo (Axitinib vs. Placebo, Sunitinib vs. Placebo = nicht relevant für AWG)

Endpunkte:

- ATEs/VTEs: thrombosis/ thrombus/embolism (excluded vascular access related thrombosis if reported separately), arterial thrombosis, cerebral infarct, cerebral ischemia, cerebrovascular accident, myocardial infarction and myocardial ischemia.

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, and Cochrane Library electronic databases up to August 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 studies (n=1,781 patients were available for the meta-analysis)
- Four RCTs, eight phase II trials

Charakteristika der Population:

Table 1: Baseline characteristics of 12 included trials

authors	phase	total	treatment arms	median age (years)	median PFS	No. for analysis
Lam E.T. et al. 2010 [40]	II	16	sorafenib 400 mg bid po	60	17.9	16
Wells Jr S.A. et al. 2012 [39]	III	331	vandetanib 300 mg qd po placebo	50.7 53.4	30.5 19.3	231 100
Savvides P. et al. 2013 [37]	II		sorafenib 400 mg bid po	59	1.9	20
Elisei R. et al. 2013 [38]	III	330	cabozantinib 140 mg qd po placebo	55 55	11.4 4	214 109
Brose M.S. et al. 2014 [36]	III	416	sorafenib 400 mg bid po placebo	63 63	10.8 5.8	207 209
Cohen E.E.W. et al. 2014 [35]	II	60	axitinib 5 mg bid po	59	15	60
Cabanillas M.E. et al. 2015 [30]	II	58	lenvatinib 24 mg qd po	63	12.6	58
Schlumberger M. et al. 2015 [31]	III	392	lenvatinib 24 mg qd po placebo	64 61	18.3 3.6	261 131
Bikas A. et al. 2016 [32]	II	23	sunitinib 50 mg qd	61	8	23
Schlumberger M. et al. 2016 [33]	II	59	lenvatinib 24 mg qd po	51.6	9	59
Cabanillas M.E. et al. 2017 [34]	II	25	cabozantinib 140 mg qd po	64	12.7	25
Ravaud A. et al. 2017 [29]	II	71	sunitinib 50 mg qd	66	13.1	71

Abbreviation: PFS, progression-free survival.

Qualität der Studien:

- The quality of the four randomized controlled trials was high. All of these trials were double-blinded, placebo-controlled trials, thus had a Jadad score of 5.

Studienergebnisse (nur für die vier RCTs dargestellt):

- Peto OR of high-grade ATEs in TKIs versus placebo arms was 4.72 (95% CI 1.18–18.95; P = 0.029). The test for heterogeneity was not significant ($I^2 = 0\%$, $p = 0.73$).
- Peto OR of VTEs in TKIs versus placebo arms was non-significant 1.36 (95% CI 0.51–3.64; P = 0.54). The test for heterogeneity was not significant ($I^2 = 0\%$, P = 0.70).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this study demonstrates that TKIs treatment in advanced TCs patients is associated with a significant increase of high-grade ATEs, but not for VTEs. Given the increasing use of TKIs in TCs patients, it is important for physicians and patients to be aware of the risk of ATEs and prevent accordingly, especially those caused by cardiac toxicity, to maximize the clinical benefits of TKIs in these patients.

Yu S et al., 2019 [7].

Treatment-related adverse effects with TKIs in patients with advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To explore the frequency of severe adverse effects in advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma (RR-DTC) patients treated with sorafenib and lenvatinib.

Methodik

Population:

- Patients ≥ 18 years with advanced or RR-DTC

Intervention/Komparator:

- Sorafenib vs. Placebo; Lenvatinib vs. Placebo

Endpunkte:

- Adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- A comprehensive search of computerized databases to include relevant studies published in English between January 2008 and May 2018 was performed, including PubMed, Web of Science, Ovid, EMASE, and the Cochrane Library, encompassing the period from the drugs' inspection on July 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven studies (n=657 patients)

Charakteristika der Population:

