

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	14
6.	Anhang	18
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	18
B.	Bewertungsverfahren	22
1.	Bewertungsgrundlagen	22
2.	Bewertungsentscheidung.....	22
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
2.2	Nutzenbewertung	22
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	23
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	24
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	28
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	29
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	29
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	30
5.1	Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH.....	30
5.2	Stellungnahme Roche Pharma AG	54

5.3	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	59
5.4	Stellungnahme DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Neurologie), AIO	64
D.	Anlagen	82
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	82
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	95

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 vorgetragenen

Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Selpercatinib nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Selpercatinib (Retsevmo) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom; mit bestehender Fusion der RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Sorafenib,
- Lenvatinib und
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Histologie, der Vortherapie und des Allgemeinzustandes

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

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

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 differenzierte Schilddrüsenkarzinom die beiden Proteinkinaseinhibitoren Lenvatinib und Sorafenib zur Verfügung. Das Zytostatikum Doxorubicin ist für das fortgeschrittene und anaplastische Schilddrüsenkarzinom zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Strahlentherapie und die Radiojodtherapie in Betracht.
- zu 3. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Lenvatinib: Beschluss vom 15.08.2019
- 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.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Von dem vorliegenden Anwendungsgebiet werden die Histologien des fortgeschrittenen differenzierten und anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms als umfasst angesehen und bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Die Evidenz für die vorliegende Therapiesituation ist limitiert. Es liegen keine nationalen Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit einem fortgeschrittenen differenzierten oder anaplastischen Schilddrüsenkarzinom vor. Ferner liegen weder Cochrane Reviews noch weitere systematische Reviews vor. Die verfügbaren Leitlinien erfüllen zum Teil nicht die methodischen Gütekriterien, wurden jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz dennoch berücksichtigt.

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

Laut der vorliegenden Evidenz werden für Erkrankte mit einem fortgeschrittenen differenzierten Schilddrüsenkarzinom bei Krankheitsprogression und/ oder symp-

tomatischer Krankheit die Proteinkinaseinhibitoren (TKI) Sorafenib oder Lenvatinib als systemische Therapie empfohlen. Die Leitlinien geben keine Empfehlung mit welchem Wirkstoff begonnen werden sollte. Für den Inhibitor Lenvatinib liegt ein Beschluss vom 15. Mai 2019 über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor, demzufolge ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sorafenib) nicht belegt ist. Dabei hatte der pharmazeutische Unternehmer keine geeigneten Daten vorgelegt, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden konnten.

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

Von dem Anwendungsgebiet sind auch Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen differenzierten Schilddrüsenkarzinom umfasst, bei denen zwar eine systemische Therapie angezeigt ist, die jedoch z.B. aufgrund ihrer Erkrankungscharakteristika nicht für eine Therapie mit den TKI Sorafenib oder Lenvatinib bzw. für einen Wechsel zu dem anderen Wirkstoff in Frage kommen. Ferner sind Patientinnen und Patienten umfasst, für die nach vorheriger Therapie regelhaft keine anti-neoplastischen Therapieoptionen mehr zur Verfügung stehen. Für diese Therapie-situation ist nur sehr wenig Evidenz bezüglich nachfolgender Therapien vorhanden. Für diese Erkrankten gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität im Sinne einer Best-Supportive-Care.

Auf Basis der Literaturrecherche und den Stellungnahmen der klinischen Experten lässt sich ableiten, dass die Therapieoptionen für das anaplastische Schilddrüsenkarzinom begrenzt sind und derzeit keine spezifischen Therapieempfehlungen für die Zweitlinie existieren. Die vorliegenden internationalen Leitlinien geben keine eindeutige Therapieempfehlung bezüglich der Zweitlinientherapie nach Abschluss der Bestrahlung oder Radio-Chemotherapie. Für diese Patientinnen und Patienten wird Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Unter Berücksichtigung der sehr niedrigen Anzahl an Patienten mit fortgeschrittenem anaplastischem Schilddrüsenkarzinom, die sich weiter verringert in Bezug auf das Vorkommen einer RET-Fusion laut vorliegendem Anwendungsgebiet, wird keine Unterteilung der Patientenpopulation in Bezug auf die Histologie vorgenommen.

Daher wird für die gesamte Patientenpopulation laut vorliegendem Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-Care; unter Berücksichtigung der Histologie, der Vortherapie und des Allgemeinzustandes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen, differenzierten Schilddrüsenkarzinom; mit bestehender Fusion der RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib

Best-Supportive-Care

- b) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen, anaplastischen Schilddrüsenkarzinom; mit bestehender Fusion der RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/ oder Lenvatinib

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 Sorafenib und Lenvatinib im Wechsel behandelt werden. Bei Unverträglichkeit oder Progress der Erkrankung erhalten die Patientinnen und Patienten 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 Berücksichtigung der Histologie, der Vortherapie und des Allgemeinzustandes aufzunehmen.

Ferner wurden von den klinischen Stellungnehmer dargestellt, dass zwar aufgrund der unterschiedlichen Prognosen die Aufteilung in die zwei Patientengruppen *differenziert* und *anaplastisch* klinisch sinnvoll erscheint, aber aufgrund der sehr niedrigen Patientenzahlen (0 - 2 Erkrankte) des fortgeschrittenen anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms und im weiteren das Vorkommen einer RET-Fusion beim fortgeschrittenen anaplastischen Schilddrüsenkarzinom keine weitere Aufteilung vorgenommen werden sollte.

Daher wird im vorliegenden Fall die Bildung einer Patientengruppe mit *Erwachsenen mit einem fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom* als sachgerecht erachtet.

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 mit einem fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom; mit bestehender Fusion der RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib, 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 Erkrankte 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 1 wurden Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit RET-Fusion und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie aufgenommen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt ausschließlich die 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.

Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Basis dieser Datenlage nicht möglich. 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 mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen.

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

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Selpercatinib legt der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich 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.

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 zum differenzierten Schilddrüsenkarzinom. 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. Die im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Patientenzahlen des pharmazeutischen Unternehmers für das RET-Fusions-positive, fortgeschrittene anaplastische Schilddrüsenkarzinom, unabhängig von der Eignung für eine systemische Erst- und Zweitlinie, sind aufgrund fehlender Details zur Herleitung der Patientenzahlen mit Unsicherheit verbunden sind.

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/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: 77,0 kg).²

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.

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

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			
Sorafenib	kontinuierlich 2 x täglich	365	1	365
Lenvatinib	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib	160 mg	320 mg	4 x 80 mg	365	1460 x 80 mg
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Sorafenib	400 mg	800 mg	4 x 200 mg	365	1460 x 200 mg
Lenvatinib	24 mg	24 mg	2 x 10 mg + 1 x 4 mg	365	730 x 10 mg + 365 x 4 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
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				
Sorafenib	112 FTA	4 874,38 €	1,77 €	275,10 €	4 597,51 €
Lenvatinib 10 mg	30 HKP	1 853,21 €	1,77 €	102,56 €	1 748,88 €
Lenvatinib 4 mg	30 HKP	1 626,28 €	1,77 €	89,60 €	1 534,91 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 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. Die AG 35a hat in ihrer Sitzung am 19. Januar 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
AG § 35a	19. Januar 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-Fusion+, nach Sorafenib und/oder Lenvatinib Vortherapie)

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 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Februar 2021):

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 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 nicht-kleinzelligen 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 mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom; mit bestehender Fusion der RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Sorafenib,
- Lenvatinib und
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Histologie, 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. 2 - 16 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 (A21-29) 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	169 382,39 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Sorafenib	59 931,83 €
Lenvatinib	61 230,82 €

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

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-Fusion+, nach Sorafenib
und/oder Lenvatinib Vortherapie)**

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 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 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 nicht-kleinzelligen 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 mit fortgeschrittenem RET-Fusionspositivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einem fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom; mit bestehender Fusion der RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection – RET), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Sorafenib,
- Lenvatinib und
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Histologie, 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

- Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 2 bis 16 Patientinnen und Patienten

- 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.

- Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Selpercatinib	169 382,39 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Sorafenib	59 931,83 €
Lenvatinib	61 230,82 €

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 (A21-29), sofern nicht anders indiziert.



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 (Schilddrüsenkarzinom, RET-Fusion+, nach Sorafenib und/oder



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selpercatinib (Schilddrüsenkarzinom, RET-Fusion+, nach Sorafenib und/oder Lenvatinib Vortherapie,)

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-657)

Modul 1

(pdf 382,19 kB)

Modul 2

(pdf 79,22 kB)

Modul 3

(pdf 667,55 kB)

Modul 4

(pdf 5,32 MB)

Modul 4 – Anhang 4-L

(pdf 4,20 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 2,59 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Selpercatinib (Retsevmo®)

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen, differenzierten Schilddrüsenkarzinom; mit bestehender Fusion der RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selpercatinib:

Best-Supportive-Care

b) Erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen, anaplastischen Schilddrüsenkarzinom; mit bestehender Fusion der RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/ oder Lenvatinib

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selpercatinib:

Best-Supportive-Care

Stand der Information: Januar 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 399,68 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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **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-657*). 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 (Schilddrüsenkarzinom, RET-Fusion+, nach Sorafenib und/oder

