

Tragende Gründe

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

Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet:
medulläres Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert,
Monotherapie, ab 12 Jahren)

Vom 16. März 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Selpercatinib (Handelsname) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	9
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4	Therapiekosten	12
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Selpercatinib eingesetzt werden können.....	17
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17

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 die folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Am 2. September 2022 hat Selpercatinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. September 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Selpercatinib mit dem neuen Anwendungsgebiet: „Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur

Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC).“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2023 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 (Handelsname) gemäß Fachinformation

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC)

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.03.2023):

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), Erstlinientherapie.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen medullären, RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET) -mutierten Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selpercatinib als Monotherapie:

- Vandetanib

oder

- Cabozantinib

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

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

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

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

- zu 1. Neben Selpercatinib stehen für das fortgeschrittene medulläre Schilddrüsenkarzinom laut Zulassungsstatus die Kinaseinhibitoren Cabozantinib und Vandetanib zur Verfügung.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist nicht angezeigt.
- zu 3. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Cabozantinib: Beschluss vom 22.01.2015
 - Vandetanib: Beschluss vom 05.09.2013 und 06.07.2017
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen

Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) vor.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurde davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen und lokale Behandlungsoptionen nicht mehr in Betracht kommen.

Ferner wurde davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer Symptomatik die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.

Aus systematischen Reviews, den Leitlinien sowie der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften geht ein hoher Stellenwert der Tyrosinkinaseinhibitoren Cabozantinib und Vandetanib in der Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom bei einer symptomatischen bzw. progressiven Erkrankung ohne Vorbehandlung mit Cabozantinib oder/und Vandetanib hervor. Dies wurde in der gemeinsamen Stellungnahme der Fachgesellschaften bestätigt. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass einer der beiden Wirkstoffe regelhaft zu präferieren wäre. Somit wurden für die Erstlinientherapie ohne Vorbehandlung Cabozantinib und Vandetanib als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selpercatinib wie folgt bewertet:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen medullären, RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET) -mutierten Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist 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 seit 2017 durchgeführt.

In der Studie wurde in der ersten Phase eine Dosisescalation mit Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren unabhängig vom RET-Status und der Vorbehandlung, die einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorhergehenden Standardtherapien hatten, untersucht. In der Phase 2 wurden Personen ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit einer RET-Alteration in unterschiedlichen Kohorten eingeschlossen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC ohne vorherige systemische Therapie relevant. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation, umfasst 142 Patientinnen und Patienten. Davon erhielten 27 Patientinnen und Patienten (19,0 %) bereits eine systemische Vortherapie, welche bei 10 Patientinnen und Patienten ein Multikinase-Inhibitor war. Eine Vortherapie mit Cabozantinib oder Vandetanib war laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers davon nicht umfasst.

Die vorgelegten Daten umfassen Patientinnen und Patienten sowohl aus Phase 1 als auch aus Phase 2 der Studie. Ein Teil der vorgelegten Teilpopulation wurde abweichend von der Fachinformation behandelt. Dies betraf eine abweichende Startdosis (19 Patientinnen und Patienten, 13,4 %), eine Dosisreduktion auf 60 mg (15 Patientinnen und Patienten) und die Behandlung über die Progression der Erkrankung hinaus (15 Patientinnen und Patienten).

Für die Studie LIBRETTO-001 liegen laut pharmazeutischen Unternehmer 5 Datenschnitte vor: Datenschnitt 1 vom 17.06.2019 (Interimsanalyse), Datenschnitt 2 vom 16.12.2019 (Interimsanalyse), Datenschnitt 3 vom 30.03.2020 (angeforderter bzw. konformatorischer Datenschnitt für Zulassungsbehörden), Datenschnitt 4 vom 15.06.2021 (Interimsanalyse), Datenschnitt 5 vom 24.09.2021 (in Abstimmung mit Zulassungsbehörde; beschränkt auf einen Teil der Kohorten)

Vergleichsdaten

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der nicht kontrollierten Studie LIBRETTO-001 vor und führt deskriptive Betrachtungen der Ergebnisse durch. Die Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pharmazeutische Unternehmer für seine Teilpopulation die Ergebnisse des 4. Datenschnitts (15.06.2021) zu den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS, Tumoransprechen und zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen jeweils die Ergebnissen der 5 Studien seines Studienpools auf der Vergleichsseite gegenüber: Studie EXAM, Studie Koehler 2022, Studie 104, Studie 008 und Studie Valerio 2020