Table S1 Baseline characteristics of enrolled studies

Study	Year	Treatment	Number of patients evaluated for toxicity	Number of patients experienced toxicity (grade ≥ 3)/all grade													
				Hand-foot syndrome	Weight loss	Diarrhea	Rash	Mucositis	Hypocalcemia	Hypertension	Nausea	Fatigue	Anorexia	Voice change	Vomiting	Increased ALT	Increasing AST
Schneider et al ¹	2012	Sorafenib	31	7/22	3/18	2/16	5/17	3/16	0/15	5/15	0/3	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Brose et al ²	2014	Sorafenib	207	42/158	0/97	12/142	10/104	2/48	19/39	20/84	0/43	12/103	5/66	1/25	1/23	6/26	2/23
Cabanillas et al ³	2015	Lenvatinib	58	NA	7/40	6/39	NA	1/18	NA	6/44	0/29	5/35	1/30	0/25	0/22	NA	NA
Schlumberger et al ⁴	2015	Lenvatinib	261	9/83	25/121	21/155	1/42	11/93	7/18	109/177	6/107	24/154	12/131	3/63	5/74	0/1	0/1
Berdelou et al ⁵	2017	Lenvatinib	75	0/21	0/44	1/34	NA	2/18	NA	26/50	0/14	6/46	1/27	0/1	0/5	NA	NA
Nervo et al ⁶	2018	Lenvatinib	12	2/11	2/11	5/8	NA	1/7	NA	5/9	1/9	1/7	NA	0/3	1/4	NA	NA
Balmelli et al ⁷	2018	Lenvatinib	13	0/1	NA	2/4	NA	1/4	NA	1/2	NA	2/6	1/3	0/1	NA	NA	NA

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; NA, not available.

Qualität der Studien:

Table S2 Risk of bias in enrolled studies

Study	Adequate sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome data addressed	Free selective reporting	Free of other bias
Schneider et al ¹	Yes	No	Yes	No	No	No
Brose et al ²	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Cabanillas et al ³	Yes	No	Yes	No	No	No
Schlumberger et al ⁴	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Berdelou et al ⁵	Yes	No	No	No	No	No
Nervo et al ⁶	Yes	No	No	No	No	No
Balmelli et al ⁷	Yes	No	No	No	No	No

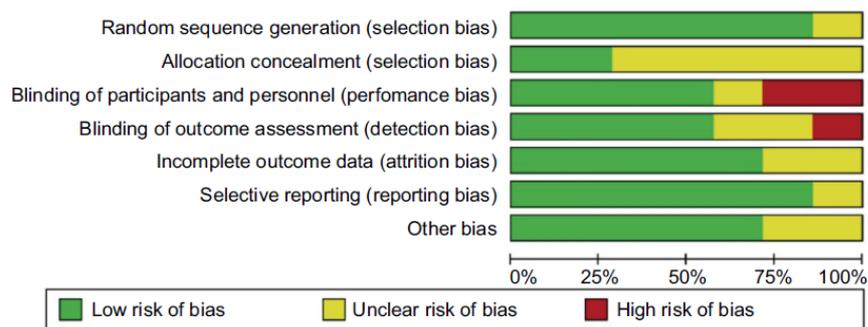


Figure S1 Risk of bias graph.

Studienergebnisse:

Frequency of all-grade treatment-related AEs (TRAEs)

- Significant higher OR of all grade TRAEs in sorafenib vs. lenvatinib
 - All grade handfoot syndrome: OR=6.56, 95% CI=4.53–9.48, P<0.0001
 - All grade hypocalcemia: OR=3.96, 95% CI=2.25–6.98, P<0.0001
 - All grade rash: OR=5.39, 95% CI=3.56–8.18, P<0.0001
- Significant lower OR of all grade TRAEs in sorafenib vs. lenvatinib
 - All grade voice change: OR=0.49, 95% CI=0.30–0.79, P=0.003
 - All grade hypertension: OR=0.31, 95% CI=0.23–0.42, P<0.0001
 - All grade nausea: OR=0.40, 95% CI=0.27–0.57, P<0.0001
- No significant differences for other all grade TRAEs, including diarrhea, weight loss, anorexia, fatigue, and mucositis

Frequency of severe TRAEs (grade ≥3)

- Significant higher OR of Grade ≥3 TRAEs in sorafenib vs. lenvatinib:
 - Grade ≥3 hand-foot syndrome: OR=8.25, 95% CI=4.19–16.24, P<0.0001
 - Severe hypocalcemia: OR=3.15, 95% CI=1.30–7.63, P=0.009
- Significant lower OR of Grade ≥3 TRAEs in sorafenib vs. lenvatinib
 - Grade ≥3 hypertension: OR=0.22, 95% CI=0.14–0.34, P<0.0001

- Severe nausea: OR=0.11, 95% CI=0.01–2.09, P<0.05
- No significant differences for grade ≥ 3 diarrhea, mucositis and anorexia

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study has shown that different TKI drugs are associated with a highly increased risk of treatment-related toxicity in advanced or RR-DTC. Early interventions and management of TRAEs based on which TKI drugs are applied can minimize the impacts on patients' QoL, better deploying medical resources. Overall, patients and physicians should be familiar with the risks of TRAEs and early management of their side effects to promote patients' QoL.

3.4 Leitlinien

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2020 [6].

Thyroid Carcinoma. Version 2.2020

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Leitlinien-Update

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche: keine Angaben zum Suchzeitraum, Literatursuche nur in Pubmed
- Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft teilweise zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: unklar;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft teilweise zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: All active NCCN Guidelines are reviewed and updated at least annually.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed. Suchezeitraum k.A.

LoE:

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

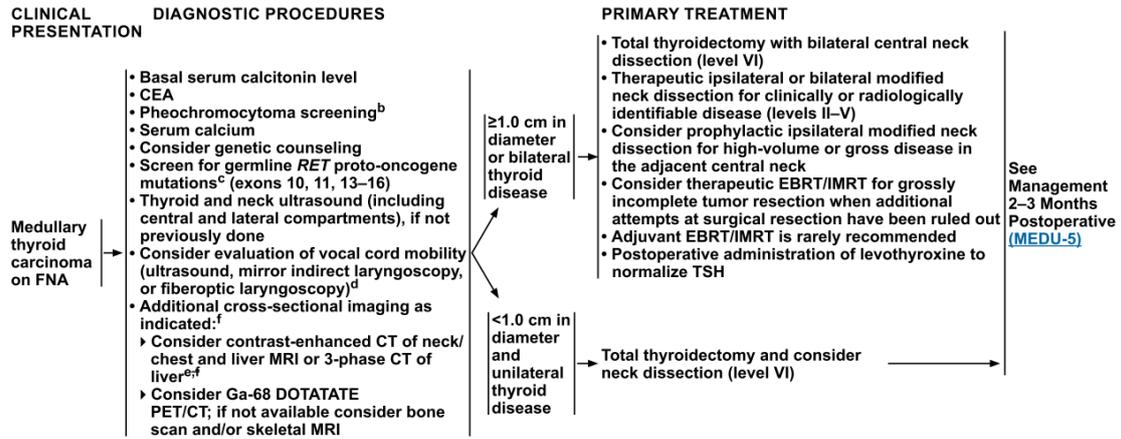
Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Empfehlungen



NCCN Guidelines Version 2.2020 Thyroid Carcinoma – Medullary Carcinoma

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



See Management 2–3 Months Postoperative (MEDU-5)



^a In view of the risks of thyroidectomy in very young children, referral to a surgeon and team experienced in pediatric thyroid surgery is advised.
^b Evidence of pheochromocytoma should be evaluated and addressed appropriately before proceeding to the next step on the pathway.
^c Germline mutation should prompt specific mutation testing in subsequent family members and genetic counseling.