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 Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib</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 1133 (Auftrag: A21-29; 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-kleinzelligen 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 Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen (1).	<p>Ihre Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zielpopulation und therapeutischer Bedarf</p> <p>Das (nicht-medulläre) Schilddrüsenkarzinom ist eine seltene Erkrankung. Die Patienten der Zielpopulation befinden sich in den Stadien III bzw. IV und haben sich bereits diversen Therapien unterzogen (z. B. chirurgische Eingriffe, lokoregionäre Behandlungen, Radiojod-Therapien, systemische Behandlungen mit Multikinase-Inhibitoren (MKI)). Es handelt sich demgemäß um intensiv vorbehandelte Patienten mit einer Erkrankung, die lebenswichtige Strukturen bedroht und/oder erhebliche klinische Symptome verursacht (5 Jahres-Überlebensrate circa 65%).</p> <p>Mangels wirksamer Therapien empfiehlt die European Thyroid Association für die betroffenen Patienten einen integralen Managementplan basierend auf symptomatischer und palliativer Behandlung (<u>Best Supportive Care, BSC</u>) unter Berücksichtigung sozialer, emotionaler und spiritueller Bedürfnisse (2).</p> <p>Mit der Einführung von Selpercatinib steht für vorbehandelte Patienten mit einem fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion - 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 RET-Gen konstitutiv aktivierte RET-Rezeptor-Tyrosinkinase inhibiert und das Fortschreiten der Erkrankung verzögert. In Abgrenzung zu den MKI wurde Selpercatinib spezifisch für Tumoren mit solchen RET-Alterationen¹ entwickelt.</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>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, denen bisher nur noch BSC als Therapieoption zur Verfügung stand.</p> <p>Zusatznutzen von Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet</p> <p>Die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte auf Basis der Zulassungsstudie LIBRETTO-001, einer laufenden, internationalen, multizentrischen, nicht-kontrollierten Phase- 1/2-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren, die Alterationen im RET-Gen aufweisen.</p> <p>Um die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs zu eruieren, wurde eine Suche nach Studien mit der ZVT (BSC) durchgeführt, es konnten jedoch keine für einen (nicht-adjustierten) indirekten Vergleich geeigneten Studien identifiziert werden.</p> <p>Die Zulassungsstudie LIBRETTO-001 stellt derzeit die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet (Behandlung einer seltenen Erkrankung) dar. 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 4C) die Daten der Studie LIBRETTO-001 zum Datenschnitt vom 16.12.2019, auf denen die Zulassung von Selpercatinib in der Europäischen Union beruht. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens in Japan wurden von der zuständigen Behörde Daten zu einem weiteren Datenschnitt</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 aufgenommen (Anhang_4-L zu Modul 4C). 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. März 2020 unter Selpercatinib eine hohe Rate des 1-Jahres-Überlebens von 94,1% beobachtet (Rate des 2-Jahres-Überlebens: 74,9%; medianes Gesamtüberleben: 25,3 Monate). Auch die Raten des progressionsfreien Überlebens (PFS) sind klinisch relevant: Die 1-Jahresrate des progressionsfreien Überlebens betrug 66,2% und die 2-Jahresrate 35,3% (medianes progressionsfreies Überleben 20,1 Monate). Der hohe Anteil an Patienten mit objektivem Tumoransprechen (ORR, 77,8%), welches bei den Respondern zudem rasch einsetzte (mediane Zeit bis zum Ansprechen: 1,7 Monate) und lang anhielt (Median 18,4 Monate), zeigt ebenfalls eine hohe Wirksamkeit und unterstützt die Vorteile von Selpercatinib im Hinblick auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben.</p> <p>Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde zusätzlich ein intraindividueller Vergleich des besten Gesamtansprechens unter Selpercatinib bzw. unter der letzten vorherigen systemischen Therapie durchgeführt. Die Analyse ergab, dass 85% der Patienten ein höheres bestes Gesamtansprechen unter Selpercatinib aufwiesen als unter der unmittelbar vorherigen Therapie.</p> <p>Selpercatinib weist ein akzeptables Sicherheitsprofil auf, die auftretenden unerwünschten Ereignisse sind im Allgemeinen gut und schnell beherrschbar. Mit einer Dosisreduktion oder vorübergehenden</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unterbrechung der Medikamenteneinnahme konnten die Patienten in der Regel mit der Behandlung fortfahren. Unter Selpercatinib wurde insgesamt eine geringe Behandlungsabbruchrate (9,5%) beobachtet.</p> <p>Der medizinische Nutzen von Selpercatinib gilt mit der Zulassung als belegt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung und der Tatsache, dass bisher keine wirksame Therapie zur Verfügung steht, wird bei der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz für Selpercatinib bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht. Unter Selpercatinib ist eine hohe Wirksamkeit zu beobachten. Die niedrige Rate der Behandlungsabbrüche weist darüber hinaus auf eine gute Verträglichkeit von Selpercatinib hin.</p> <p>Gliederung der Stellungnahme</p> <p>Im Einzelnen wird in diesem Dokument zu folgenden Aspekten Stellung genommen:</p> <ol style="list-style-type: none">1.Keine separate Berücksichtigung der Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion2.Eignung der Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 für die Nutzenbewertung von Selpercatinib3.Eignung der Herleitung der Patientenzahlen4.Patientenrelevanz der Endpunkte Tumoransprechen und progressionsfreies Überleben	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5.Dosierung nach Körpergewicht in der Studie LIBRETTO-001 6.Definition der Analysepopulationen in der Studie LIBRETTO-001 Kommentare zu Kosten Ein Abkürzungsverzeichnis und eine Referenzliste befinden sich im Anhang dieses Dokuments.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3, 7	<p>1. Keine separate Berücksichtigung der Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion</p> <p><i>„Der pU folgt zwar der Festlegung des G-BA bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Er nimmt aber keine Unterscheidung zwischen den beiden Fragestellungen vor, sondern betrachtet diese gemeinsam. Da für keine der beiden vom G-BA benannten Teilpopulationen verwertbare Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung beider Fragestellungen nachfolgend in gemeinsamen Berichtsteilen.“</i></p> <p>Anmerkung: Dem Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2020-B-005) lag folgende vorläufige Definition des Anwendungsgebiets zugrunde: Selpercatinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit bestehender Fusion der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase (RET - rearranged during transfection) beim fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom, deren Erkrankung <u>nach vorheriger Therapie</u> voranschreitet.</p> <p>In einer späteren Phase des Zulassungsprozesses wurde das Anwendungsgebiet weiter spezifiziert und letztendlich wie folgt definiert: Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen, differenzierten Schilddrüsenkarzinom; mit bestehender Fusion der RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib</u> Best-Supportive-Care</p> <p>b) <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen, anaplastischen Schilddrüsenkarzinom; mit bestehender Fusion der RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/ oder Lenvatinib</u> 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 Sorafenib und Lenvatinib im Wechsel behandelt</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>positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie <u>nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib</u> benötigen.</p> <p>Eine deutsche Leitlinie zum Schilddrüsenkarzinom existiert bislang nicht (angemeldetes Leitlinienvorhaben, geplante Fertigstellung der Leitlinie zum 31.12.2021) (3).</p> <p>Laut europäischer Leitlinie sind für Patienten mit einem fortgeschrittenen differenzierten Schilddrüsenkarzinom nach Eintreten der Radiojod-Refraktärität und bei Vorliegen multipler Läsionen Sorafenib und Lenvatinib die empfohlenen systemischen Therapieoptionen (4).</p> <p>Dagegen ist für Patienten mit einem metastasierten anaplastischen Schilddrüsenkarzinom (ATC) (unabhängig von einer vorausgegangenen Resektion) eine zytotoxische Chemotherapie die empfohlene systemische Therapieoption²; allerdings ist diese mit sehr niedrigen Ansprechraten und signifikanter Toxizität assoziiert (4, 5). Empfohlene systemische Therapieregime für Patienten mit einem metastasierten ATC basieren auf einer Monotherapie mit Paclitaxel oder Doxorubicin oder auf Kombinationstherapien (z. B. Carboplatin/Paclitaxel, Docetaxel/Doxorubicin) (4).</p>	<p>werden. Bei Unverträglichkeit oder Progress der Erkrankung erhalten die Patientinnen und Patienten 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 patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Histologie, der Vortherapie und des Allgemeinzustandes aufzunehmen.</p> <p>Ferner wurden von den klinischen Stellungnehmer dargestellt, dass zwar aufgrund der unterschiedlichen Prognosen die Aufteilung in die zwei Patientengruppen <i>differenziert</i> und <i>anaplastisch</i> klinisch sinnvoll erscheint, aber aufgrund der sehr niedrigen Patientenzahlen (0 -2 Erkrankte) des fortgeschrittenen anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms und im weiteren das Vorkommen einer RET-Fusion beim fortgeschrittenen anaplastischen Schilddrüsenkarzinom keine weitere Aufteilung vorgenommen werden sollte.</p>

2 (nur bei Vorliegen der Mutation BRAF V600E: Dabrafenib + Trametinib)

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>Mehrere neue Ansätze (zielgerichtete Therapien, Immuntherapie) werden beim metastasierten ATC derzeit allein oder in Kombination untersucht, um die schlechten Ansprechraten, die mit den derzeitigen Therapieregimen erreicht werden, zu verbessern (4).</p> <p>Die Wirksamkeit von Lenvatinib für Patienten mit einem ATC ist umstritten (4). Sorafenib zählt laut europäischer Leitlinie nicht zu den Therapieoptionen für das metastasierte ATC (4). Auch die amerikanische Leitlinie aus dem Jahr 2021 kommt zu dem Schluss, dass Kinase-Inhibitoren als pharmakologische Klasse beim ATC nur wenig wirksam sind (6).</p> <p>Da Sorafenib und Lenvatinib laut europäischer Leitlinie nicht zu den etablierten Behandlungsoptionen für Patienten mit einem ATC zählen, der Wortlaut der Fachinformation aber eine Vorbehandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib voraussetzt, wurden Patienten mit einem ATC im Dossier nicht gesondert dargestellt.</p>	<p>Daher wird im vorliegenden Fall die Bildung einer Patientengruppe mit <i>Erwachsenen mit einem fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom</i> als sachgerecht erachtet.</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>

S. 5, 12

2. Eignung der Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 für die Nutzenbewertung

„Die Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 allein sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.“

Anmerkung:

Das Proto-Onkogen RET tritt in definierten Tumorentitäten mit unterschiedlicher Inzidenz auf. Beim papillären Schilddrüsenkarzinom, das unter den (seltenen) Schilddrüsenkarzinomen einen Anteil von 66-84% ausmacht, liegt die Inzidenz von RET-Fusionen bei 6-16%; beim follikulären Schilddrüsenkarzinom, das einen Anteil von 10-30% ausmacht, sind RET-Fusionen noch deutlich seltener (Modul 3C). Zum Ende des letzten Jahrzehnts kamen selektive Inhibitoren der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase mit hoher Wirksamkeit in die klinische Entwicklung (7). 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.

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 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 Erkrankte 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 1 wurden Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit RET-Fusion und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie aufgenommen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt ausschließlich die 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.

	<p>für Patienten mit NSCLC bzw. Schilddrüsenkarzinomen, die eine der seltenen RET-Alterationen tragen, zur Verfügung.</p> <p>Daher sind die Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 die derzeit beste verfügbare Evidenz, die für die Nutzenbewertung von Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung steht.</p>	
<p>S. 21-23</p>	<p>3. Eignung der Herleitung der Patientenzahlen</p> <p><i>„Außerdem sind einige der vom pU herangezogenen Quellen mit Unsicherheiten behaftet.“</i></p> <p>Anmerkung:</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>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</p>	<p>Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zum differenzierten Schilddrüsenkarzinom. 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, zurück-zuführen. Die im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Patientenzahlen des pharmazeutischen Unternehmers für das RET-Fusions-positive, fortgeschrittene anaplastische Schilddrüsenkarzinom, unabhängig von der Eignung für eine systemische Erst- und Zweitlinie, sind aufgrund fehlender Details zur Herleitung der Patientenzahlen mit Unsicherheit verbunden sind.</p>

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 zugrunde, führt dies zu 2-12 Patienten in der GKV-Zielpopulation (im Dossier 2-14 Patienten) (8). Die aktualisierten Angaben des ZfKD zur Inzidenz haben demnach keinen signifikanten Einfluss auf die Patientenzahlen.

„In Modul 3 C beschreibt der pU für die herangezogene Quelle von Kantar Health, dass 36,5 % der Patientinnen und Patienten mit lokalem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC 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 Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten sind für Fragestellung 1 unterschätzt. Dies ist vor allem auf den zu niedrig angesetzten Anteilswert für die Patientengruppe, die für eine systemische Erstlinientherapie geeignet ist (Schritt 5), zurückzuführen.“

Anmerkung:

Die Untersuchung von Kantar stellt die aktuellste, deutschlandspezifische Analyse zur systemischen Therapie bei Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (DTC) dar (9). 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 papillären (PTC) bzw. follikulären Schilddrüsenkarzinom (FTC). 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 PTC bzw. FTC und berücksichtigt keine Patienten mit lokal-fortgeschrittenem, nicht-metastasierten PTC bzw. FTC. Hiervon kann wiederum eine Überschätzung ausgehen. Es kann angenommen werden, dass diese jeweiligen Berechnungsschritte zu gegenläufigen Effekten führen und daher die Gesamtzahl der Patienten mit einer Zweitlinientherapie nur geringfügig unter- oder auch überschätzt sein kann.

„Schließlich ist darauf hinzuweisen, dass es sich bei der Herleitung ausschließlich um Patientinnen und Patienten handelt, die Fragestellung 1 (DTC) einzuordnen sind. Patientinnen und Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom (Fragestellung 2) bleiben bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation unberücksichtigt.“

Anmerkung:

In Punkt 1 der vorliegenden Stellungnahme wurde bereits die Nicht-Berücksichtigung von Patienten mit ATC im Dossier begründet. Es wird darauf verwiesen, dass in Anbetracht der Seltenheit des ATC (10-13) und der geringen Inzidenz von RET-Fusionen innerhalb dieser Tumorentität (14-17) selbst bei Berücksichtigung von Patienten mit ATC die Patientenzahlen für Deutschland im niedrigen einstelligen Bereich liegen: Eine Herleitung der Patientenzahlen ergab für das Jahr 2021 eine prognostizierte Gesamtzahl der GKV-Patienten von maximal 0 bis 2 Patienten. In diese Spanne fließen alle Patienten mit fortgeschrittenem ATC und RET-Fusion ein, unabhängig einer

	Eignung für eine systemische Erst- und Zweitlinientherapie. Bezieht man letzteren Aspekt mit ein, ergeben sich 0 Patienten, die für die Behandlung mit Selpercatinib in Frage kommen (18, 19).	
S. 5, 11	<p>4. 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:</p> <p>Die Endpunkte objektive Ansprechrates und progressionsfreies Überleben wurden vom IQWiG in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, die Gründe für die Nicht-Berücksichtigung dieser Endpunkte wurden nicht dargelegt.</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 lag zum Zeitpunkt des genannten Datenschnitts bei 77,8% [95%-Konfidenzintervall (95%-KI): 52,4; 93,6]. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag bei 1,7 Monaten [95%-KI: 0,8; 1,8], der Therapieeffekt setzte bei den Respondern also rasch ein. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

18,4 Monate [95%-KI: 7,6; nicht erreicht (NE)], der Therapieeffekt hielt somit bei den Respondern lang an. Das schnelle und langanhaltende Ansprechen senkt potenziell das Risiko für einen weiteren Progress der Erkrankung.

Aus Sicht des pU ist auch der Endpunkt **progressionsfreies Überleben** als patientenrelevant einzustufen:

- Dieser Endpunkt wird von der Europäischen Arzneimittelagentur als patientenrelevant angesehen (20, 21) 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 (22).
- Eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens bei akzeptablem Sicherheitsprofil kann deshalb als valider, klinisch und patientenrelevanter Vorteil angesehen werden, insbesondere in der Erhaltungstherapie und in palliativen Therapiesituationen (23).

Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens wird sowohl von Patienten als auch von Fachexperten als patientenrelevant für nicht-medulläre Schilddrüsenkarzinome angesehen:

- In einer in England durchgeführten Querschnittsbefragung antwortete jeder siebte von insgesamt 169 Patienten [95%-KI: 9; 21] mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom (papillär oder follikulär) auf eine explizit gestellte „Fear of Recurrence“ Frage (als Ergänzung zum Fragebogen EORTC QLQ-C30), dass er/sie „viel Angst vor einem Rezidiv hätte, um die sich seine Gedanken

drehten“ oder dass er/sie „die ganze Zeit Angst hätte, dass der Krebs zurückkehren könnte und dass er/sie damit kämpfte“ (24).

- In einer weiteren Befragung stuften 110 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom aus acht Ländern (Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Vereinigtes Königreich) 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 (25).

Diese Publikationen zeigen, dass das progressionsfreie Überleben aus der Sicht vieler Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom ein sehr relevanter Aspekt ist. Die Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung hat einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten (26).

Auch in der aktuellen europäischen Leitlinie zur Behandlung und zum Follow-Up von fortgeschrittenen Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinomen wird das progressionsfreie Überleben direkt nach dem Gesamtüberleben als patientenrelevanter Endpunkt genannt (2).