Der pharmazeutische Unternehmer legt jeweils separate indirekte Vergleiche der Studie LIBRETTO-001 mit den einzelnen Armen aus den verschiedenen Studien auf der

Vergleichsseite in Form von sowohl nicht gewichteten Vergleichen als auch Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)- Analysen vor.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS sowie für einzelne Kategorien des Tumoransprechens standen aus den jeweiligen Quellen Kaplan-Meier-Kurven zur Verfügung, aus denen Daten generiert wurden, die für Ereigniszeitanalysen herangezogen wurden. Für weitere Kategorien des Tumoransprechens und für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen berechnet der pharmazeutische Unternehmer näherungsweise relative Risiken mit 95 %- Konfidenzintervallen.

EXAM

Bei der Studie EXAM handelt es sich um eine doppelblinde, internationale, multizentrische RCT zum Vergleich von Cabozantinib mit Placebo. In die Studie wurden insgesamt 330 Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC eingeschlossen. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt für die Vergleiche zum PFS und zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen die Teilpopulation der 107 Patientinnen und Patienten mit bestätigtem positiven RET-Mutationsstatus, die mit Cabozantinib behandelt wurden.

Koehler 2022

In der Studie Koehler 2022 wurden Registerdaten von erwachsenen Patientinnen und Patienten retrospektiv analysiert, bei denen ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes MTC diagnostiziert wurde. Für seine Vergleiche zum Gesamtüberleben, PFS, Tumoransprechen und Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen zieht der pharmazeutische Unternehmer die Teilpopulation von 36 Patientinnen und Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus heran, die in der Erstlinie mit Vandetanib oder Cabozantinib behandelt wurden.

Studie 104

Bei der Studie 104 handelt es sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie von mit Vandetanib behandelten, erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischem, aggressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt Ergebnisse zu 55 Patientinnen und Patienten mit RET-positiven Tumoren für seine Vergleiche zum PFS, Tumoransprechen und Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen.

Studie 008

Die Studie 008 ist eine nicht kontrollierte, multizentrische Phase-2-Studie zur Behandlung mit Vandetanib. Der pharmazeutische Unternehmer zieht für Vergleiche zum Tumoransprechen und zu Nebenwirkungen 30 eingeschlossene erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem hereditärem MTC und Nachweis einer RET-Keimbahnmutation heran.

Valerio 2020

Die Studie Valerio 2020 ist eine 1-armige Beobachtungsstudie und umfasst Patientinnen und Patienten, die im Rahmen verschiedener klinischer Studien sowie nach Marktzulassung an einem Zentrum in Italien mit Vandetanib behandelt wurden. In die Studie eingeschlossen

wurden 79 erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC, die der pharmazeutische Unternehmer für Vergleiche zum PFS und zu Nebenwirkungen heranzieht.

Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten, da die Studien auf Interventions- und Vergleichsseite bezüglich der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht vergleichbar sind.

Hinsichtlich des Krankheitsverlaufs bestehen Unterschiede beim zeitlichen Abstand zwischen Diagnose der Erkrankung und dem Beginn der Therapie mit Selpercatinib bzw. der Vergleichstherapie. Die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn war in der Studie LIBRETTO-001 entweder länger (vs. Studie Koehler 2022 bzw. Studie Valerio 2020), kürzer (vs. Studie 008) oder es fehlen Angaben zur Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn (Studie 104).

Zudem bestehen zwischen den Patientenpopulationen potenziell auch Unterschiede in den Krankheitsstadien. Für die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Teilpopulation der Studie LIBRETTO-001 bleibt unklar, wie viele der Patientinnen und Patienten sich im Stadium IVC befanden. Demgegenüber ist die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten in den Studien auf Vergleichsseite dem Stadium IVC zuzuordnen.

Die Annahme von Unterschieden in den Studienpopulationen wird zusätzlich gestützt durch die abweichenden zugelassenen Anwendungsgebiete von Selpercatinib und Vandetanib. Gemäß Fachinformation ist im Gegensatz zu Selpercatinib die Anwendung von Vandetanib auf die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen MTC beschränkt, so dass im Vergleich zur Studie LIBRETTO-001 in den Studien auf Vergleichsseite Patientinnen und Patienten mit einem weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadium und/oder einem aggressiveren Krankheitsverlauf eingeschlossen worden sein könnten.