^d Vocal cord mobility may be examined in patients with abnormal voice, surgical history involving the recurrent laryngeal or vagus nerves, invasive disease, or bulky disease of the central neck.
^e Having distant metastases does not mean that surgery is contraindicated.
^f Imaging may be indicated based on high burden of disease, calcitonin >400 pg/mL, or elevated CEA levels.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

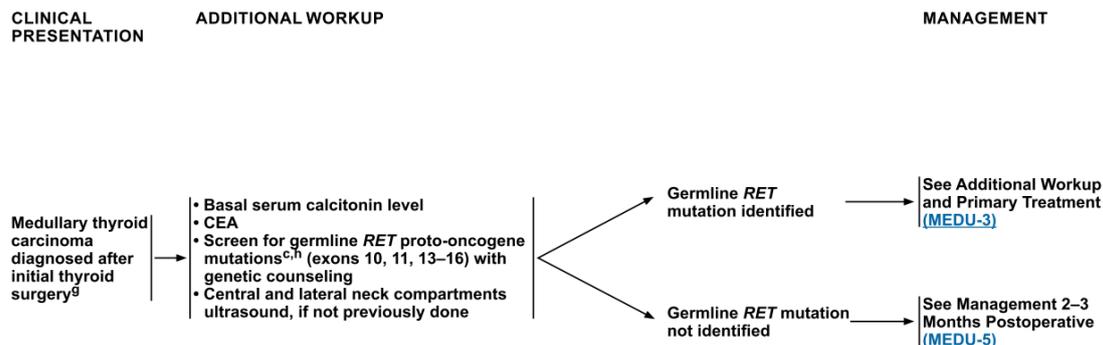
Version 2.2020, 07/15/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MEDU-1



NCCN Guidelines Version 2.2020 Thyroid Carcinoma – Medullary Carcinoma

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

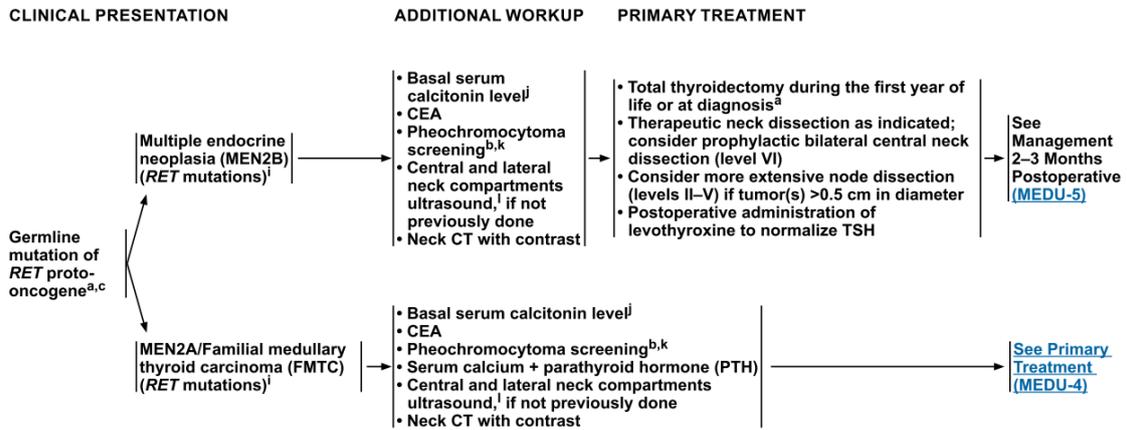


^c Germline mutation should prompt specific mutation testing in subsequent family members and genetic counseling.
^a If initial thyroid surgery was less than a total thyroidectomy, additional surgical intervention (eg, completion thyroidectomy ± central neck dissection) may not be necessary unless there is a positive germline *RET* mutation or radiographic evidence of disease (ie, biopsy-proven residual neck disease).
^h Prior to germline testing, all patients should be offered genetic counseling either by their physician or a genetic counselor.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2020, 07/15/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MEDU-2



^aIn view of the risks of thyroidectomy in very young children, referral to a surgeon and team experienced in pediatric thyroid surgery is advised.

^bEvidence of pheochromocytoma should be evaluated and treated appropriately before proceeding to the next step on the pathway.

^cGermline mutation should prompt specific mutation testing in subsequent family members and genetic counseling.

ⁱThe timing of prophylactic thyroidectomy generally depends on the aggressiveness of the inherited *RET* mutation. Codon M918T mutations are considered highest risk and codon 634 and A883F mutations are considered high risk, with MTC usually presenting at a younger age, whereas other *RET* mutations associated with MEN2A or FMTC are generally moderate risk. Prophylactic thyroidectomy may be delayed in patients with less high-risk *RET* mutations that have later onset of MTC, provided the annual basal calcitonin measurement is normal, the annual ultrasound is unremarkable, there is no history of aggressive MTC in the family, and the family is in agreement. (Brandi ML, et al. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(12):5658-5671 and American Thyroid Association Guidelines Task Force. Wells SA, et al. Thyroid 2015;25(6):567-610.)

^jNormal calcitonin ranges have not been established for very young children.

^kScreening for pheochromocytoma (MEN2A and MEN2B) and hyperparathyroidism (MEN2A) should be performed annually. For some *RET* mutations (codons 768, 790, 804, or 891), less frequent screening may be appropriate.

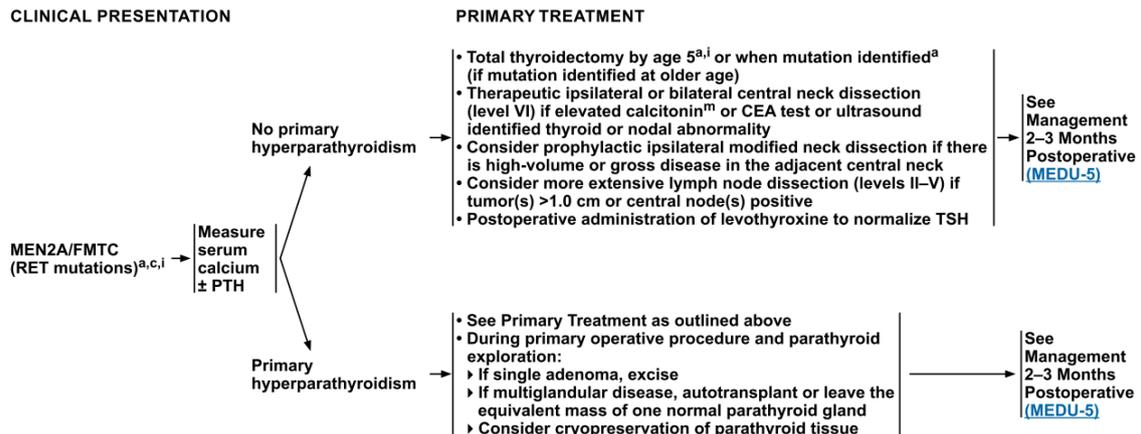
^lIn addition to ultrasound, parathyroid imaging may include sestamibi scan with SPECT or 4D-CT depending on institutional practice/protocol.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2020, 07/15/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MEDU-3



^aIn view of the risks of thyroidectomy in very young children, referral to a surgeon and team experienced in pediatric thyroid surgery is advised.

^cGermline mutation should prompt specific mutation testing in subsequent family members and genetic counseling.

ⁱThe timing of prophylactic thyroidectomy generally depends on the aggressiveness of the inherited *RET* mutation. Codon M918T mutations are considered highest risk and codon 634 and A883F mutations are considered high risk, with MTC usually presenting at a younger age, whereas other *RET* mutations associated with MEN2A or FMTC are generally moderate risk. Prophylactic thyroidectomy may be delayed in patients with less high-risk *RET* mutations that have later onset of MTC, provided the annual basal calcitonin measurement is normal, the annual ultrasound is unremarkable, there is no history of aggressive MTC in the family, and the family is in agreement. (Brandi ML, et al. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5658-5671 and American Thyroid Association Guidelines Task Force. Wells SA, et al. Thyroid 2015;25:567-610.)

^mProphylactic neck dissection may not be required if serum calcitonin is less than 40 ng/mL, because lymph node metastases are unlikely with minor calcitonin elevations in this setting.

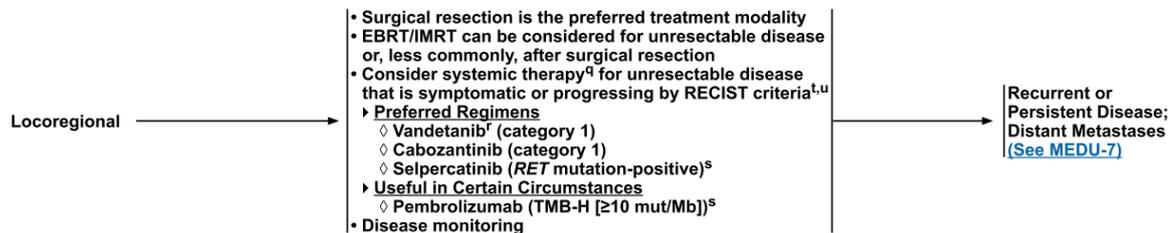
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2020, 07/15/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MEDU-4

**RECURRENT OR PERSISTENT DISEASE TREATMENT
LOCOREGIONAL DISEASE**



^qIncreasing tumor markers, in the absence of structural disease progression, are not an indication for treatment with systemic therapy.

^r Only health care professionals and pharmacies certified through the vandetanib Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) program, a restricted distribution program, will be able to prescribe and dispense the drug.

^s Genomic testing including tumor mutational burden (TMB) or *RET* somatic genotyping in patients who are germline wild-type or germline unknown.

^t Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. See [Principles of Kinase Inhibitor Therapy in Advanced Thyroid Carcinoma \(THYR-B\)](#).

^u Treatment with systemic therapy is not recommended for increasing calcitonin/CEA alone.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

**RECURRENT OR PERSISTENT DISEASE
DISTANT METASTASES**



^qIncreasing tumor markers, in the absence of structural disease progression, are not an indication for treatment with systemic therapy.

^r Only health care professionals and pharmacies certified through the vandetanib REMS program, a restricted distribution program, will be able to prescribe and dispense the drug.

^s Genomic testing including tumor mutational burden (TMB) or *RET* somatic genotyping in patients who are germline wild-type or germline unknown.

^t Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. See [Principles of Kinase Inhibitor Therapy in Advanced Thyroid Carcinoma \(THYR-B\)](#).

^u Treatment with systemic therapy is not recommended for increasing calcitonin/CEA alone.

^v Clinical benefit can be seen in both sporadic and familial MTC.

^w While not FDA approved for treatment of medullary thyroid cancer, other commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as sorafenib, sunitinib, lenvatinib, or pazopanib) can be considered if clinical trials or preferred systemic therapy options are not available or appropriate, or if the patient progresses on preferred systemic therapy options.

^x Doxorubicin/streptozocin alternating with fluorouracil/dacarbazine or fluorouracil/dacarbazine alternating with fluorouracil/streptozocin.

^y Denosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, January 2021)
am 19.01.2021

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Thyroid Neoplasms] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Carcinoma, Neuroendocrine] explode all trees
3	MeSH descriptor: [Carcinoma, Medullary] explode all trees
4	#1 OR #2 OR #3
5	(thyroid AND neuroendocrine):ti,ab,kw
6	(thyroid AND (MTC OR medullary)):ti,ab,kw
7	#5 OR #6
8	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
9	#7 AND #8
10	#4 OR #9
11	MeSH descriptor: [Multiple Endocrine Neoplasia Type 2a] explode all trees
12	MeSH descriptor: [Multiple Endocrine Neoplasia Type 2b] explode all trees
13	((("multiple endocrine") AND (neoplasia OR neoplasms) AND (2 OR 2a OR 2b OR iia OR iib)) OR (pheochromocytoma AND amyloid AND medullary AND thyroid) OR sipple* OR (neuromata* AND mucosal AND endocrine*) OR wagenmann-froboese*:ti,ab,kw
14	#11 OR #12 OR #13
15	#10 OR #14
16	#15 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 19.01.2021

#	Suchfrage
1	carcinoma, neuroendocrine[mh:noexp] AND (thyroid neoplasms[mh] OR thyroid gland[mh])
2	carcinoma, medullary[mh:noexp] AND (thyroid neoplasms[mh] OR thyroid gland[mh])
3	thyroid cancer, medullary[nm]
4	#1 OR #2 OR #3
5	thyroid[tiab] AND neuroendocrine[tiab]
6	thyroid[tiab] AND (MTC[tiab] OR medullary[tiab])
7	#5 OR #6
8	(((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesions*[tiab]) OR malignan*[tiab])
9	#7 AND #8
10	#4 OR #9
11	multiple endocrine neoplasia type 2a[mh]

12	multiple endocrine neoplasia type 2b[mh]
13	("multiple endocrine"[tiab] AND (neoplasia[tiab] OR neoplasms[tiab])) AND (2[tiab] OR 2a[tiab] OR 2b[tiab] OR iia[tiab] OR iib[tiab])) OR (pheochromocytoma[tiab] AND amyloid[tiab] AND medullary[tiab] AND thyroid[tiab]) OR sipple*[tiab] OR (neuromata*[tiab] AND mucosal[tiab] AND endocrine*[tiab]) OR wagenmann-froboese*[tiab]
14	#11 OR #12 OR #13
15	#10 OR #14
16	familial medullary thyroid carcinoma[nm]
17	#15 OR #16
18	(#17) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
19	(#18) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
20	(#19) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
21	(#20) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 19.01.21

#	Suchfrage
1	thyroid neoplasms[mh]
2	carcinoma, neuroendocrine[mh:noexp]
3	carcinoma, medullary[mh:noexp]
4	multiple endocrine neoplasia[mh:noexp]
5	multiple endocrine neoplasia type 2a[mh]
6	multiple endocrine neoplasia type 2b[mh]
7	thyroid cancer, medullary[nm]
8	familial medullary thyroid carcinoma[nm]
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
10	thyroid[tiab] AND neuroendocrine[tiab]
11	thyroid[tiab] AND (MTC[tiab] OR medullary[tiab])
12	thyroid[ti]
13	#10 OR #11 OR #12
14	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesions*[tiab]) OR malignan*[tiab]
15	#13 AND #14
16	#9 OR #15
17	("multiple endocrine"[tiab] AND (neoplasia[tiab] OR neoplasms[tiab]) AND (2[tiab] OR 2a[tiab] OR 2b[tiab] OR iia[tiab] OR iib[tiab])) OR (pheochromocytoma[tiab] AND amyloid[tiab] AND medullary[tiab] AND thyroid[tiab]) OR sipple*[tiab] OR (neuromata*[tiab] AND mucosal[tiab] AND endocrine*[tiab]) OR wagenmann-froboese*[tiab]
18	#16 OR #17
19	(#18) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
20	(#19) AND ("2016/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
21	(#N) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Bai Y, Li JY, Li J, Zhang B, Liu YH, Zhang BY, et al.** Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with tyrosine kinase inhibitors in advanced thyroid cancer: a meta-analysis and systematic review. *Oncotarget* 2019;10(41):4205-4212.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Cabozantinib; vom 01. Oktober 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 21.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4482/2020-10-01_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-121_BAnz.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Beschluss vom 22. Januar 2015 / 6. Juni 2019 - Cabozantinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 21.01.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/127/#beschluesse>.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. Juli 2017 - Vandetanib (neues Anwendungsgebiet: Schilddrüsenkarzinom, Patienten ab 5 Jahren) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 21.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-273/2017-07-06_Geltende-Fassung_Vandetanib_nAWG_D-270.pdf.
5. **Liu JW, Chen C, Loh EW, Chu CC, Wang MY, Ouyang HJ, et al.** Tyrosine kinase inhibitors for advanced or metastatic thyroid cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2018;34(5):795-803.
6. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Thyroid carcinoma: version 2.2020 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2020. [Zugriff: 20.01.2021]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
7. **Yu ST, Ge JN, Luo JY, Wei ZG, Sun BH, Lei ST.** Treatment-related adverse effects with TKIs in patients with advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019;11:1525-1532.