Aufgrund der Bedeutung des progressionsfreien Überlebens aus Sicht der Patienten, der Behörden und der Fachexperten ist dieser Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant einzustufen.

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 (27).

	<p>Die progressionsfreie Zeit führt zu einer Stabilisierung des Patienten und kann den Beginn einer Folgetherapie hinauszögern. Das mediane progressionsfreie Überleben zum Datenschnitt vom 30.03.2021 betrug 20,1 Monate [95%-KI: 9,4 ; NE]; dies entspricht einer langanhaltenden Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung, für die bisher keine wirksame Therapie zur Verfügung stand.</p> <p>Die 1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens lag bei 66,2% [95%-KI: 36,5; 84,5], die 2-Jahres-Rate bei 35,3% [95%-KI: 6,9; 66,8].</p> <p>Die hier dargelegte Evidenz unterstreicht die Bedeutung der Endpunkte objektive Ansprechrates und progressionsfreies Überleben als patientenrelevante Endpunkte bei der Bewertung des Nutzens von Selpercatinib für vorbehandelte Patienten mit einem fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion.</p>	
S. 5, 10	<p>5. 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; dies entspricht für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg nicht den Vorgaben der Fachinformation.“</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%) (28).</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

	<p>In populationspharmakokinetischen Analysen wurde ein Effekt des Körpergewichts auf die Exposition von Selpercatinib beobachtet und 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 4C), 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 (28).</p>	
S. 11	<p>6. 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 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:</p> <p>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</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

	<p>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 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.</p>	
<p>S. 24-25</p>	<p>7. Kommentare zu Kosten</p> <p><i>„Es ist davon auszugehen, dass bei einer Behandlung mit Selpercatinib ebenfalls Kosten für BSC [Best Supportive Care] anfallen können.“</i></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>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 Transaminasenwerte entspricht dem Vorgehen des G-BA in anderen Nutzenbewertungsverfahren (29, 30).</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ATC	Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
BID	Zweimal täglich
BSC	Best Supportive Care
DTC	Differenzierte Schilddrüsenkarzinome
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire
FTC	Follicular thyroid carcinoma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
MKI	Multikinase-Inhibitor
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
NE	Nicht schätzbar, nicht erreicht
NSCLC	Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objektive Response Rate)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PTC	Papillary thyroid carcinoma
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RET	Rearranged During Transfection
SGB	Sozialgesetzbuch
TC	Schilddrüsenkarzinom
ZfKD	Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation Retsevmo (Stand Februar 2021). 2021.
2. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *European Thyroid Journal*. 2019;8(5):227-45.
3. 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>].
4. 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*. 2019;30(12):1856-83.
5. Augustin T, Oliynyk D, Köhler VF, Rauch J, Belka C, Spitzweg C, et al. Clinical Outcome and Toxicity in the Treatment of Anaplastic Thyroid Cancer in Elderly Patients. *J Clin Med*. 2020;9(10).
6. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ, Jr., et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2021;31(3):337-86.
7. 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.
8. Lilly Deutschland GmbH. Herleitung der Patientenzahlen für Modul 3C. Aktualisierung. 2021.
9. Kantar. CancerMPact(R) Treatment Architecture. Thyroid Cancer, EU5. Slides papillary and follicular thyroid cancer. 2020.
10. Dal Maso L, Tavilla A, Pacini F, Serraino D, van Dijk BAC, Chirlaque MD, et al. Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: A population-based study in 29 European countries from EUROCare-5. *European Journal of Cancer*. 2017;77:140-52.
11. Fagin JA, Wells SA. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. 2016;375(11):1054-67.
12. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C73: Anaplastisches Schilddrüsenca. Inzidenz und Mortalität (Stand 25.01.2021). 2021.
13. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C73: Schilddrüsenkarzinom. Inzidenz und Mortalität. Stand: 25.01.2021. 2021.
14. Duan H, Li Y, Hu P, Gao J, Ying J, Xu W, et al. Mutational profiling of poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma by the use of targeted next-generation sequencing. 2019;75(6):890-9.
15. Kohno T, Tabata J, Nakaoku T. RET oma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. *Carcinogenesis*. 2020;41(2):123-9.

16. Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest.* 2016;126(3):1052-66.
17. Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES, Hartmaier R, Deaver KE, Davis S, et al. Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. *Clin Cancer Res.* 2018;24(13):3059-68.
18. Lilly Deutschland GmbH. Herleitung der Patientenzahlen für das anaplastische Schilddrüsenkarzinom. 2021.
19. Kantar. CancerMPact(R) Treatment Architecture. Thyroid Cancer, EU5. Slides anaplastic thyroid cancer. 2020.
20. European Medicines A. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. London: European Medicines Agency; 2012.
21. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95 Rev.5). 2016.
22. Berger DP. Klinische Studien - welche Endpunkte zählen? Studienplanung im Zulassungs- und Nutzenbewertungsverfahren. Schriftenreihe - Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung 2016;2:32-9.
23. 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.
24. Rogers SN, Mepani V, Jackson S, Lowe D. Health-related quality of life, fear of recurrence, and emotional distress in patients treated for thyroid cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2017;55(7):666-73.
25. Singer S, Husson O, Tomaszewska IM, Locati LD, Kiyota N, Scheidemann-Wesp U, et al. Quality-of-Life Priorities in Patients with Thyroid Cancer: A Multinational European Organisation for Research and Treatment of Cancer Phase I Study. *Thyroid.* 2016;26(11):1605-13.
26. Koch L, Jansen L, Brenner H, Arndt V. Fear of recurrence and disease progression in long-term (≥ 5 years) cancer survivors--a systematic review of quantitative studies. *Psychooncology.* 2013;22(1):1-11.
27. 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.
28. European Medicines Agency. Assessment report Retsevmo (international non-proprietary name: selpercatinib; procedure number EMEA/H/C/005375/0000). 2020.
29. 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].
30. 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].

5.2 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	30.06.2021
Stellungnahme zu	Selpercatinib (Pralsetinib) Vorgangsnummer 2021-03-15-D-657 Lilly Deutschland GmbH Bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions- positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen.
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

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 RET-Fusions-positiven 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">• Definition der Effektivitätspopulation	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

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 11, Abschnitt 5	<p>Definition der Effektivitätspopulation</p> <p>Anmerkung: In der Nutzenbewertung zu Selpercatinib beim RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach Sorafenib und/oder Lenvatinib Vortherapie kritisiert das IQWiG das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers die Effektivitätspopulation über den Zeitpunkt der ersten Dosis (min. 6 Monate vor dem Datenschnitt) zu definieren. Aus Sicht von Roche ist dieses Vorgehen in Phase I/II Studien mit nicht-zeitabhängigem, primärem Endpunkt (z.B. Tumoransprechen), die weiterhin Patienten einschließen, üblich und mit Behörden vielfach besprochen. Für eine korrekte Auswertung des Tumoransprechens muss den Patienten die Möglichkeit gegeben werden ein bestätigtes Ansprechen zu erreichen. Da sich die Analysepopulation einzig über den Zeitpunkt der ersten Dosis definiert und Patienten unabhängig von ihrem klinischen Outcome oder Studienabbruch in die Time-to-event Analysen eingehen, kommt es zu keiner Verzerrung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Dieses Vorgehen zur Bildung einer Effektivitätspopulation sollte aus Gründen der Konsistenz zur Zulassung aus Sicht von Roche in der Nutzenbewertung als gängige wissenschaftliche Praxis akzeptiert werden.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche

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:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selpercatinib (RET-Fusions-positives Schilddrüsenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 11.6.2021.

5.3 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

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 mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA nach Patienten mit (A) einem differenzierten und (B) einem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom. Für beide Patientengruppen legt der G-BA Best-Supportive-Care als Vergleichstherapie fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für beide Patientengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vom Hersteller vorgelegte Basket-Studie wird als nicht verwertbar eingestuft, insb. da kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt. 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>
<p>Anforderungen der Nutzenbewertung sollten die Besonderheiten der personalisierten Medizin berücksichtigen</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>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>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 Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen</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)
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:

5.4 Stellungnahme DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Nuklearmedizin), AIO

Datum	6. Juli 2021
Stellungnahme zu	Selpercatinib
Stellungnahme von	DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Nuklearmedizin), AIO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Selpercatinib (Retsevmo®) beim <i>RET</i>-fusionspositiven (<i>RET</i>+) Schilddrüsenkarzinom wird zeitgleich mit dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Selpercatinib beim <i>RET</i>-mutierten, medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) durchgeführt. Selpercatinib ist zugelassen bei Patient*innen mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom nach Vorbehandlung mit Sorafenib oder Lenvatinib. 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 (ZVT)</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Differenziertes, Radiojod-refraktäres Schilddrüsenkarzinom</td> <td>Best Supportive Care</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom</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 für das differenzierte Radiojod-refraktäre Schilddrüsenkarzinom nicht dem Standard der Versorgung. Dieser ist: 				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Differenziertes, Radiojod-refraktäres Schilddrüsenkarzinom	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt		<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																									
Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																								
Differenziertes, Radiojod-refraktäres Schilddrüsenkarzinom	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																								
Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt																									

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> ○ nach Therapie mit Lenvatinib Sorafenib ○ nach Therapie mit Sorafenib Lenvatinib ○ nach Therapie mit Lenvatinib und/oder Sorafenib Best Supportive Care ○ bei Nachweis von <i>NTRK</i>-Genfusionen Entrectinib oder Larotrectinib <p>Für das anaplastische Schilddrüsenkarzinom sind weder Sorafenib noch Lenvatinib zugelassen. Behandlungsstandard sind hier die Radiochemotherapie bzw. bei Nachweis von <i>NTRK</i>-Genfusionen der Einsatz von Entrectinib oder Larotrectinib. Patient*innen mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom wurden in der Zulassungsstudie nicht behandelt. Entsprechend ist die Sinnhaftigkeit der Bildung von zwei Subgruppen (differenziert, anaplastisch) angesichts der insgesamt sehr kleinen Patientengruppe fraglich, findet sich auch nicht in den Zulassungsbedingungen. 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. Die Subgruppe mit fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Schilddrüsenkarzinom umfasst 19 Patient*innen, der Altersmedian lag bei 53 Jahren. • Selpercatinib führte bei etwa 80% der Patient*innen zu einer Remission. Die mediane progressionsfreie Überlebensrate nach 24 Monaten lag bei 30%, die Gesamtüberlebensrate bei 70%. • 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)). <p>In der Therapie von Patient*innen mit fortgeschrittenem bzw. metastasiertem, differenziertem oder anaplastischem Schilddrüsenkarzinom besteht ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf. Selpercatinib ist eine neue, hoch wirksame und gut verträgliche Option bei Patienten mit <i>RET</i>-alteriertem Schilddrüsenkarzinom.</p>	
<p>2. Einleitung</p>	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Schilddrüsenkarzinom ist die häufigste, maligne Erkrankung des endokrinen Systems. Die Zahl aller Neuerkrankten an Schilddrüsenkarzinom in Deutschland wurde für das Jahr 2016 auf 5.280 Frauen und 2.500 Männer geschätzt [1]. Die meisten Schilddrüsenkarzinome entstehen aus maligne transformierten, follikulären Zellen und werden histologisch in papilläre (72%), follikuläre (12%), Hürthle-Zell- und anaplastische Karzinome unterteilt. Die ersten drei Subentitäten werden auch unter dem Oberbegriff des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (engl.: Differentiated Thyroid Cancer (DTC)) zusammengefasst.</p> <p>Die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinom ist in Deutschland und anderen Staaten der westlichen Welt in den letzten Jahren deutlich angestiegen, allerdings vor allem bei den papillären Karzinomen im Durchmesser <2 cm, die bei Ultraschalluntersuchung aus anderer Indikation diagnostiziert wurden.</p> <p>Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im lokal begrenzten Stadium besteht eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation, adjuvante Radiojodtherapie und konsekutive TSH-Suppression. Die krebsspezifischen 5-Jahres-Überlebensraten für alle Schilddrüsenkarzinome liegen in Deutschland bei über 90%. 7-23% der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom entwickeln Fernmetastasen, von ihnen werden im Verlauf etwa zwei Drittel Radiojod-refraktär. Die 10-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom liegt bei etwa 10%, gemessen ab dem Zeitpunkt des Nachweises von Fernmetastasen [2, 3].</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>5-10% der Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinom haben bei Diagnosestellung eine lokal fortgeschrittene Erkrankung, bei etwa 10% der Patienten treten Fernmetastasen auf. Häufigste Lokalisation von Fernmetastasen sind Lunge und Knochen. Standard in der Therapie des metastasierten, differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist die Gabe von Radiojod. Bei Radiojod-refraktären Patienten ist Doxorubicin als einzige zytotoxische Chemotherapie in Deutschland zugelassen. Die Remissionsraten liegen <20% ohne Verlängerung der Überlebenszeit. Ein Vorteil von Kombinationschemotherapien gegenüber Doxorubicin Monotherapie ist nicht gesichert [4]. Doxorubicin wird derzeit von internationalen Leitlinien nicht als Therapieoption beim radiojodrefraktären Schilddrüsenkarzinom empfohlen [5].</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>In der Pathogenese metastasierter, differenzierter Schilddrüsenkarzinome sind unterschiedliche Signalwege aktiviert. Häufig sind aktivierende Mutationen in <i>BRAF</i>, <i>HRAS</i>, <i>KRAS</i> und <i>NRAS</i>, seltener kommen aktivierende Fusionsereignisse vor, die in ca. 6% das <i>RET</i>-Gen betreffen und in ca. 2% die <i>NTRK1</i> und <i>NTRK3</i> Gene [6, 7]. <i>RET</i>-Fusionen wurden bei bis zu 50% der Patient*innen mit papillärem Schilddrüsenkarzinom nach den Atombombenabwürfen in Hiroshima und Nagasaki beobachtet [8], und waren auch die häufigsten genetischen Aberrationen bei Kindern mit Schilddrüsenkarzinom nach dem Atomkraft-Unfall in Tschernobyl [9]. Die Fusionspartner sind unterschiedlich, führen aber gemeinsam zur Aktivierung der MAPK- und PI3K-Signalübertragungswege. Anders als beim medullären Schilddrüsenkarzinom kommen beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom <i>RET</i>-Mutationen nicht vor. Auch beim follikulären Schilddrüsenkarzinom sind <i>RET</i>-Fusionen kaum beschrieben [10], sie finden sich jedoch gelegentlich auch beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom [11].</p> <p>Therapeutische Relevanz erlangen die beschriebenen aktivierenden Fusionen nur bei nicht Radiojod –speichernden Tumoren. Man geht davon aus, dass sich beim radiojod-refraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinom die genannten Alterationen in ähnlicher Häufigkeit finden, wie dies oben ohne Berücksichtigung der Radiojodaufnahme dargestellt wurde [12].</p> <p>Die Prognose des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms ist infaust mit einem Fünfjahre-Gesamtüberleben über alle Stadien von ca. 5% [13]. Die gegenwärtige Therapie besteht neben der chirurgischen Resektion in einer Radiochemotherapie. Zweitlinientherapien sind nicht ausreichend etabliert.</p> <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 RET-fusionspositivem Schilddrüsenkarzinom</p>																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 1268 405 1321">Erstautor / Jahr</th> <th data-bbox="405 1268 647 1321">Patient*innen</th> <th data-bbox="647 1268 788 1321">Kontrolle</th> <th data-bbox="788 1268 987 1321">Neue Therapie</th> <th data-bbox="987 1268 1070 1321">N¹</th> <th data-bbox="1070 1268 1171 1321">RR²</th> <th data-bbox="1171 1268 1312 1321">PFÜ³</th> <th data-bbox="1312 1268 1453 1321">ÜLZ⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="163 1321 405 1374">Wirth, 2020 [16]</td> <td data-bbox="405 1321 647 1374">≥1 Vortherapie</td> <td data-bbox="647 1321 788 1374">-</td> <td data-bbox="788 1321 987 1374">Selpercatinib</td> <td data-bbox="987 1321 1070 1374">19</td> <td data-bbox="1070 1321 1171 1374">79⁶</td> <td data-bbox="1171 1321 1312 1374">64⁷</td> <td data-bbox="1312 1321 1453 1374">n. a.⁸</td> </tr> </tbody> </table>		Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜLZ ⁵	Wirth, 2020 [16]	≥1 Vortherapie	-	Selpercatinib	19	79 ⁶	64 ⁷	n. a. ⁸
Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜLZ ⁵										
Wirth, 2020 [16]	≥1 Vortherapie	-	Selpercatinib	19	79 ⁶	64 ⁷	n. a. ⁸										

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

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier	≥1 Vortherapie	-	Selpercatinib	15	80	30,2	70,7	
<p>¹ N - Anzahl Patient*innen; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebensrate, nach 24 Monaten in %; ⁵ ÜLR – Gesamtüberlebensrate, nach 24 Monaten in %; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Rate nach 12 Monaten; ⁸ n. a. – nicht angegeben;</p> <p>Selpercatinib wurde von der FDA im Mai 2020 und für die EU im Februar 2021 zugelassen.</p>								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Neurologie), AIO

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. Dossier und Bewertung von Selpercatinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht nur teilweise dem in der Versorgung üblichen Vorgehen [17]. Dieses ist für differenzierte, Radiojod-refraktäre Schilddrüsenkarzinom:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nach Lenvatinib, Progress oder Unverträglichkeit Sorafenib - nach Sorafenib, Progress oder Unverträglichkeit Lenvatinib - nach Lenvatinib und/oder Sorafenib Best Supportive Care - bei Nachweis von <i>NTRK</i>-Genfusionen Entrectinib oder Larotrectinib <p>Für das anaplastische Schilddrüsenkarzinom sind weder Sorafenib noch Lenvatinib zugelassen. Behandlungsstandard sind hier die Radiochemotherapie bzw. bei Nachweis von <i>NTRK</i>-Genfusionen der Einsatz der <i>NTRK</i>-Inhibitoren Entrectinib oder Larotrectinib.</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen, differenzierten Schilddrüsenkarzinom; mit bestehender Fusion der RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib</u></p> <p>Best-Supportive-Care</p> <p>b) <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen, anaplastischen Schilddrüsenkarzinom; mit bestehender Fusion der RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach</u></p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Neurologie), AIO

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><u>vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/ oder Lenvatinib</u> 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 Sorafenib und Lenvatinib im Wechsel behandelt werden. Bei Unverträglichkeit oder Progress der Erkrankung erhalten die Patientinnen und Patienten 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 patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Histologie, der</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Neurologie), AIO

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>Vortherapie und des Allgemeinzustandes aufzunehmen.</p> <p>Ferner wurden von den klinischen Stellungnehmer dargestellt, dass zwar aufgrund der unterschiedlichen Prognosen die Aufteilung in die zwei Patientengruppen <i>differenziert</i> und <i>anaplastisch</i> klinisch sinnvoll erscheint, aber aufgrund der sehr niedrigen Patientenzahlen (0 -2 Erkrankte) des fortgeschrittenen anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms und im weiteren das Vorkommen einer RET-Fusion beim fortgeschrittenen anaplastischen Schilddrüsenkarzinom keine weitere Aufteilung vorgenommen werden sollte.</p> <p>Daher wird im vorliegenden Fall die Bildung einer Patientengruppe mit <i>Erwachsenen mit einem fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom</i> als sachgerecht erachtet.</p>
	<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>-Genfusion aufgenommen wurden.</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: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Neurologie), AIO

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>Datenschnitt für die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit war der 16. Dezember 2019.</p> <p>Daten aus der Basket-Studie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [16].</p> <p>Von den 19 eingeschlossenen und in der Primärpublikation ausgewerteten Patient*innen wurden im Dossier 15 Patient*innen in die Auswertung des Ansprechens aufgenommen.</p> <p>Daten von Patient*innen mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom sind im Dossier nicht enthalten.</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 Dosiseskulation 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 Erkrankte 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 1 wurden Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit RET-Fusion und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie aufgenommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Neurologie), AIO

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. 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 12 Monaten lag bei den vorbehandelten Patient*innen bei etwa 70%, unabhängig von der Zahl der Vortherapien.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<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.</p> <p>Die Remissionsrate lag bei den vorbehandelten Patient*innen bei 80%. Zusätzlich wurden Daten von 71 Patient*innen mit ZNS-Metastasen ausgewertet. Bei den Patient*innen mit messbaren ZNS-Metastasen lag die Remissionsrate nach einer Vorbehandlung bei 3/6 und nach zwei Vorbehandlungen bei 13/13. In einer aktuellen Publikation lag die Remissionsrate bei 82% (18 von 22 Patient*innen).</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Neurologie), AIO

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. 2. Remissionsdauer / Progressionsfreies Überleben</p> <p>Die Nachbeobachtungszeiten im Dossier sind kurz. Die Raten des progressionsfreien Überlebens lagen nach 12 Monaten bei 60% und nach 24 Monaten bei 30%. liegen zwischen 65 und 75%.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Patient-Reported Outcome wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 erfasst. Eine valide Auswertung ist angesichts der kleinen Zahl nicht möglich.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Bezüglich der unerwünschten Ereignisse im CTCAE Grad $\geq 3/4$ beziehen wir uns auf die Gesamtauswertung von LIBRETTO-001, siehe Tabelle 3.</p> <p><i>Tabelle 3: Nebenwirkungen von Selpercatinib [18]</i></p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Neurologie), AIO

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>Table S5: Adverse Events in All Selpercatinib Treated Patients (N=531)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Adverse Event</th> <th colspan="5">Adverse Events, Regardless of Attribution</th> <th colspan="3">Treatment-Related Adverse Events</th> </tr> <tr> <th colspan="5">Percent of patients with event</th> <th colspan="3"></th> </tr> <tr> <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> </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> </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> </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> </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> </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> </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> </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> </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> </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> </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> </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> </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> </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> </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> </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> </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> </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> </tr> </tbody> </table> <p>Unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad $\geq 3/4$ traten bei 66% der Patienten auf, nur in 30% der Patienten wurden die Ereignisse mit der Selpercatinib-Behandlung in Verbindung gebracht. In der vergleichenden Auswertung häufiger unerwünschter Ereignisse wie Hypertonie und Anstieg der Transaminasen ergeben sich keine Hinweise auf eine spezifische Häufung bei Patient*innen mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom.</p>	Adverse Event	Adverse Events, Regardless of Attribution					Treatment-Related Adverse Events			Percent of patients with event								Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Diarrhea	145 (27)	48 (9)	20 (4)	0	213 (40)	9 (2)	0	114 (22)	Dry mouth	177 (33)	25 (5)	0	0	202 (38)	0	0	174 (33)	Hypertension	22 (4)	75 (14)	92 (17)	1 (<1)	190 (36)	56 (11)	1 (<1)	128 (24)	Aspartate aminotransferase increased	100 (19)	29 (6)	36 (7)	5 (1)	170 (32)	27 (5)	4 (1)	136 (26)	Fatigue	96 (18)	60 (11)	5 (1)	0	161 (30)	2 (<1)	0	96 (18)	Alanine aminotransferase increased	80 (15)	25 (5)	47 (9)	6 (1)	158 (30)	38 (7)	5 (1)	130 (25)	Nausea	111 (21)	30 (6)	3 (1)	0	144 (27)	2 (<1)	0	56 (11)	Constipation	113 (21)	25 (5)	3 (1)	0	141 (27)	1 (<1)	0	66 (12)	Edema peripheral	119 (22)	21 (4)	1 (<1)	0	141 (27)	0	0	77 (15)	Headache	94 (18)	26 (5)	9 (2)	0	129 (24)	2 (<1)	0	44 (8)	Blood creatinine increased	81 (15)	27 (5)	0	1 (<1)	109 (21)	0	0	59 (11)	Abdominal pain	72 (14)	24 (5)	11 (2)	0	107 (20)	1 (<1)	0	25 (5)	Rash	78 (15)	18 (3)	3 (1)	0	99 (19)	3 (1)	0	61 (12)	Vomiting	72 (14)	21 (4)	2 (<1)	0	95 (18)	1 (<1)	0	25 (5)	Electrocardiogram QT prolonged	26 (5)	39 (7)	22 (4)	1 (<1)	88 (17)	15 (3)	1 (<1)	65 (12)	Cough	74 (14)	13 (2)	0	0	87 (16)	0	0	6 (1)	Dyspnea	52 (10)	18 (3)	11 (2)	2 (<1)	83 (16)	0	0	7 (1)	
Adverse Event	Adverse Events, Regardless of Attribution					Treatment-Related Adverse Events																																																																																																																																																																														
	Percent of patients with event																																																																																																																																																																																			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade																																																																																																																																																																												
Diarrhea	145 (27)	48 (9)	20 (4)	0	213 (40)	9 (2)	0	114 (22)																																																																																																																																																																												
Dry mouth	177 (33)	25 (5)	0	0	202 (38)	0	0	174 (33)																																																																																																																																																																												
Hypertension	22 (4)	75 (14)	92 (17)	1 (<1)	190 (36)	56 (11)	1 (<1)	128 (24)																																																																																																																																																																												
Aspartate aminotransferase increased	100 (19)	29 (6)	36 (7)	5 (1)	170 (32)	27 (5)	4 (1)	136 (26)																																																																																																																																																																												
Fatigue	96 (18)	60 (11)	5 (1)	0	161 (30)	2 (<1)	0	96 (18)																																																																																																																																																																												
Alanine aminotransferase increased	80 (15)	25 (5)	47 (9)	6 (1)	158 (30)	38 (7)	5 (1)	130 (25)																																																																																																																																																																												
Nausea	111 (21)	30 (6)	3 (1)	0	144 (27)	2 (<1)	0	56 (11)																																																																																																																																																																												
Constipation	113 (21)	25 (5)	3 (1)	0	141 (27)	1 (<1)	0	66 (12)																																																																																																																																																																												
Edema peripheral	119 (22)	21 (4)	1 (<1)	0	141 (27)	0	0	77 (15)																																																																																																																																																																												
Headache	94 (18)	26 (5)	9 (2)	0	129 (24)	2 (<1)	0	44 (8)																																																																																																																																																																												
Blood creatinine increased	81 (15)	27 (5)	0	1 (<1)	109 (21)	0	0	59 (11)																																																																																																																																																																												
Abdominal pain	72 (14)	24 (5)	11 (2)	0	107 (20)	1 (<1)	0	25 (5)																																																																																																																																																																												
Rash	78 (15)	18 (3)	3 (1)	0	99 (19)	3 (1)	0	61 (12)																																																																																																																																																																												
Vomiting	72 (14)	21 (4)	2 (<1)	0	95 (18)	1 (<1)	0	25 (5)																																																																																																																																																																												
Electrocardiogram QT prolonged	26 (5)	39 (7)	22 (4)	1 (<1)	88 (17)	15 (3)	1 (<1)	65 (12)																																																																																																																																																																												
Cough	74 (14)	13 (2)	0	0	87 (16)	0	0	6 (1)																																																																																																																																																																												
Dyspnea	52 (10)	18 (3)	11 (2)	2 (<1)	83 (16)	0	0	7 (1)																																																																																																																																																																												

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Neurologie), AIO

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>beiden zugelassenen NTRK-Inhibitoren Entrectinib oder Larotrectinib Remissionsraten von 70% erzielt.</p> <p>Basis der frühen Nutzenbewertung ist die Basket-Studie LIBRETTO-001. Diese schloss Patient*innen mit NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom und aktivierenden Alterationen des <i>RET</i>-Gens ein.</p> <p>Die Wirksamkeit von Selpercatinib beim <i>RET</i>-fusionspositiven Schilddrüsenkarzinom 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 30%. Allerdings liegen die Raten unterhalb der Ergebnisse beim medullären Schilddrüsenkarzinom.</p> <p>Ein direkter Vergleich mit anderen Therapieoptionen liegt für das <i>RET</i>-fusionspositive differenzierte oder anaplastische Schilddrüsenkarzinom nicht vor.</p> <p>Im indirekten Vergleich liegen die Remissionsraten oberhalb der Ergebnisse von Sorafenib und etwa im Bereich von Lenvatinib in einer früheren Therapielinie.</p> <p>Verglichen mit den als Vergleichstherapien anzusehenden Medikamenten Lenvatinib (nach Sorafenib-Vorbehandlung) bzw. Sorafenib (nach Lenvatinib-Vorbehandlung) erscheint das Nebenwirkungsprofil von Selpercatinib deutlich günstiger. In der zur Zulassung führenden Phase III-Studie zu Sorafenib [14] führten unerwünschte Ereignisse in 66% der mit Sorafenib behandelten Patienten zu Dosisunterbrechung, in 64% zur Dosisreduktion und in 19% zum Behandlungsabbruch. Unter den unerwünschten Ereignissen im CTCAE Grad >3/4 traten in 20% das für Patienten sehr belastende Hand-Fuß-Syndrom sowie in 6% Diarrhoe und in 10% die potentiell</p>	<p>Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Basis dieser Datenlage nicht möglich. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Selpercatinib kann im vorliegenden Anwendungsgebiet im Einzelfall eine relevante Therapieoption darstellen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE (Endokrinologie), DGN (Neurologie), AIO

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>lebensbedrohliche Hypertonie auf. In der zur Zulassung von Lenvatinib führenden Phase III-Studie [15] traten in der mit Lenvatinib behandelten Kohorte unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad >3/4 in 76% der Patienten auf, darunter Hypertonie in 42%, Diarrhoe in 8%, Fatigue in 9% und Proteinurie in 10%. In 14% der mit Lenvatinib behandelten Patienten führten Nebenwirkungen zum Therapieabbruch, in 82% kam es zu Dosisunterbrechungen und in 68% zur Dosisreduktion. Verglichen damit erscheint die Therapie mit Selpercatinib deutlich besser verträglich und führte nur in 2% der Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen zu einem Therapieabbruch.</p> <p>Selpercatinib ist eine weitere Option in der Therapie des fortgeschrittenen bzw. metastasierten, differenzierten oder anaplastischen Schilddrüsenkarzinom. Das ist in der Versorgung relevant, da hier ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf besteht.</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. Busaidy NL, Cabanillas ME. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res* 2012:618985. 2012. DOI: [10.1155/2012/618985](https://doi.org/10.1155/2012/618985)
3. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al.: Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2892-2899, 2006. PMID: 16684830
4. Tumino D, Frasca F, Newbold K: Updates on the Management of Advanced, Metastatic, and Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Front Endocrinol* 8:312, 2017. DOI: [10.3389/fendo.2017.00312](https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00312)
5. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al.: 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26:1-133, 2016. DOI: [10.1089/thy.2015.0020](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020)
6. Cancer Genome Atlas Research Network: Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 159:676-690. 2014. DOI: [10.1016/j.cell.2014.09.050](https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.050)
7. Romei C, Elisei R: A Narrative Review of Genetic Alterations in Primary Thyroid Epithelial Cancer. *Int J Mol Sci* 22:1726, 2021. DOI: [10.3390/ijms22041726](https://doi.org/10.3390/ijms22041726)
8. Suzuki K., Saenko V., Yamashita S., Mitsutake N: Radiation-Induced Thyroid Cancers: Overview of Molecular Signatures. *Cancers* 2019;11:1290, 2019. DOI: [10.3390/cancers11091290](https://doi.org/10.3390/cancers11091290)
9. Santoro M., Moccia M., Federico G., Carlomagno F: *RET* Gene Fusions in Malignancies of the Thyroid and Other Tissues. *Genes* 11:424, 2020. DOI: [10.3390/genes11040424](https://doi.org/10.3390/genes11040424)
10. Macerola E, Poma AM, Vignali P et al.: Molecular Genetics of Follicular-Derived Thyroid Cancer. *Cancers* 13:1139, 2021. DOI: [10.3390/cancers13051139](https://doi.org/10.3390/cancers13051139)
11. Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES et al.: Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. *Clin Can Res* 24:3059-3068, 2018. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-18-0373](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0373)
12. Van der Tuin K, Garcia MV, Corver WE et al.: Targetable gene fusions identified in radioactive iodine refractory advanced thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 180:235-241, 2019. DOI: [10.1530/EJE-18-0653](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0653)
13. Wendler J, Kroiss M, Gast K et al.: Clinical presentation, treatment and outcome of anaplastic thyroid carcinoma: results of a multicenter study in Germany. *Eur J*

Endocrinol 175:521-529, 2016. DOI: [10.1530/EJE-16-0574](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0574)

14. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al.: Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 384:319-328, 2014. DOI: [10.1016/S0140-6736\(14\)60421-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60421-9)
15. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ et al.: Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 372:621-630, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1406470](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406470)
16. 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)
17. 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)
18. 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)
19. 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)
20. 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)

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)

Videokonferenz 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 Rämsch

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. 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 zweites 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: 2020-B-005 Selpercatinib

Stand: März 2020

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

Selpercatinib

[zur Behandlung des fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinoms mit RET-Fusion]

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.	<ul style="list-style-type: none">• Strahlentherapie• Radiojodtherapie
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: <ul style="list-style-type: none">• Lenvatinib: Beschluss vom 15.12.2015 und 15.08.2019
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. N.N.	Geplantes Anwendungsgebiet: 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.
Zytostatika	
Doxorubicin L01DB01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • [...] • fortgeschrittenes papilläres/follikuläres Schilddrüsenkarzinom • anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
Proteinkinase-Inhibitoren	
Lenvatinib L01XE29 Lenvima®	LENVIMA ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat. [...]
Sorafenib L01XE05 Nexavar®	<u>Differenziertes Schilddrüsenkarzinom</u> Nexavar ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist. [...]

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-001/005 (Selpercatinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 11. Februar 2020

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	24
Referenzen	27

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Events
ATA	American Thyroid Association
ATEs	Arterial Thromboembolic Events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen 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

Fortgeschrittenes 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 *Schilddrüsenkarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 14.01.2020 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, 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 950 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 10 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2017 [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 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, 2016 [2].

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 5. September 2013 / 4. August 2016 – Vandetanib

gültig bis: 01.10.2020

Anwendungsgebiet

Caprelsa® ist indiziert für die Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Vandetanib zur Behandlung von aggressivem und symptomatischem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung ist Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (z. B. Bisphosphonate bei schmerzhaften Knochenmetastasen, externe Strahlentherapie).

Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care (BSC):

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

G-BA, 2019 [5].

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: 01.11.2020

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

G-BA, 2019 [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 15. August 2019 – Lenvantinib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. August 2018):

LENVIMA ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sorafenib

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden eine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Liu JW et al., 2018 [6].

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 ≥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 ≥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 ≥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 Elisei (2013) ¹⁷	Computer generated Unclear	Unclear Unclear	Double blinded Double blinded	ITT ITT	1.2 5	Low risk Low risk	Industry funded 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:

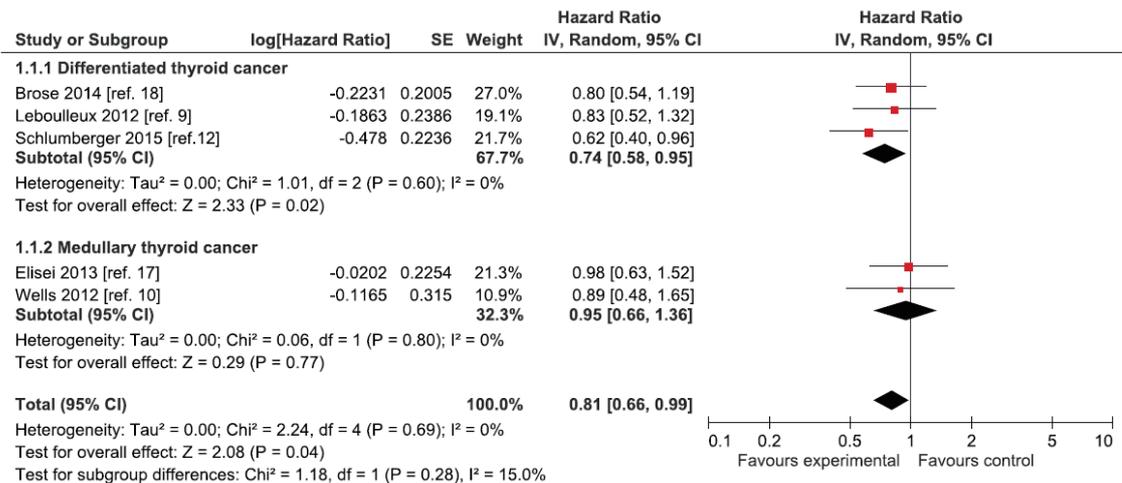


Figure 2. Forest plot of the comparison of the hazard ratio of overall survival between the tyrosine kinase inhibitor treatment and control groups: 1.1.1 differentiated thyroid cancer and 1.1.2 medullary thyroid cancer.

- 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:

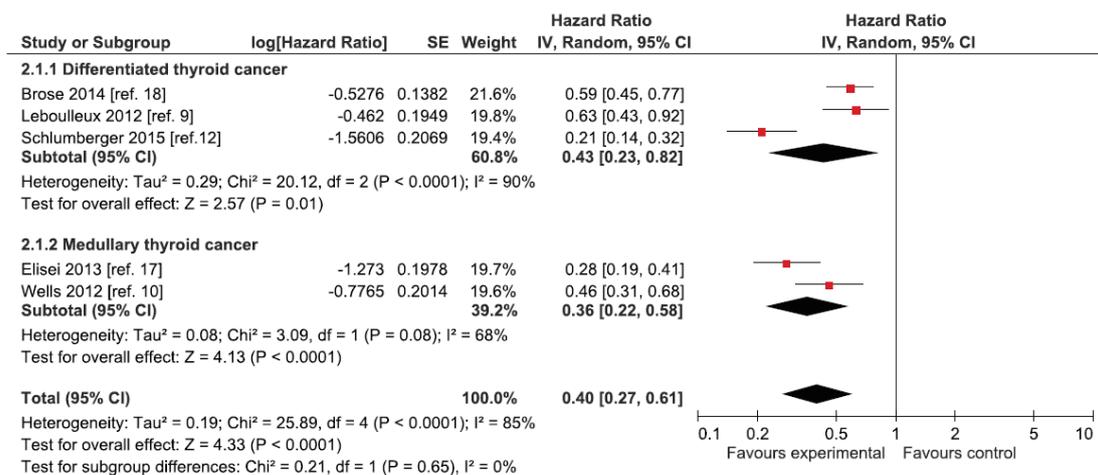
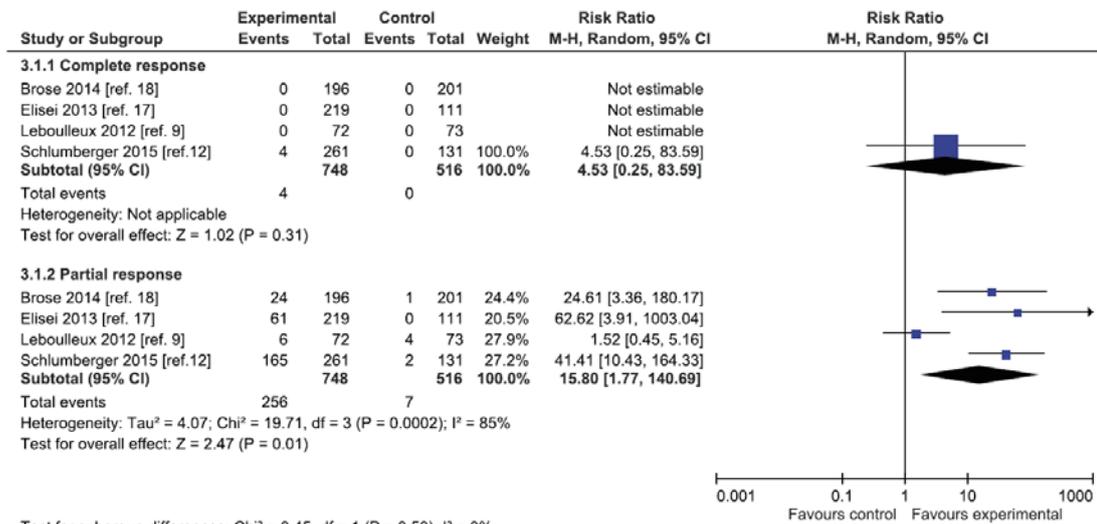


Figure 3. Forest plot of the comparison of the hazard ratio of progression-free survival between the tyrosine kinase inhibitor treatment and control groups: 2.1.1 differentiated thyroid cancer and 2.1.2 medullary thyroid cancer.

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:



Test for subgroup differences: Chi² = 0.45, df = 1 (P = 0.50), I² = 0%

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.

Siehe auch:

Yimaer W et al., 2016 [9].

Metaanalyse derselben fünf RCTs, zeigt gleiche Ergebnisse zu OS, PFS und AEs.

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	50.7	30.5	231
			placebo	53.4	19.3	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	55	11.4	214
			placebo	55	4	109
Brose M.S. et al. 2014 [36]	III	416	sorafenib 400 mg bid po	63	10.8	207
			placebo	63	5.8	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	64	18.3	261
			placebo	61	3.6	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 [10].

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

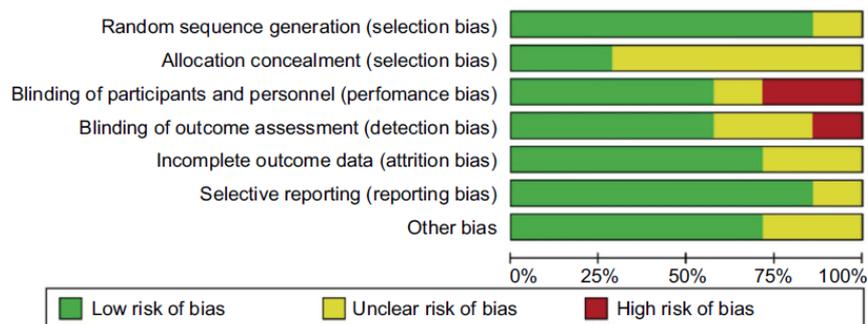


Figure S1 Risk of bias graph.

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

Wells SA et al., 2015 [8].

The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma

Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma

Leitlinienorganisation/Fragestellung

In 2007 the American Thyroid Association (ATA) assembled a group of expert clinicians and basic scientists to evaluate published papers and to recommend evidence-based guidelines for the diagnosis and management of patients with medullary thyroid carcinoma (MTC).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft teilweise zu, keine Patientenvertreter;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche
- Keine Qualitätsbewertung der Primärstudien;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- The Task Force identified relevant articles by searching MEDLINE/PubMed from January 1980 to April 2014

LoE/GoR

- The Task Force members graded recommendations using criteria adapted from the United States Preventive Services Task Force, Agency for Healthcare Research and Quality (Table 3) as were used in the previous MTC guidelines.

TABLE 3. STRENGTH OF RECOMMENDATIONS BASED ON AVAILABLE EVIDENCE

Rating	Definition
A	Strongly recommends. The recommendation is based on good evidence that the service or intervention can improve important health outcomes. Evidence includes consistent results from well-designed, well-conducted studies in representative populations that directly assess effects on health outcomes.
B	Recommends. The recommendation is based on fair evidence that the service or intervention can improve important health outcomes. The evidence is sufficient to determine effects on health outcomes, but the strength of the evidence is limited by the number, quality, or consistency of the individual studies; generalizability to routine practice; or indirect nature of the evidence on health outcomes.
C	Recommends. The recommendation is based on expert opinion.
D	Recommends against. The recommendation is based on expert opinion.
E	Recommends against. The recommendation is based on fair evidence that the service or intervention does not improve important health outcomes or that harms outweigh benefits.
F	Strongly recommends against. The recommendation is based on good evidence that the service or intervention does not improve important health outcomes or that harms outweigh benefits.
I	Recommends neither for nor against. The panel concludes that the evidence is insufficient to recommend for or against providing the service or intervention because evidence is lacking that the service or intervention improves important health outcomes, the evidence is of poor quality, or the evidence is conflicting. As a result, the balance of benefits and harms cannot be determined.

Adapted from the U.S. Preventive Services Task Force, Agency for Healthcare Research and Quality.

Sonstige methodische Hinweise

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

Empfehlungen

[V] SYSTEMIC THERAPY

RECOMMENDATION 63

The use of single agent or combinatorial cytotoxic chemotherapeutic regimens should not be administered as first-line therapy in patients with persistent or recurrent MTC given the low response rates and the advent of promising new treatment options.

Grade D Recommendation

RECOMMENDATION 64

Treatment with radiolabeled molecules or pretargeted radio-immunotherapy may be considered in selected patients, ideally in the setting of a well-designed clinical trial.

Grade C Recommendation

Hintergrundinformationen:

Single agent or combination cytotoxic chemotherapeutic regimens administered to patients with MTC are characterized by low response rates (15%–20%) of short duration, although they may be indicated in selected patients. The most effective regimens are combination therapy with doxorubicin and another agent, or 5-fluorouracil and dacarbazine (331–333).

There is limited experience with radiolabeled molecules delivering high radiation dose to cancers. Response, survival, and long-term safety of systemic [90Y-DOTA]-TOC were evaluated in a phase II clinical trial of patients with advanced MTC, increasing serum Ctn levels, and tumor uptake on 111Inoctreoscan (334). Of 31 patients, 18 (58.1%) had a posttherapeutic prolongation of the serum Ctn doubling time of at least 100%. Only 9 (29%) of the 31 patients, however, experienced reduction of serum Ctn levels and were designated responders. The responders had a significantly longer median survival from the time of treatment compared to nonresponders, 74.5 months (range, 15.7–107 months) compared to 10.8 months (range, 1.4–85 months; $p = 0.02$). Thirteen percent of patients developed hematologic toxicities, and 23% developed renal toxicities. The degree of 111In-octreoscan tumor uptake was not associated with treatment response or improvement in survival (334).

The efficacy of pretargeted radio-immunotherapy with bispecific monoclonal antibody and 131I-labeled bivalent hapten has shown promising results in early studies of patients with advanced MTC; however, there have been no prospective, randomized trials comparing this therapy to other therapies or a placebo (335,336). Treatment with 131I-MIBG is generally

regarded as ineffective in patients with MTC, although some reports have described partial tumor remission or stability (337,338). At present treatment with radioisotope-based therapy should only be considered in the context of a clinical trial.

[V-1] The basis for targeted therapy with TKIs

RECOMMENDATION 65

In patients with significant tumor burden and symptomatic or progressive metastatic disease according to RECIST treatment with TKIs targeting both RET and VEGFR tyrosine kinases should be considered as systemic therapy. The TKIs vandetanib or cabozantinib can be used as single-agent first-line systemic therapy in patients with advanced progressive MTC.

Grade A Recommendation

Hintergrundinformationen:

Germline RET mutations are present in virtually all patients with MEN2A and MEN2B. Approximately half of the patients with sporadic MTC have somatic RET mutations, and 18%–80% of patients without somatic RET mutations have somatic RAS mutations. Also, vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors (VEGFR-1 [FLT-1] and VEGFR-2 [FLK-1, KDR]) are often overexpressed in MTC, both in tumor cells and in the supporting vascular endothelium (339). Many agents that target VEGFR-2 kinase also target RET kinase. In recent years several TKIs (axitinib, cabozantinib, gefitinib, imatinib, motesanib, sorafenib, sunitinib, and vandetanib) have been evaluated in phase I, II, and III clinical trials of patients with advanced MTC (340–350). In phase II clinical trials partial response rates ranged from 0% to 50%, with a large number of patients demonstrating prolonged stable disease. On the basis of recently completed phase III clinical trials the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) approved two orally administered TKIs, vandetanib (2011) and cabozantinib (2012), for the treatment of patients with advanced progressive MTC.

[V-1-1] Clinical trials of vandetanib in patients with advanced MTC

A phase II clinical trial with vandetanib, targeting the RET, EGFR, and VEGFR kinases, was evaluated at a maximal tolerated dose (300 mg/d) in 30 patients with hereditary MTC. Partial responses were observed in 10 patients, among whom six had a confirmed partial response, and another 16 patients had stable disease longer than 24 weeks (347). Another phase II trial with vandetanib (100 mg/d) included 19 patients with hereditary MTC. A partial response was observed in three patients and stable disease longer than 24 weeks was seen in another 10 patients. However, it was not clear whether there was a relationship between dose and efficacy or between dose and toxicity (348).

A prospective, randomized, double blind, phase III trial (National Clinical Trial [NCT]00322452) of 331 patients with symptomatic or progressing locally advanced or metastatic MTC compared PFS in patients treated with vandetanib (300 mg/d) or placebo (349). The median PFS was significantly prolonged from 19.3 months in the placebo arm to a predicted median of 30.5 months (median not yet reached) in the vandetanib arm (hazard ratio [HR], 0.46; $p < 0.0001$). Partial responses were observed in 45% of patients treated with vandetanib, with a predicted median duration of response of 22 months. The improvement in quality of life, pain reduction, and diarrhea allowed several patients in the vandetanib arm to resume a normal social life. All subgroups of patients, with regard to tumor burden, progression rate, or symptoms, experienced significant PFS benefits from treatment. Also, PFS benefits were observed both in patients with a RET mutation and those without a RET mutation. In 41% of patients the RET status was unknown due to the inability to sequence all RET exons. Adverse events, including diarrhea, fatigue, rash and folliculitis, photosensitization, hypertension, and prolongation of the QTc interval, were mainly grade 1 or 2. Twelve percent of patients receiving vandetanib discontinued treatment due to toxicity and 35% required dose reductions because of an adverse event (349). The FDA approved vandetanib in April 2011 with Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS), and the EMA approved vandetanib in November 2011 for the treatment of aggressive and symptomatic MTC in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease. However, the EMA approval was conditional, and there was a request for the company marketing vandetanib to provide more evidence regarding benefit in patients with and without the RET mutation in their tumor.

[V-1-2] Clinical trials of cabozantinib in patients with advanced MTC

A phase I/II trial with cabozantinib, targeting the kinases of RET, c-MET, and VEGFR, included 35 evaluable MTC patients. Seventeen patients had a partial response, and in 10 of them a partial response was confirmed (344). Partial responses were observed regardless of somatic RET mutation status in both treatment-naïve patients and in those who had been treated previously with another kinase inhibitor, suggesting the absence of cross-resistance with other compounds. In a randomized, prospective phase III trial of 330 patients with progressive, metastatic, or locally advanced MTC (NCT00704730), treatment with cabozantinib (140 mg/d) was compared to placebo (350). Median PFS was significantly improved from 4.0 months (placebo) compared to 11.2 months (cabozantinib) (HR, 0.28; $p < 0.0001$). Benefits in PFS were observed in all subgroups studied. The overall response rate was 28% (350). Side effects were significant and included diarrhea, abdominal discomfort, fatigue, hypertension, palmo-plantar erythrodysesthesia, and gastrointestinal

fistulas. In fact, 16% of patients receiving cabozantinib discontinued treatment due to toxicity, and 79% required dose reductions because of an adverse event (350). A recent analysis demonstrated benefits of cabozantinib treatment in patients with either RET or RAS mutated tumors (351). On the basis of the results of the phase III clinical trial, the FDA and the EMA approved cabozantinib for the treatment of patients with advanced disease.

In the two phase III trials thus far completed, vandetanib and cabozantinib have shown the potential to provide high rates of disease control with durable responses and a highly significant improvement of PFS. However, the drugs have to be given daily and chronically to maintain tumor control. Short-term toxicity is significant, with dose reduction or treatment withdrawal in a significant proportion of patients. Also, there are few data on long-term toxicity and no data on overall survival. Currently, treatment with the drugs is indicated only in patients with significant tumor burden and documented tumor progression.

Patients treated with TKIs for advanced MTC require careful monitoring because they are at increased risk for developing hypothyroidism, characterized by elevated serum TSH levels despite normal serum levels of free triiodothyronine and thyroxine (340). Although the mechanism for this metabolic complication is unclear, it has recently been shown that the TKI sorafenib induces alteration in triiodothyronine and thyroxine clearance probably by inducing type 3-deiodinase activity (352,353).

Referenzen:

331. Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C, Seregini E, Ferrari L, Di Bartolomeo M, Regalia E, Cassata A, Procopio G, Mariani L 1998 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 83:372–378.
332. Orlandi F, Caraci P, Berruti A, Puligheddu B, Pivano G, Dogliotti L, Angeli A 1994 Chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. *Ann Oncol* 5:763–765.
333. Petursson SR 1988 Metastatic medullary thyroid carcinoma. Complete response to combination chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil. *Cancer* 62:1899–1903.
334. Iten F, Muller B, Schindler C, Rochlitz C, Oertli D, Macke HR, Muller-Brand J, Walter MA 2007 Response to [90Yttrium-DOTA]-TOC treatment is associated with long-term survival benefit in metastasized medullary thyroid cancer: a phase II clinical trial. *Clin Cancer Res* 13:6696–6702.
335. Chatal JF, Campion L, Kraeber-Bodere F, Bardet S, Vuillez JP, Charbonnel B, Rohmer V, Chang CH, Sharkey RM, Goldenberg DM, Barbet J; French Endocrine Tumor Group 2006 Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anti-carcinoembryonic-antigen radioimmunotherapy: a collaborative study with the French Endocrine Tumor Group. *J Clin Oncol* 24:1705–1711.
336. Kraeber-Bodere F, Rousseau C, Bodet-Milin C, Ferrer L, Faivre-Chauvet A, Campion L, Vuillez JP, Devillers A, Chang CH, Goldenberg DM, Chatal JF, Barbet J 2006 Targeting, toxicity, and efficacy of 2-step, pretargeted radioimmunotherapy using a chimeric bispecific antibody and 131I-labeled bivalent hapten in a phase I optimization clinical trial. *J Nucl Med* 47:247–255.
337. Maiza JC, Grunenwald S, Otal P, Vezzosi D, Bennet A, Caron P 2012 Use of 131I-MIBG therapy in MIBGpositive metastatic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 22:654–655.
338. Pasiaka JL, McEwan AJ, Rorstad O 2004 The palliative role of 131I-MIBG and 111In-octreotide therapy in patients with metastatic progressive neuroendocrine neoplasms. *Surgery* 136:1218–1226.
339. Capp C, Wajner SM, Siqueira DR, Brasil BA, Meurer L, Maia AL 2010 Increased expression of vascular endothelial growth factor and its receptors, VEGFR-1 and VEGFR-2, in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 20: 863–871.
340. Schlumberger MJ, Elisei R, Bastholt L, Wirth LJ, Martins RG, Locati LD, Jarzab B, Pacini F, Daumerie C, Droz JP, Eschenberg MJ, Sun YN, Juan T, Stepan DE, Sherman SI 2009 Phase II study of safety and efficacy of motesanib in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 27: 3794–3801.
341. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA, Worden FP, Kane MA, Sherman E, Kim S, Bycott P, Tortorici M, Shalinsky DR, Liau KF, Cohen RB 2008 Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 26:4708–4713.
342. de Groot JW, Zonnenberg BA, van Ufford-Mannesse PQ, de Vries MM, Links TP, Lips CJ, Voest EE 2007 A phase II trial of imatinib therapy for metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3466–3469.
343. Frank-Raue K, Fabel M, Delorme S, Haberkorn U, Raue F 2007 Efficacy of imatinib mesylate in advanced medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 157:215–220.
344. Kurzrock R, Sherman SI, Ball DW, Forastiere AA, Cohen RB, Mehra R, Pfister DG, Cohen EE, Janisch L, Nauling F, Hong DS, Ng CS, Ye L, Gagel RF, Frye J, Muller T, Ratain MJ, Salgia R 2011 Activity of XL184 (Cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 29:2660–2666.
345. Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, Prior TW, Knopp MV, Liang J, Sammet S, Hall NC, Wakely PE Jr, Vasko VV, Saji M, Snyder PJ, Wei L, Arbogast D, Collamore M, Wright JJ, Moley JF, Villalona-Calero MA, Shah MH 2010 Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 28:2323–2330.
346. Pennell NA, Daniels GH, Haddad RI, Ross DS, Evans T, Wirth LJ, Fidas PH, Temel JS, Gurubhagavatula S, Heist RS, Clark JR, Lynch TJ 2008 A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer. *Thyroid* 18: 317–323.
347. Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, Moley J, Pfister D, Sosa JA, Skinner M, Krebs A, Vasselli J, Schlumberger M 2010 Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 28:767–772.
348. Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, Vasselli J, Haddad R 2010 Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2664–2671.
349. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, Baudin E, Elisei R, Jarzab B, Vasselli JR, Read J, Langmuir P, Ryan AJ, Schlumberger MJ 2012 Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 30:134–141.

350. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schoffski P, Brose MS, Shah MH, Licitra L, Jarzab B, Medvedev V, Kreissl MC, Niederle B, Cohen EE, Wirth LJ, Ali H, Hessel C, Yaron Y, Ball D, Nelkin B, Sherman SI 2013 Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol 31:3639–3646.
351. Sherman SI, Cohen EE, Schoffski P, Elisei R, Schlumberger M, Wirth LJ, Mangeshkar M, Aftab DT, Clary DO, Brose MS 2013 Efficacy of cabozantinib (Cabo) in medullary thyroid cancer (MTC) patients with RAS or RET mutations: results from a phase III study. J Clin Oncol 31: abstract 6000.
352. Brassard M, Neraud B, Trabado S, Salenave S, Brailly-Tabard S, Borget I, Baudin E, Leboulleux S, Chanson P, Schlumberger M, Young J 2011 Endocrine effects of the tyrosine kinase inhibitor vandetanib in patients treated for thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 96:2741–2749.
353. Abdulrahman RM, Verloop H, Hoftijzer H, Verburg E, Hovens GC, Corssmit EP, Reiners C, Gelderblom H, Pereira AM, Kapiteijn E, Romijn JA, Visser TJ, Smit JW 2010 Sorafenib-induced hypothyroidism is associated with increased type 3 deiodination. J Clin Endocrinol Metab 95:3758–3762.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2019 [7].

Thyroid Carcinoma. version 2.2019

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:

Literature Search Criteria and Guidelines Update Methodology

Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines for Thyroid Carcinoma, an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature since the previous Guidelines update, using the following search term: thyroid carcinoma. The PubMed database was chosen because it remains the most widely used resource for medical literature and indexes peer-reviewed biomedical literature.³¹

The search results were narrowed by selecting studies in humans published in English. Results were confined to the following article types: Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Guideline; Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; Systematic Reviews; and Validation Studies.

The data from key PubMed articles as well as articles from additional sources deemed as relevant to these guidelines and discussed by the panel have been included in this version of the Discussion section (eg, e-publications ahead of print, meeting abstracts). Recommendations for which high-level evidence is lacking are based on the panel's review of lower-level evidence and expert opinion.

The complete details of the Development and Update of the NCCN Guidelines are available on the NCCN [webpage](#).

LoE:

- All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

The specific definitions of the NCCN categories for recommendations are included below:

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

For the 'uniform NCCN consensus' defined in Category 1 and Category 2A, a majority Panel vote of at least 85% is required. For the 'NCCN consensus' defined in Category 2B, a Panel vote of at least 50% (but less than 85%) is required. Lastly, for recommendations where there is strong Panel disagreement regardless of the quality of the evidence, NCCN requires a Panel vote of at least 25% to include and designate a recommendation as Category 3. The large majority of the recommendations put forth in the Guidelines are Category 2A. Where categories are not specified within the Guidelines, the default designation for the recommendation is Category 2A

GoR:

- Keine Angaben

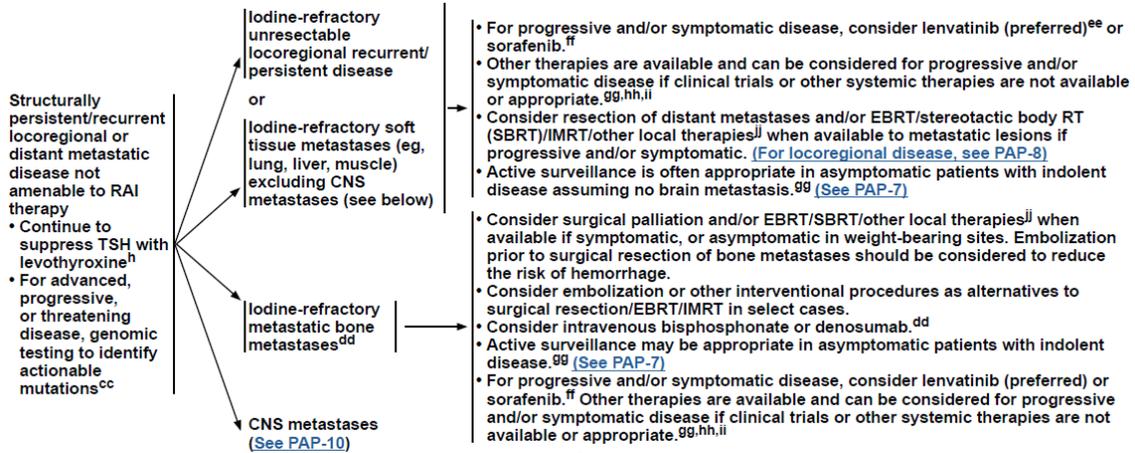
Sonstige methodische Hinweise

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz für alle Formen des Schilddrüsenkrebses (differenziert, medullär und undifferenziert), wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Empfehlungen

Papillary Carcinoma

TREATMENT OF LOCALLY RECURRENT, ADVANCED, AND/OR METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY



^h See Principles of TSH Suppression (THYR-A).

^{cc} Larotrectinib and entrectinib are FDA approved for patients with *NTRK* gene fusion-positive advanced solid tumors.

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

^{ee} In a subset of patients (older than 65 years of age), lenvatinib showed an overall survival benefit compared to placebo. Brose MS, Worden FP, Newbold KL, et al. Effect of age on the efficacy and safety of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in the phase III SELECT trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2692-2699.

^{ff} The decision of whether to use lenvatinib (preferred) or sorafenib should be individualized for each patient based on likelihood of response and comorbidities.

^{gg} Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. See Principles of Kinase Inhibitor Therapy (THYR-B).

^{hh} Commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF positive], dabrafenib [BRAF positive], or cabozantinib [all are category 2A]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.

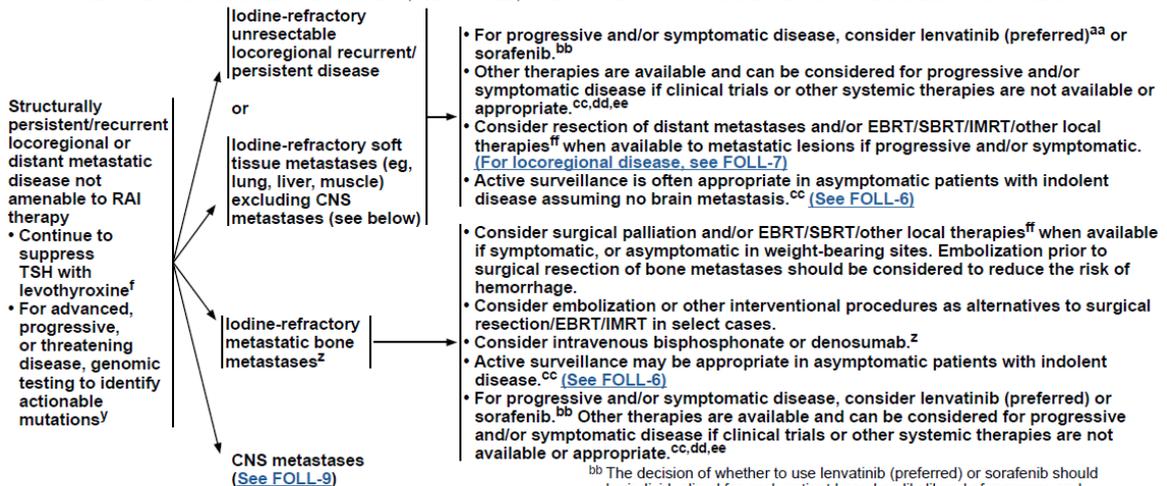
ⁱⁱ Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.

^{jj} Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.

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.

Follicular Carcinoma

TREATMENT OF LOCALLY RECURRENT, ADVANCED, AND/OR METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY



^f See Principles of TSH Suppression (THYR-A).

^g Larotrectinib and entrectinib are FDA approved for patients with *NTRK* gene fusion-positive advanced solid tumors.

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

^{aa} In a subset of patients (older than 65 years of age), lenvatinib showed an overall survival benefit compared to placebo. Brose MS, Worden FP, Newbold KL, et al. Effect of age on the efficacy and safety of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in the phase III SELECT trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2692-2699.

^{bb} The decision of whether to use lenvatinib (preferred) or sorafenib should be individualized for each patient based on likelihood of response and comorbidities.

^{cc} Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. See Principles of Kinase Inhibitor Therapy (THYR-B).

^{dd} Commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF positive], dabrafenib [BRAF positive], or cabozantinib [all are category 2A]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.

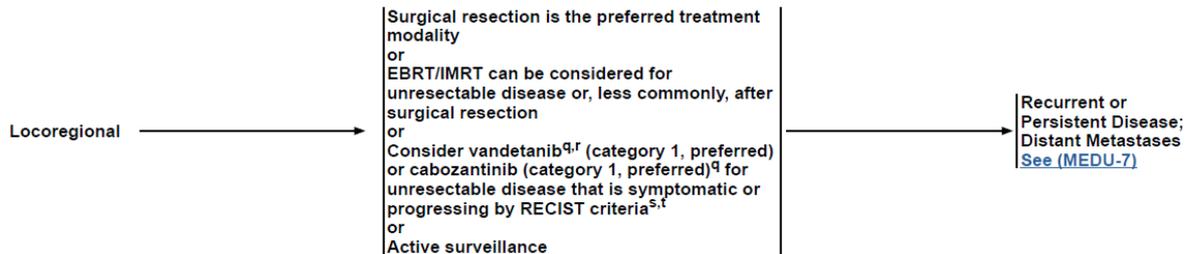
^{ee} Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.

^{ff} Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.

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.

Medullary Carcinoma

RECURRENT OR PERSISTENT DISEASE TREATMENT LOCOREGIONAL DISEASE



^q Increasing tumor markers, in the absence of structural disease progression, are not an indication for treatment with vandetanib or cabozantinib.

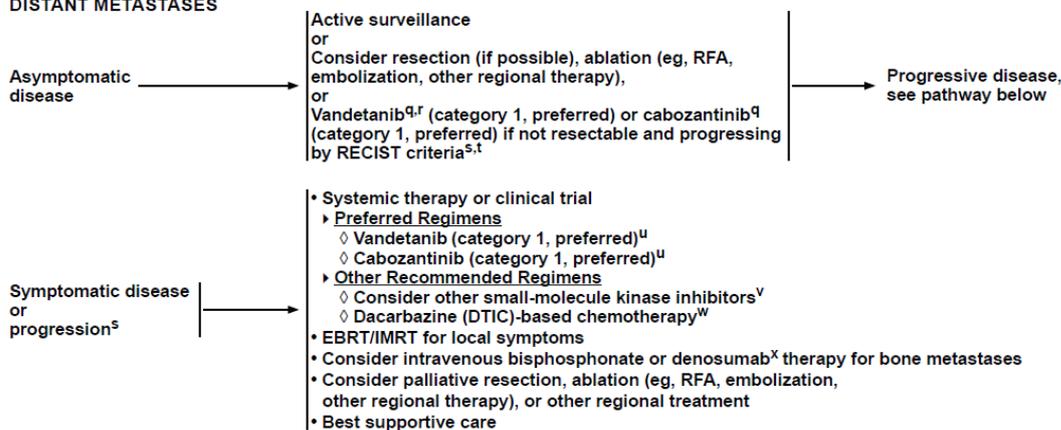
^r Only health care professionals and pharmacies certified through the vandetanib Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) program, a restricted distribution program, will be able to prescribe and dispense the drug.

^s 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 \(THYR-B\)](#).

^t 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



^q Increasing tumor markers, in the absence of structural disease progression, are not an indication for treatment with vandetanib or cabozantinib.

^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 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 \(THYR-B\)](#).

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

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

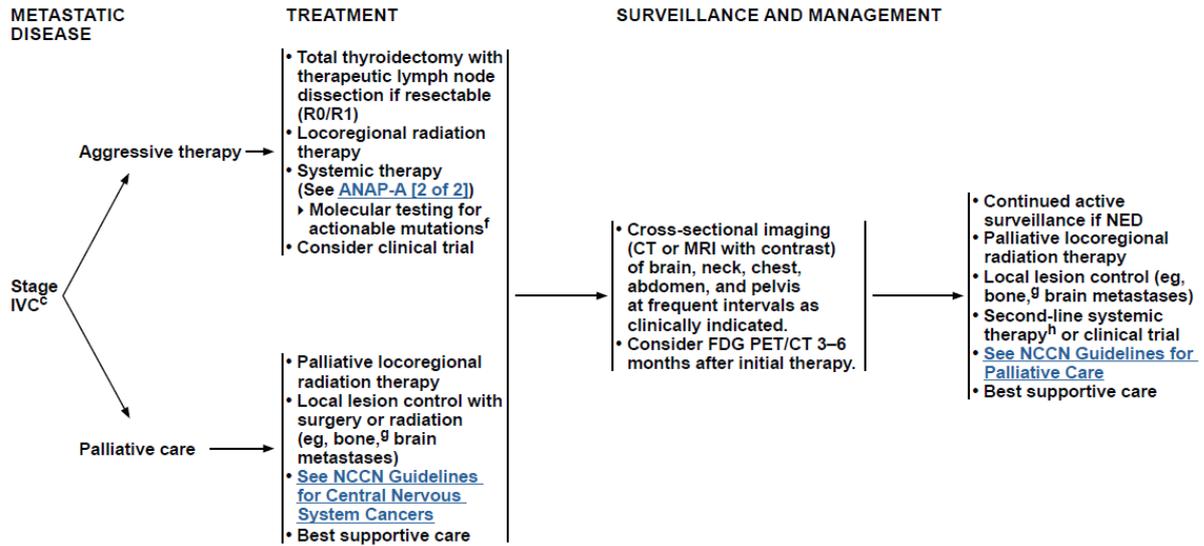
^v While not FDA approved for treatment of medullary thyroid cancer, other commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as sorafenib, sunitinib, lenvatinib, or pazopanib) can be considered if clinical trials, vandetanib, or cabozantinib are not available or appropriate, or if the patient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

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

^x 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.

Anaplastic Carcinoma



^c See [Staging \(ST-1\)](#).

^f Consider dabrafenib/trametinib combination therapy if *BRAF* V600E mutation positive (Subbiah V, et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic *BRAF* V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(1):7-13) or consider larotrectinib or entrectinib if *NTRK* gene fusion positive (Drilon A, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378(8):731-739, Demetri GD, Paz-Ares L, Farago AF, et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumours: pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. Presented at the European Society for Medical Oncology Meeting in Munich, Germany, October 12-23, 2018. Oral Presentation).

^g Consider use of intravenous bisphosphonates or denosumab. Denosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk.

^h See [Systemic Therapy Regimens for Metastatic Disease \(ANAP-A \[2 of 2\]\)](#).

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.

SYSTEMIC THERAPY

Systemic Therapy Regimens for Metastatic Disease		
Preferred Regimens		
Dabrafenib/trametinib ² (<i>BRAF</i> V600E mutation positive)	Dabrafenib 150 mg PO and Trametinib 2 mg PO	Twice daily Once daily
Larotrectinib ³ (<i>NTRK</i> gene fusion positive)	Larotrectinib 100 mg PO	Twice daily
Other Recommended Regimens		
Entrectinib ⁴ (<i>NTRK</i> gene fusion positive)	Entrectinib 600 mg PO	Once daily
Paclitaxel/carboplatin ¹	Paclitaxel 60–100 mg/m ² , carboplatin AUC 2 IV or Paclitaxel 135–175 mg/m ² , carboplatin AUC 5–6 IV	Weekly Every 3–4 weeks
Docetaxel/doxorubicin ¹	Docetaxel 60 mg/m ² IV, doxorubicin 60 mg/m ² IV (with pegfilgrastim) or Docetaxel 20 mg/m ² IV, doxorubicin 20 mg/m ² IV	Every 3–4 weeks Weekly
Paclitaxel ¹	60–90 mg/m ² IV or 135–200 mg/m ² IV	Weekly Every 3–4 weeks
Doxorubicin ¹	60–75 mg/m ² IV or 20 mg/m ² IV	Every 3 weeks Weekly
Useful in Certain Circumstances		
Lenvatinib ⁵ (if not tolerating or no response to recommended agents in patients without curative option)	24 mg PO	Daily

¹ Adapted with permission from Mary Ann Liebert, Inc., Smallridge RC, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22:1121.

² Subbiah V, et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic *BRAF* V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(1):7-13.

³ Drilon A, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378(8):731-739.

⁴ Demetri GD, Paz-Ares L, Farago AF, et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumours: pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. Presented at the European Society for Medical Oncology Meeting in Munich, Germany, October 12-23, 2018. Oral Presentation.

⁵ Tahara M, Kiyota N, Yamazaki T, et al. Lenvatinib for anaplastic thyroid cancer. *Front Oncol* 2017;7:25.

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 2020) am 13.01.2020

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Thyroid Neoplasms] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma, Papillary] explode all trees
#3	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma, Follicular] explode all trees
#4	MeSH descriptor: [Thyroid Carcinoma, Anaplastic] explode all trees
#5	MeSH descriptor: [Multiple Endocrine Neoplasia Type 2a] explode all trees
#6	MeSH descriptor: [Multiple Endocrine Neoplasia Type 2b] explode all trees
#7	{OR #1-#6}
#8	(struma maligna):ti,ab,kw OR (papillary AND adenocarcinoma*):ti,ab,kw OR (follicular AND adenocarcinoma*):ti,ab,kw OR ("Multiple Endocrine Neoplasia" AND (2 OR 2a OR 2b OR II OR IIa OR IIb)):ti,ab,kw"
#9	(thyroid):ti,ab,kw AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
#10	{OR #7-#9}
#11	#10 with Cochrane Library publication date Between Jan 2015 and Jan 2020

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 13.01.2020

#	Suchfrage
1	"thyroid neoplasms/therapy"[MeSH Terms]
2	"adenocarcinoma, papillary/therapy"[MeSH Terms]
3	"adenocarcinoma, follicular/therapy"[MeSH Terms]
4	"thyroid carcinoma, anaplastic/therapy"[MeSH Terms]
5	"multiple endocrine neoplasia type 2a/therapy"[MeSH Terms]
6	"multiple endocrine neoplasia type 2b/therapy"[MeSH Terms]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	"Thyroid cancer, Hurthle cell"[Supplementary Concept] OR "Familial medullary thyroid carcinoma"[Supplementary Concept] OR "Thyroid cancer, medullary"[Supplementary Concept] OR "Thyroid Carcinoma, Nonmedullary 1"[Supplementary Concept] OR "Nonmedullary thyroid carcinoma, with or without cell oxyphilia"[Supplementary Concept] OR "Thyroid cancer, follicular"[Supplementary Concept] OR "Thyroid Carcinoma, Papillary, With Papillary Renal Neoplasia"[Supplementary Concept]
9	"struma maligna"[Title/Abstract] OR (papillary[Title] AND adenocarcinoma*[Title]) OR (follicular[Title] AND adenocarcinoma*[Title]) OR ("Multiple Endocrine Neoplasia"[Title/Abstract] AND (2[Title/Abstract] OR 2a[Title/Abstract] OR 2b[Title/Abstract] OR II[Title/Abstract] OR IIa[Title/Abstract] OR IIb[Title/Abstract]))
10	thyroid[Title/Abstract]
11	((((((((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]

12	#10 AND #11
13	(#8 OR #9 OR #12)
14	(#13) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
15	(#7 OR #14)
16	(#15) 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]))))))))))))))
17	(#16) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
18	(#17) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
19	(#18) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 14.01.2020

#	Suchfrage
1	thyroid neoplasms[MeSH Major Topic]
2	adenocarcinoma, papillary[MeSH Major Topic]
3	adenocarcinoma, follicular[MeSH Major Topic]
4	"thyroid carcinoma, anaplastic"[MeSH Major Topic]
5	"multiple endocrine neoplasia type 2a"[MeSH Major Topic]

6	"multiple endocrine neoplasia type 2b"[MeSH Major Topic]
7	"Thyroid cancer, Hurthle cell"[Supplementary Concept] OR "Familial medullary thyroid carcinoma"[Supplementary Concept] OR "Thyroid cancer, medullary"[Supplementary Concept] OR "Thyroid Carcinoma, Nonmedullary 1"[Supplementary Concept] OR "Nonmedullary thyroid carcinoma, with or without cell oxyphilia"[Supplementary Concept] OR "Thyroid cancer, follicular"[Supplementary Concept] OR "Thyroid Carcinoma, Papillary, With Papillary Renal Neoplasia"[Supplementary Concept]
8	"struma maligna"[Title/Abstract] OR (papillary[Title] AND adenocarcinoma*[Title]) OR (follicular[Title] AND adenocarcinoma*[Title]) OR ("Multiple Endocrine Neoplasia"[Title/Abstract] AND (2[Title/Abstract] OR 2a[Title/Abstract] OR 2b[Title/Abstract] OR II[Title/Abstract] OR IIa[Title/Abstract] OR IIb[Title/Abstract]))
9	thyroid[Title]
10	(((((tumor[ti] OR tumors[ti]) OR tumour*[ti]) OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti]) OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesions*[ti] OR malignan*[ti]
11	#9 AND #10
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #11
13	(#12) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
14	(#13) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
15	(#14) NOT retracted publication[ptyp]

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).** 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 5. September 2013 / 4. August 2016 - Vandetanib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 14.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-62/2016-08-04_Geltende-Fassung_Vandetanib_D-059.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; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. Juli 2017 - Vandetanib (neues Anwendungsgebiet: Schilddrüsenkarzinom, Patienten ab 5 Jahren) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 14.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-273/2017-07-06_Geltende-Fassung_Vandetanib_nAWG_D-270.pdf.
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 15. August 2019 - Lenvantinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 14.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-442/2019-08-15_Geltende-Fassung_Lenvatinib_D-428.pdf.
5. **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 22. Januar 2015 / 6. Juni 2019 - Cabozantinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 14.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-127/2019-06-06_Geltende-Fassung_Cabozantinib_D-121.pdf.
6. **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.
7. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Thyroid carcinoma: version 2.2019 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2019. [Zugriff: 05.02.2020]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
8. **Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al.** Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567-610.
9. **Yimaer W, Abudouyimu A, Tian Y, Magaoweiya S, Bagedati D, Wen H.** Efficacy and safety of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the

treatment of advanced thyroid cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials.
Onco Targets Ther 2016;9:1167-1173.

10. **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.