Weitere Unterschiede zwischen der Patientenpopulation der Studie LIBRETTO-001 und der Vergleichsstudie ergeben sich hinsichtlich des Versorgungskontext (vs. Studie Koehler 2022), des Einschlusskriteriums radiografischen Nachweis der Tumorprogression (vs. Studie Koehler 2022, Studie 104 und der Studie 008), der Tumorlast (vs. Studie EXAM) und des Anteils von Patientinnen und Patienten mit hereditärem MTC und RET-Keimbahnmutation (vs. Studie 008). Zusätzlich befand sich in den vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigten Studien, mit Ausnahme der Studie Koehler 202, jeweils ein Teil der Population nicht mehr in der Erstlinientherapie bzw. lagen keine Angaben zu Vortherapien vor (Studie EXAM bzw. Studie 104).

Zusammengefasst sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet, da die Patientenpopulationen in den Studien auf Interventions- und Vergleichsseite bezüglich des Krankheitsverlaufs und/oder der Aggressivität der Erkrankung nicht vergleichbar sind.

Gesamtbewertung

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

Der pharmazeutische Unternehmer legt jeweils separate indirekte Vergleiche der Studie LIBRETTO-001 mit einzelnen Armen aus verschiedenen Studien auf der Vergleichsseite in Form von sowohl nicht gewichteten Vergleichen als auch Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)- Analysen vor.

Der vorgelegte indirekte Vergleich mit einzelnen Armen aus verschiedenen Studien in Form eines nicht gewichteten Vergleiches ist nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten, da die Studien auf Interventions- und Vergleichsseite bezüglich der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht vergleichbar sind.

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Selpercatinib als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) nicht belegt ist.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Selpercatinib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, der EMA weitere klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Selpercatinib zur Prüfung vorzulegen.

Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA, dass die Ergebnisse der Phase III Studie LIBRETTO-531 vorgelegt werden, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib bei der Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) im Vergleich zur Behandlung mit Cabozantinib oder Vandetanib zu bestätigen. Der Studienbericht wird für den 28. Februar 2025 erwartet.

Die Patientenpopulation der Studie LIBRETTO-531 umfasst Patientinnen und Patienten mit einem MTC in der Erstlinientherapie. Somit werden weitere klinische Daten erwartet, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels in der Erstlinie relevant sein können. Vor diesem Hintergrund ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen, bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der erwarteten Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-531 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 01. Juni 2025 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie LIBRETTO-531 vorgelegt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Selpercatinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Selpercatinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Abs. 1 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Selpercatinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen:

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC).

Die Bewertung bezieht sich auf Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen medullären, RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET) -mutierten Schilddrüsen-karzinom in der Erstlinientherapie.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Vandetanib oder Cabozantinib bestimmt.

Für die Nutzenwertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der noch laufenden, prospektiven Basket-Studie LIBRETTO-001 zur Behandlung mit Selpercatinib vorgelegt. Es handelt sich hierbei um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst.

Der pharmazeutische Unternehmer legt jeweils separate indirekte Vergleiche der Studie LIBRETTO-001 mit einzelnen Armen aus verschiedenen Studien auf der Vergleichsseite in Form von sowohl nicht gewichteten Vergleichen als auch Matching-adjusted-indirect-comparison (MAIC)- Analysen vor.

Der vorgelegte indirekte Vergleich mit einzelnen Armen aus verschiedenen Studien in Form eines nicht gewichteten Vergleiches ist nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen

abzuleiten, da die Studien auf Interventions- und Vergleichsseite bezüglich der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht vergleichbar sind.

Insgesamt sind die vorgelegten indirekten Vergleiche nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Selpercatinib als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen medullären, RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET) -mutierten Schilddrüsenkarzinom in der Erstlinientherapie nicht belegt ist.

Der Beschluss ist bis zum 1. Juni 2025 befristet, da weitere klinische Daten aus der Phase 3-Studie LIBRETTO-531 erwartet werden, in der Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib untersucht wird.

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

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

Der G-BA betrachtet bei der Herleitung ausschließlich Patientinnen und Patienten in der Erstlinie. Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier und der im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme vom pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Anpassungen zugrunde gelegt.

Es liegen Unsicherheiten vor, die die Größe der Zielpopulation betreffen. Dazu gehört die Nichtberücksichtigung der Patientinnen und Patienten, die in einem früheren Stadium mit medullärem Schilddrüsenkarzinom diagnostiziert werden und erst im Krankheitsverlauf durch einen Progress für die Zielpopulation infrage kommen. Da das relative Überleben der Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose im frühen Stadium auch nach mehreren Jahren sehr hoch ist, wird jedoch die Anzahl dieser Patientinnen und Patienten mit einer Progression im Krankheitsverlauf als gering eingeschätzt.

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: 8. Dezember 2022):

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 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: 1. März 2023).

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

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht für 12-Jährige 47,1 kg, 16-Jährige 65,2 kg und für Erwachsene 77,0 kg, durchschnittliche Körpergröße für 12-Jährige 1,56 m, für 16-Jährige 1,73 m und für Erwachsene 1,72 m).² Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,44 m² für 12-Jährige, von 1,78 m² für 16-Jährige und von 1,90 m² für Erwachsene (Berechnung nach Du Bois 1916).

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

Cabozantinib ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nur für Erwachsene zugelassen.

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib	kontinuierlich 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cabozantinib	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
Vandetanib KOF 1,2 bis < 1,6	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 8-wöchige Anfangsdosis 1x täglich nach 7-Tage-Plan: 100 mg - 200 mg 100 mg - 200 mg 100 mg - 200 mg 100 mg Ab Woche 9: 1 x täglich 200 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 8-wöchige Anfangsdosis: 1 x täglich Ab Woche 9: 1 x täglich	1	365
	<u>Folgejahr:</u> 1 x täglich 200 mg	<u>Folgejahr:</u> 1 x täglich	1	365
Vandetanib KOF > 1,6	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 8-wöchige Anfangsdosis 1x täglich 200 mg Ab Woche 9: 1 x täglich 300 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 8-wöchige Anfangsdosis: 1 x täglich Ab Woche 9: 1 x täglich	1	365
	<u>Folgejahr:</u> 1 x täglich 300 mg	<u>Folgejahr:</u> 1 x täglich	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Vandetanib (Erwachsene)	kontinuierlich 1 x täglich 300 mg	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib	120 mg – 160 mg	240 mg – 320 mg	2 x 40 mg + 2 x 80 mg – 4 x 80 mg	365	730 x 40 mg + 730 x 80 mg – 1 460 x 80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cabozantinib ³	140 mg	140 mg	1 x 80 mg + 3 x 20 mg	365	365 x 80 mg + 1 095 x 20 mg
Vandetanib KOF 1,2 bis < 1,6	100/200 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 8-wöchige Anfangsdosis nach 7-Tage-Plan: 100 mg - 200 mg 100 mg - 200 mg 100 mg - 200 mg 100 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 8-wöchige Anfangsdosis: 1 x 100 mg/ 2 x 100 mg	56	80 x 100 mg

³ Cabozantinib ist im betrachteten Anwendungsgebiet erst ab 18 Jahren zugelassen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
		Ab Woche 9: 200 mg	Ab Woche 9: 2 x 100 mg	309	618 x 100 mg
		<u>Folgejahr:</u> 200 mg	<u>Folgejahr:</u> 2 x 100 mg	365	730 x 100 mg
Vandetanib KOF > 1,6	200/300 mg	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 8-wöchige Anfangsdosis: 200 mg Ab Woche 9: 300 mg	<u>Erstes Behandlungs- jahr:</u> 8-wöchige Anfangsdosis: 2 x 100 mg Ab Woche 9: 1 x 300 mg	56 309	112 x 100 mg 309 x 300 mg
		<u>Folgejahr:</u> 300 mg	<u>Folgejahr:</u> 1 x 300 mg	365	365 x 300 mg
Vandetanib (Erwachsene)	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	365	365 x 300 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib 40 mg	168 HKP	3 104,38 €	2,00 €	298,29 €	2 804,09 €
Selpercatinib 80 mg	112 HKP	4 119,95 €	2,00 €	397,72 €	3 720,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cabozantinib 20/80 mg (für 28-Tage)	112 HKP	5 502,32 €	2,00 €	533,05 €	4 967,27 €
Vandetanib 100 mg	30 FTA	2 408,27 €	2,00 €	230,14 €	2 176,13 €
Vandetanib 300 mg	30 FTA	4 758,93 €	2,00 €	460,27 €	4 296,66 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Tabax: 1. März 2023

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.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Selpercatinib eingesetzt werden können

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

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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 12. Juli 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 30. September 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Selpercatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Oktober 2022 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 22. Dezember 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Februar 2023 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 7. März 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Februar 2023 28. Februar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken