

Zusammenfassende Dokumentation

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

Selperacitinib

Vom 16. März 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	18
4.	Verfahrensablauf	18
5.	Beschluss	20
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	25
B.	Bewertungsverfahren	28
1.	Bewertungsgrundlagen	28
1.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	28
1.2	Nutzenbewertung	28
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	29
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	30
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	34
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	35
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	35
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	36
5.1	Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH.....	36
5.2	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	62
5.3	Stellungnahme DGHO, DGE, DGN	68

D.	Anlagen	91
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	91
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	103

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 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 Selperacitinib 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 Selperacitinib 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 Selperacitinib (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 Selperacitinib 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 Selperacatinib 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 Selperacetinib 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 Selperacitinib 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 Selperacitinib 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 Selperacitinib 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 Selperacitinib.

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 Selperacitinib 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 Selperacitinib 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 Unternehmer 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
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
		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 Behandlungsjahr:</u> 8-wöchige Anfangsdosis: 200 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 8-wöchige Anfangsdosis: 2 x 100 mg	56	112 x 100 mg
		Ab Woche 9:	Ab Woche 9:	309	309 x 300 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
		300 mg	1 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-Taxe: 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

5. 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Februar 2023 (BAnz AT 09.05.2023 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Selpercatinib gemäß dem Beschluss vom 15. Dezember 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Selperacitinib

Beschluss vom: 16. März 2023

In Kraft getreten am: 16. März 2023

BAnz AT 19.05.2023 B9

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. September 2022):

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. März 2023):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Vandetanib

oder

– Cabozantinib

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-106), sofern nicht anders indiziert.

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

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

ca. 40 - 170 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: 1. Februar 2023):

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Selpercatinib	36 432,37 € - 48 495,86 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cabozantinib ²	64 751,91€
Vandetanib	erstes Behandlungsjahr: 50 631,29 € - 52 379,82 € Folgejahr: 52 276,03 € - 52 952,50 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Selpercatinib zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), Erstlinientherapie eingesetzt werden können:

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

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

² Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre.

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

I. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2023 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juni 2025 befristet.**

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

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 19. Mai 2023
BAnz AT 19.05.2023 B9
Seite 1 von 3

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

Vom 16. März 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Februar 2023 (BAnz AT 09.05.2023 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Selpercatinib gemäß dem Beschluss vom 15. Dezember 2022 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Selpercatinib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. September 2022):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. März 2023):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Vandetanib

oder

– Cabozantinib

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-106), sofern nicht anders indiziert.



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

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen medullären, RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection – RET) -mutierten Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie
ca. 40 bis 170 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: 1. Februar 2023):

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Selpercatinib	36 432,37 € – 48 495,86 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cabozantinib ²	64 751,91 €
Vandetanib	erstes Behandlungsjahr: 50 631,29 € – 52 379,82 € Folgejahr: 52 276,03 € – 52 952,50 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. März 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Selpercatinib zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), Erstlinientherapie eingesetzt werden können:

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

² Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre.



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

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

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2023 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juni 2025 befristet.

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

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. September 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Selperacitinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Bewertungsentscheidung

1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

1.2 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 (Neues Anwendungsgebiet: Schilddrüsenkarzinom, RET-mutie



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selpercatinib (Neues Anwendungsgebiet: Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert, Monotherapie, ab 12 Jahren)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-10-01-D-874)

Modul 1

(PDF 529,13 kB)

Modul 2

(PDF 255,97 kB)

Modul 3B

(PDF 1,04 MB)

Modul 4B

(PDF 9,10 MB)

Modul 4B Anhang 4-L

(PDF 937,88 kB)

Modul 4B Anhang 4-M

(PDF 4,24 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,64 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/879/>

02.01.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selpercatinib (Neues Anwendungsgebiet: Schilddrüsenkarzinom, RET-mutierter Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Selpercatinib (Retsevmo)

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

Patientenpopulationen der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selpercatinib:

- Vandetanib

oder

- Cabozantinib

Stand der Information: August 2022

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 687,67 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2023
 - Mündliche Anhörung: 06.02.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.01.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

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

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

(Word 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 **23.01.2023** 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 - 2022-10-01-D-874*). 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 am 06.02.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.01.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selpercatinib (Neues Anwendungsgebiet: Schilddrüsenkarzinom, RET-mutie

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.03.2021 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.03.2021 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.03.2021 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.07.2022 (Verfahren abgeschlossen)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Februar 2023 um 15:05 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

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	23.01.2023
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.01.2023
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGE Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie DGN Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin	23.01.2023

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						
Frau Kretschmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Langer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Krause	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Söhnchen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)						
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Dr. Kroiß	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH

Datum	23. Januar 2023
Stellungnahme zu	Selpercatinib (Retsevmo®) <i>RET-mutiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom, Erstlinie</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>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 1479 (Auftrag: A22-106; Version: 1.0; Stand: 22.12.2022) zu dem am 30.09.2022 eingereichten Nutzendossier für Selpercatinib im Anwendungsgebiet des RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinoms in der Erstlinie.</p> <p>Im Einzelnen wird in diesem Dokument zu folgenden Aspekten Stellung genommen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Unzureichende Anerkennung der speziellen Situation innovativer Therapien für kleine Patientenpopulationen in der frühen Nutzenbewertung2. Kritik an der Methodik der Matching-adjustierten indirekten Vergleiche3. Kommentare zur Herleitung der Patientenzahlen4. Kommentare zur Darstellung der Kosten	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Unzureichende Anerkennung der speziellen Situation zielgerichteter Therapien für kleine Patientenpopulationen in der frühen Nutzenbewertung</p> <p><i>Bedeutung der zielgerichteten Therapien in der Versorgung</i></p> <p>Basierend auf einem besseren Verständnis der Krebsentstehung und der Entwicklung des Tumors bis hin zur metastasierten Erkrankung, werden seit einigen Jahren große Fortschritte in der Therapie metastasierter Krebserkrankungen erzielt. Während sowohl bei klassischen Chemotherapien als auch neueren Therapien, wie die Angiogenese-Inhibitoren und den Immuntherapien, die der Krebserkrankung zugrundeliegende genetische Alteration unberücksichtigt blieb, konnten hochpräzise Substanzen entwickelt werden, die exakt auf die jeweils vorhandene Gen-Alteration zugeschnitten sind und zielgerichtet den daraus resultierenden Defekt des betroffenen Rezeptors auf der Oberfläche der Tumorzelle nutzen. Das Resultat dieser Entwicklung sind hochpräzise Wirkstoffe, die über eine bedeutsame Effektivität bei gleichzeitig günstiger Verträglichkeit verfügen. Durch den notwendigen diagnostischen Nachweis einer Gen-Alteration im Tumorgewebe ist zudem sichergestellt, dass nur Patienten behandelt werden, die von einer hochpräzisen Therapie profitieren. (1,2,3).</p> <p>Beim medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist diese Entwicklung noch am Anfang. Neuere Substanzen, wie Cabozantinib und Vandetanib, folgen dem beschriebenen Wirkprinzip zielgerichtet auf Gen-Alterationen zugeschnitten zu sein. Jedoch handelt es sich bei diesen Substanzen um sogenannte Multikinase-Inhibitoren (MKI), die sehr unspezifisch an die Rezeptoren der Tumorzelle binden. Dabei werden sowohl die defekten, den Krebs auslösenden Zellrezeptoren, als auch zahlreiche intakte verwandte Rezeptoren erfasst. Des Weiteren besitzen diese Substanzen eine niedrige Bindungsaffinität, folglich wird eine hohe Konzentration des Inhibitors benötigt. Dies resultiert in einem breiten Spektrum an ausgeprägten Nebenwirkungen, die häufig zu Therapieabbrüchen sowie Dosisreduktionen und damit einhergehender geringerer Wirksamkeit führen (4,5,6).</p> <p>Das Wissen um wichtige Treibermutationen wird ständig erweitert und Zielstrukturen werden auf Möglichkeiten für eine selektive Therapie überprüft. So haben die Erkenntnisse über die RET-Mutation beim Schilddrüsenkarzinom zu neuen, hochspezifischen Therapeutika mit günstigem Nebenwirkungsprofil geführt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Gesamtbewertung:</u></p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Selpercatinib folgt dem oben beschriebenen Wirkprinzip der Präzisionsonkologie und ist das erste und einzige zugelassene zielgerichtete Medikament für das fortgeschrittene MTC mit RET-Mutation. Selpercatinib bindet sowohl hoch-selektiv als auch mit hoher Affinität an die konstitutiv aktivierte RET-Kinase, setzt also an der Ursache des Tumorgeschehens an, und verzögert durch die zielgerichtete Hemmung der RET-Kinase das Fortschreiten der Erkrankung (7).</p> <p>Internationale Leitlinien, wie z. B. die Aktualisierung der ESMO-Leitlinie „ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer“ (8) sowie die Therapieleitlinie des National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) (9), haben Selpercatinib als zielgerichtetes Medikament für Patienten mit Veränderungen im RET-Gen nach vorangegangener Therapie bereits aufgenommen. Die deutsche S3-Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom wird aktuell überarbeitet und die Veröffentlichung für Juli 2023 erwartet.</p> <p>Zielgerichtete Therapien für kleine Patientenpopulationen in der Nutzenbewertung</p> <p>Die medullären Schilddrüsenkarzinome machen 3-7% aller Schilddrüsenkarzinome aus. Die RET-Alteration ist beim MTC zwar sehr häufig vertreten, jedoch erreichen nur die wenigsten Patienten eine Therapiesituation für eine systemische Therapie im metastasierten oder fortgeschrittenen Stadium und kommen so für eine Therapie mit Selpercatinib in Frage (10,11,12,13). Je kleiner eine Patientengruppe ist, desto schwieriger ist der Nachweis eines Zusatznutzens für diese, da die Ableitung eines Zusatznutzens üblicherweise auf Ergebnissen einer vergleichenden Studie, also RCT, basiert. Die Rekrutierung von Patienten für RCTs in Anwendungsgebieten mit niedriger Patientenzahl ist jedoch erheblich erschwert.</p> <p>Zudem werden zielgerichtete Therapien wie RET-Inhibitoren bei deutlich positiven Signalen in Bezug auf die Wirksamkeit und auf die Verträglichkeit häufig schon basierend auf den Ergebnissen der durchgeführten einarmigen</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Phase-II-Studien zugelassen, wenn die Zulassungsbehörden einen hohen medizinischen, bisher ungedeckten Bedarf feststellen und die Ergebnisse der Phase-II-Studien aus Sicht der Zulassungsbehörden darauf hinweisen, dass dieser durch solch eine Therapie entsprechend adressiert werden kann. Für Produkte in eben dieser Situation liegen dann oft noch keine Daten aus Phase-III-Studien vor, die aber für die Nutzenbewertung regelhaft gefordert werden. Solche Studien laufen oft über einen deutlich längeren Zeitraum und können, wenn überhaupt durchführbar, erst im weiteren Verlauf in die Nutzenbewertung eingebracht werden. Seit Anfang 2020 läuft entsprechend eine Phase-III-Studie für Selpercatinib in der Erstlinie beim MTC (LIBRETTO-531¹). Aus der enormen Wirksamkeit von Selpercatinib bei günstigem Sicherheitsprofil resultieren sehr lange Überlebenszeiten der Patienten, sodass robuste Ergebnisse (z.B. für den Endpunkt Gesamtüberleben) erst in vielen Jahren zu erwarten sind (14). Um einen Zusatznutzen durch den Nachweis "Gesamtüberleben" zu erlangen, wäre es daher notwendig die Zulassung und damit auch die Markteinführung einer hochwirksam, gut verträglichen Substanz wie im Falle von Selpercatinib in der Indikation MTC deutlich (ca. 10 Jahre) in die Zukunft zu verlegen.</p> <p>In der Onkologie werden in den kommenden Jahren immer mehr Wirkstoffe auf den Markt kommen, die vor diese Herausforderung gestellt werden. Zahlreiche Wirkstoffe der zielgerichteten Therapie sind auch schon durch die Nutzenbewertung gelaufen und die Hersteller haben in ihren Nutzendossiers großen Aufwand betrieben, weitere Evidenz neben der zu den Zulassungsstudien aufzubereiten und zur Verfügung zu stellen. Dabei greifen sie fast immer auch auf Daten aus der Versorgung zurück, die aus wissenschaftlich anerkannten Registern stammen. Doch selbst, wenn indirekte Vergleiche mit solchen Daten eine nahezu Verdoppelung der medianen Überlebenszeit unter der zielgerichteten Therapie zeigen und damit das widerspiegeln, was medizinischen Experten auch bei der Behandlung ihrer Patienten beobachten, bleiben diese Daten weiterhin für die Nutzenbewertung unberücksichtigt (15, 16).</p> <p>Auch Lilly legte im Dossier sowohl die Zulassungsstudie als auch weitere, ergänzende Evidenz vor. Beides wurde im Rahmen der Nutzenbewertung durch das IQWiG nicht berücksichtigt.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt zeigt sich hier damit wiederholt, dass die Anforderungen der AMNOG-Bewertung neuen klinischen Konzepten weiterhin nicht gerecht werden, um die Therapievorteile in solchen speziellen Situationen auch in der Nutzenbewertung anzuerkennen. Ein Umstand, der auch mehrfach von medizinischen Fachgesellschaften und Experten adressiert wurde, gemeinsam mit der Forderung, für diese Herausforderung Lösungen zu finden(16).</p> <p>Zusatznutzen von Selpercatinib als Erstlinientherapie für das RET-mutierte medulläre Schilddrüsenkarzinom</p> <p>In der Studie LIBRETTO-001 zeigte sich bei Patienten mit fortgeschrittenem RET mutierten MTC ohne vorherige MKI-Therapie (MTC A) zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021 eine sehr hohe 12 Monats-Überlebensrate von 99,3%, auch die 24 Monats-Überlebensrate von 95,0% bewegte sich auf einem sehr hohen Niveau. Das mediane Gesamtüberleben (OS) wurde noch nicht erreicht. Zudem verdeutlichten die Rate des progressionsfreien Überlebens (91,0% zu 12 Monaten und 81,1% zu 24 Monaten) und die Dauer des progressionsfreien Überlebens, die im Median noch nicht erreicht wurde, die bedeutsame und hohe klinische Relevanz der Therapie mit Selpercatinib. Die Vorteile im Gesamtüberleben und im progressionsfreien Überleben spiegelten sich in der hohen Rate von Patienten mit objektivem Tumoransprechen (81,0%) wider. Des Weiteren wird die besonders hohe Ansprechrate von einem langanhaltenden Behandlungserfolg unter der Therapie mit Selpercatinib ergänzt (mediane Dauer des Ansprechens noch nicht erreicht mit einer Rate der Dauer des Ansprechens \geq 24 Monate von 83,7%, beide Angaben für Responder).</p> <p>Einhergehend mit den vorteilhaften Raten des Gesamt- und des progressionsfreien Überlebens zu 12 und zu 24 Monaten wie auch dem hohen Tumoransprechen zeigte ein signifikanter Anteil der Patienten eine klinisch relevante und andauernde Verringerung der Symptomlast, insbesondere der häufig durch die Erkrankung bedingte und für Patienten im Alltag sehr belastende Diarrhö, dessen Verbesserung in einer deutlichen Steigerung der Lebensqualität resultiert, als auch der Schmerzen und der Fatigue. Ebenso zeigte sich in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem hohen Anteil der Patienten eine anhaltende Verbesserung.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Selpercatinib weist ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Es zeigten sich insgesamt nur wenige Behandlungsabbrüche aufgrund von UE und selten auftretende therapiebedingte Behandlungsabbrüche. Dies ist darin begründet, dass die beobachteten UE gut handhabbar und für den Patienten wenig belastend sind, sodass eine Therapie mit Selpercatinib mit wenigen Ausnahmen fortgeführt werden kann.</p> <p>Diese Kombination aus enormer Wirksamkeit bei günstigem Sicherheitsprofil ist sowohl im Hinblick auf die sehr langen Überlebenszeiten der Patienten als auch der Zulassung für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>Die matching-adjustierten sowie ungewichteten indirekten Vergleiche für Patienten der Patientenpopulation MTC A deuten darauf hin, dass eine Behandlung mit Selpercatinib einer Behandlung mit der jeweiligen ZVT Cabozantinib oder Vandetanib bei den Endpunkten Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben signifikante Vorteile mit dramatischem Effekt hat. Darüber hinaus liegen hinsichtlich des Tumoransprechens und dem Auftreten von Therapieabbrüchen aufgrund von UE signifikante Vorteile einer Selpercatinib-Therapie vor.</p> <p>Ein weiterer, im Dossier nicht gezeigter, indirekter Vergleich zwischen Selpercatinib (LIBRETTO-001) und Cabozantinib (EXAM) zeigte ebenfalls statistisch signifikante dramatische Effekte beim Gesamtüberleben (OS) und Progressionsfreies Überleben (PFS) für die Subpopulation M918T (siehe folgende Tabelle).</p>	

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Progressionsfreies Überleben ¹		Gesamtüberleben ²		
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	
Selpercatinib vs. Cabozantinib					
Ungewichtet	0.15 (0.10, 0.21)	<0,001	0.40 (0.26, 0.63)	0,011	
Gewichtet	0.10 (0.07, 0.16)	<0,001	0.20 (0.12, 0.34)	<0,001	
Selpercatinib vs. Placebo					
Ungewichtet	0.08 (0.05, 0.11)	<0,001	0.20 (0.12, 0.32)	<0,001	
Gewichtet	0.06 (0.04, 0.10)	<0,001	0.10 (0.06, 0.17)	<0,001	

Tabelle 1: ¹ RET-Mutation, ² RET-M918T Subgruppe. Datenschnitt von Juni 2021 (18).

Aufgrund der sehr geringen Anzahl an Patienten, die ein metastasiertes Stadium erreichen und eine RET-Mutation aufweisen, sowie der Schwere der Erkrankung ergibt sich in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz, einschließlich der indirekten Vergleiche, für Selpercatinib bei der Behandlung des RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinoms in der Erstlinie eindeutig die Relevanz von Selpercatinib als wichtige Therapieoption in der Onkologie und ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens geringen Zusatznutzen für Selpercatinib.

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)
I.9f	<p>2. Kritik an der Methodik der Matching-adjustierten indirekten Vergleiche <i>„MAIC-Analysen ohne Brückenkompator sind grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkompator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten.“</i></p> <p>Anmerkung: Im Nutzendossier zu Selpercatinib MTC 1L wurde ein indirekter Vergleich mit der entsprechenden Teilpopulation der Studie LIBRETTO 001 durchgeführt. Um Unterschiede in der Verteilung der Patientencharakteristika zwischen den Studien adäquat zu berücksichtigen, wurde hierbei zusätzlich der Ansatz der Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) angewandt. Die MAIC ist eine Form der nicht-parametrischen Gewichtung (non-parametric likelihood reweighting), der bei indirekten Vergleichen Anwendung findet und besonders in Situationen, in denen für die Vergleichsstudie nur begrenzt patientenindividuelle Daten zur Verfügung stehen, geeignet ist.</p> <p>Die MAIC-Vergleiche im Dossier ergeben konsistente Behandlungseffekte im Vergleich zu den ungewichteten Analysen und bestätigen die statistisch signifikanten Vorteile von Selpercatinib gegenüber einer Behandlung mit der jeweiligen ZVT Cabozantinib oder Vandetanib bei den Endpunkten Gesamtüberleben,</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien</u></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen sowie zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen. Die Größenordnung der beobachteten Effekte sind überwiegend in einem Bereich zu finden, der als dramatischer Effekt beschrieben wird. Auch ein weiterer indirekter Vergleich, bei dem die Gewichtung anhand der individuellen Patientendaten aus der LIBRETTO-001-Studie und der aggregierten Daten aus der EXAM-Studie erfolgte, zeigte bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem RET-mutiertem MTC eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS und OS unter Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib und Placebo. Hierbei wurden die Ergebnisse der LIBRETTO-001-Studie so angepasst, dass sie die Populationsmerkmale der EXAM-Studie für die fortgeschrittene oder metastasierte RET-mutierte positive Subgruppe widerspiegeln. Die Baseline-Charakteristika zwischen der LIBRETTO-001-Studie und der EXAM-Studie vor und nach der Gewichtung wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt (17, 18).</p> <p>Die Lilly Deutschland GmbH stimmt nicht darin überein, neuere Methoden regelhaft abzulehnen, die versuchen, für die hier vorliegende, oben beschriebene Problematik Lösungen zu finden. Hatswell et al. vergleichen verschiedene solcher Methoden in einer 2020 veröffentlichten Simulationsstudie im Falle fehlender Brückenkomparatoren und von begrenztem Zugang zu individuellen Patientendaten (19). Sie kamen zu dem Schluss, dass MAIC zu unverzerrten Schätzungen des Behandlungseffekts führen, wenn keine Verletzungen der getroffenen Annahmen vorliegen („no failures of assumptions“). Die Methoden wurden in einer Vielzahl von Situationen evaluiert, wobei der Stichprobenumfang der Studie, die Effektstärke der Kovariaten, der prognostische Effekt der Kovariaten, die Unausgewogenheit/Überlappung der Kovariaten und der Grad der Korrelation der Kovariaten variiert worden sind. MAIC wurden zudem in zahlreichen Indikationsgebieten zur Unterstützung von Erstattungsanträgen und Publikationen angewandt (20) sowie in den</p>	<p>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).</p> <p>Zudem bestehen zwischen den Patientenpopulationen potenziell auch Unterschiede in den Krankheitsstadien.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Leitlinien des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) als gültiger Ansatz für den Vergleich von einarmigen Studien anerkannt (21). Insofern sollte MAIC nicht von vornherein kategorisch in dieser Situation abgelehnt werden.</p> <p>Zudem kann gemäß G-BA-Verfahrensordnung und -Bewertungspraxis eine Bewertung des Zusatznutzens basierend auf – qualitativ angemessener – Unterlagen niedriger Evidenzstufe in besonderen Versorgungssituationen gerechtfertigt sein. Daher kann aufgrund des moderaten klinischen Nutzens und der signifikanten Toxizität, die bei anderen Therapieoptionen im betrachteten Anwendungsgebiet beobachtet wurden, aus Sicht der Lilly Deutschland GmbH im vorliegenden Fall von einer solchen besonderen Versorgungssituationen auszugehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der MAIC stellt, nach Einschätzung der Lilly Deutschland GmbH, die aktuell bestverfügbare Evidenz für einen indirekten Vergleich von Selpercatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar und ist für die Ableitung des Zusatznutzens im Rahmen der Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	<p>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.</p>

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

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

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.12ff	<p>3. Kommentare zur Herleitung der Patientenzahlen</p> <p><i>„Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Der pU berücksichtigt in seiner Herleitung Patientinnen und Patienten, die bisher keine Vorbehandlung mit Cabozantinib oder Vandetanib erhalten haben, unabhängig davon, in welcher Therapielinie sie sich befinden. Laut G-BA handelt es sich bei der Zielpopulation jedoch ausschließlich um Patientinnen und Patienten in der Erstlinie. Dies entspricht der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in Schritt 3 (bzw. Schritt 5a) der Herleitung des pU ermittelt werden (36 bis 161 Patientinnen und Patienten; entspricht unter Zugrundelegung eines GKV-Anteils von 87,8 % einer Anzahl von 32 bis 141 Patientinnen und Patienten in der GKV). Daher erfolgt abschließend eine separate Bewertung dieser Patientengruppe mit einer Erstlinientherapie.“</i></p> <p>Anmerkungen: Das IQWiG stellt fest, dass die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation prinzipiell rechnerisch nachvollziehbar ist. Das IQWiG bewertet die Erstlinie separat und vernachlässigt die vorbehandelten Patienten, welche bisher keine Vorbehandlung mit Cabozantinib oder Vandetanib erhalten haben, unabhängig davon, in welcher Therapielinie sie sich befinden. Dieses Vorgehen des IQWiG führt zu einer massiven Unterschätzung der Patientenzahl, da die Population des IQWiG nicht die des G-BA entspricht. Im G-BA -Beratungsgespräch wurde festgehalten, dass <i>„Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Therapie mit MKIs heutzutage einer Erstlinientherapie entsprechen, da eine Therapie mit den Tyrosinkinaseinhibitoren Vandetanib oder Cabozantinib in der Erstlinie empfohlen wird.“</i> (22).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zur Anzahl der Patientinnen und Patienten</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p>Grundsätzlich kommen laut G-BA und der Lilly Deutschland GmbH alle Patienten für eine Behandlung mit Selpercatinib in Frage, die keinen MKI erhalten haben und daher wird der Herleitung der Patientenzahlen im Dossier weiter gefolgt.</p> <p>Feststellung zur Ausgangsbasis</p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass die Prognose für das Schilddrüsenkarzinom mit 7200 Neuerkrankungen höher liegt als die vom pU geschätzte Inzidenz für das Jahr 2022 und referenziert auf die gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (23). Obwohl die initiale Quelle von der Lilly Deutschland GmbH, nämlich das Zentrum für Krebsregisterdaten, hervorragende Daten liefert, folgt die Lilly Deutschland GmbH der Empfehlung des IQWiG und hat für die Stellungnahme eine erneute Patientenherleitung vorbereitet. Die Patientenzahl erhöht sich dadurch, jedoch nur marginal.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die aktualisierte Herleitung der Patientenzahlen als Exceltabelle findet sich im Anhang zur Stellungnahme. Damit ergeben sich folgende aktualisierte Patientenzahlen:</p> <table border="1" data-bbox="293 1174 1621 1278"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 1174 1144 1225">Bezeichnung der Patientengruppe</th> <th data-bbox="1144 1174 1621 1225">Anzahl der Patienten in der GKV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 1225 1144 1278">MTC ohne Vorbehandlung mit einem MKI</td> <td data-bbox="1144 1225 1621 1278">53 – 623</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten in der GKV	MTC ohne Vorbehandlung mit einem MKI	53 – 623	<p>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.</p>
Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten in der GKV					
MTC ohne Vorbehandlung mit einem MKI	53 – 623					

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es folgt keine weitere Anpassung der Herleitung der Patientenzahlen. Aufgrund der Zulassung von Selpercatinib sind spezifische Daten zur Berechnung der Größe der Zielpopulation notwendig, an denen es in der Literatur mangelt. Lilly 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>Feststellung zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit MTC</p> <p><i>Das IQWiG merkt an, dass die Anteilswerte der histologischen Typen bei Frauen und Männern unterschiedlich ausfallen und das zu einer zu einer unangemessenen Gewichtung der Anteilswerte für die Population, die beide Geschlechter umfasst, führt.</i></p> <p>Lilly:</p> <p>Auf eine getrennte Darstellung nach Geschlecht wird an dieser Stelle aufgrund der geringen Patientenzahlen verzichtet. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass die Verwendung des arithmetischen Mittels zu einer Unter-, bzw. Überschätzung der jeweiligen Steigerungsraten von weiblichen bzw. männlichen Patienten in anderen Fällen führen können. In diesem Fall führt die die Verwendung des arithmetischen Mittels zu einer vernachlässigbaren geringen Änderung der Patientenzahl.</p> <p>Feststellung zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem MTC</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Das IQWiG stellt fest, dass der Anteilswert zur Untergrenze aus der Publikation von Kreissl et al. (2014)], die sich auf Angaben eines Delphi-Panels stützt, unsicher ist, da aus der Publikation nicht hervorgeht, wie die Begriffe symptomatisch und aggressiv in dem Panel definiert worden sind.</i></p> <p>Lilly: In Schritt 2 der Herleitung der Patientenzahlen wurde der Anteil der MTC-Patienten mit fortgeschrittenem MTC (Stadium III/IV) ermittelt. Hierzu wurden vier Publikation herangezogen. Bei der vom IQWiG aufgegriffenen Publikation handelt es sich um ein Delphi-Panel, nach dem der Anteil der MTC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium 32% beträgt (24). Eine Auswertung des Tumorregisters München zeigt jedoch, dass sich die auf dem Delphi-Panel basierende Angabe von 32% in einer plausiblen Größenordnung befindet. Gemäß der Auswertung des Tumorregisters München weisen 39,2% der im Zeitraum von 1998 bis 2019 353 untersuchten MTC-Patienten eine Tumorausbreitung auf, die den Stadien III oder IV entspricht (Tumorausbreitung: N+M0: 31,4%; M1: 7,8%) (25). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Übertragbarkeit auf Patientinnen und Patienten, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium befinden, gegeben ist.</p> <p>Feststellung zu Schritt 4: Umrechnung von Inzidenz auf Prävalenz: <i>Die im Berechnungsschritt 4 angesetzte Sterberate beeinflusst wesentlich das Gesamtergebnis zum Umfang der Zielpopulation. Die vom pU angesetzte Sterberate basiert lediglich auf Angaben von Expertenschätzungen einer Delphi-Umfrage aus dem Jahr 2012 zu Patientinnen und Patienten mit aggressivem und symptomatischem Tumor. Es ist unklar, inwieweit eine Übertragbarkeit in dem heutigen Versorgungskontext Gültigkeit hat. Es ist zusätzlich anzumerken, dass somatische RET-Mutationen mit aggressiverem Verhalten</i></p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>und einem niedrigeren Überleben einhergehen. Insgesamt sollte für die Herleitung dieser Raten möglichst aktuellere und präzisere Angaben herangezogen werden. Die Umrechnung von der Inzidenz auf die Prävalenz ist aus diesen Gründen mit Unsicherheit verbunden.</i></p> <p>Lilly:</p> <p>Zur Umrechnung der Inzidenz auf die Prävalenz wurde die Spanne der Sterberate von 10% bis 30% aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Vandetanib verwendet. Diese Spanne wurde im besagten Nutzenbewertungsverfahren gewählt, um die Unsicherheit der 1-Jahres-Sterberate von 20,6%, die sich lediglich auf die vom IQWiG aufgegriffenen Delphi-Umfrage stützt, abzubilden (26). Die Unsicherheit, die von dieser Angabe ausgeht, wurde demnach bereits im vorliegenden Dossier durch die Angabe einer Spanne berücksichtigt. Es gibt aufgrund der niedrigen Patientenzahlen keine aktuellere und präzisere Angaben. Im Hinblick auf die vom IQWiG zitierten Quellen, dass die somatischen RET-Mutationen mit einem aggressiveren Verhalten des Tumors und einem niedrigeren Überleben einhergehen, lassen vermuten, dass sich die Sterberate eher an der Obergrenze der angegebenen Spanne orientiert. Dies führt dazu, dass sich die absolute Anzahl an Patienten nach der Umrechnung der Inzidenz auf die Prävalenz eher an der Untergrenze bewegen wird. Die Unsicherheit in Teilschritt 4 besteht demnach eher in einer Überschätzung der Patienten in diesem Teilschritt.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Feststellung zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit systemischer, nicht auf MKI basierender Vortherapie</p> <p>IQWiG:</p> <p><i>Die Angaben aus dem Ärztesurvey von Kantar Health (Schritte 5b bis 5d) sind aus folgenden Gründen mit Unsicherheiten behaftet:</i></p> <p><i>Die Anteilswerte zu den Therapielinien sind aus einer Verlaufsbeobachtung ermittelt worden. Die Übertragbarkeit auf eine prävalente Population aus Schritt 4 ist nicht gewährleistet, da die Verteilung der Therapielinien in dieser Population abweichen kann.</i></p> <p><i>Die Angaben für die Zweit- und Drittlinientherapie beziehen sich nicht ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit MTC, sondern ebenso auf solche mit metastasiertem differenziertem sowie anaplastischem Schilddrüsenkarzinom.</i></p> <p><i>Andererseits ist ebenfalls zu thematisieren, dass sich die Angaben ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit metastasiertem MTC beziehen, sodass Patientinnen und Patienten nicht einbezogen wurden, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium befinden, jedoch noch keine Metastasen haben und ebenfalls in das Anwendungsgebiet fallen würden.</i></p> <p>Lilly:</p> <p>Die Untersuchung von Kantar stellt die aktuelle, deutschlandspezifische Analyse zur systemischen Therapie bei Patienten mit MTC dar. Sie liefert gleichermaßen Anteile zu Patienten in verschiedenen Therapielinien als auch zu spezifisch angewandten Medikamenten innerhalb dieser Therapielinien. Dies stellt eine</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>konsistente Berechnung der Patientenanteile in den verschiedenen Therapielinien sicher. Eine Limitation der Untersuchung liegt in der fehlenden Differenzierung des Anteils an Patienten mit einer systemischen Erstlinientherapie von Patienten mit einem lokalem und lokal-fortgeschrittenem, nicht-metastasierten MTC. Hiervon kann eine Unterschätzung ausgehen. Allerdings fließt dieser Anteil in die Berechnung der Patientenanzahl ein, die eine Zweitlinientherapie erhalten. Der Anteil an Patienten mit einer Zweitlinientherapie basiert allerdings nur auf Patienten mit metastasiertem MTC und berücksichtigt keine Patienten mit lokal-fortgeschrittenem MTC. Hiervon kann wiederum eine Überschätzung ausgehen. Es kann angenommen werden, dass die jeweiligen Berechnungsschritte zu gegenläufigen Effekten führen und daher die Gesamtzahl der Patienten nur geringfügig unter- oder auch überschätzt sein kann.</p> <p>IQWiG: <i>Es bleibt unklar, ob Patientinnen und Patienten Cabozantinib oder Vandetanib nicht bereits in früheren Therapielinien erhalten haben, da nur die unmittelbar vorangegangene Therapie betrachtet wurde.</i></p> <p>Lilly: Es ist äußerst unwahrscheinlich, dass Patientinnen und Patienten Cabozantinib oder Vandetanib bereits in früheren Therapielinien erhalten haben, da laut der ESMO-Leitlinie „ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer“ Cabozantinib oder Vandetanib erst im progressiven und metastasierten Stadium gegeben werden. Nur diese beiden MKIs sind von der ESMO-Guideline als Erstlinienoption empfohlen (8).</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IQWiG: <i>Ferner ist darauf hinzuweisen, dass in der Grundgesamtheit aller Therapieregime – aus denen der pU die Anteilswerte für eine Behandlung mit Cabozantinib und Vandetanib entnimmt – weitere MKI enthalten sind, die in Deutschland nicht für das MTC zugelassen sind.</i></p> <p>Lilly: Der Hinweis des IQWiG, dass in der Publikation weitere MKIs enthalten sind, die in Deutschland nicht für das MTC zugelassen sind, ist korrekt, aber aufgrund der geringen Anzahl an Behandlungsmöglichkeiten, werden Therapien außerhalb ihres Labels eingesetzt (27).</p> <p>IQWiG: <i>Schließlich bleibt die Übertragbarkeit der Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit RET-Mutation (Schritt 4) fraglich. Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten aus dem Ärztesurvey von Kantar Health, bei denen eine RET-Mutation vorlag, legt der pU nicht vor.</i></p> <p>Lilly: Die Übertragbarkeit der Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit RET-Mutation in Schritt 4 ist gegeben, da die Mehrheit der Patienten eine bestehende Mutation der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase haben, wie in Schritt 3 in Modul 3 dieses Dossiers belegt wurde (28).</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>II.17 f. II 2.3 II 2.4</p>	<p>4. Kommentare zur Darstellung der Kosten</p> <p>Feststellung zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p><i>Für Selpercatinib ergeben sich für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht < 50 kg geringere Arzneimittelkosten, wenn bei der Wirkstärke von 40 mg eine Packungsgröße zu je 168 Stück (statt zu je 56 Stück) zugrunde gelegt wird.</i></p> <p>Lilly:</p> <p>Lilly folgt daher dem Hinweis des IQWiG, dass es wirtschaftlichere Packungen für Selpercatinib gibt und nimmt als Berechnungsgrundlage für die Arzneimittelkosten die wirtschaftlicheren Packungen mit den PZN 17533574 (168 Hartkapseln) und 17533597 (112 Hartkapseln). Nachfolgend werden lediglich die Angaben für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg dargestellt und bewertet, da diese für eine Person mit durchschnittlichem Körpergewicht (77 kg) maßgeblich sind.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Lilly ermittelt somit als für Selpercatinib Arzneimittelkosten in Höhe von 50.659,13 € pro Patient. Dieses entspricht auch der Höhe der Jahrestherapiekosten (Stand Lauertaxe vom 15.01.2023).</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Feststellung zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: <i>Der pU setzt für Cabozantinib und Vandetanib Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, während er für Selpercatinib keine Kosten ansetzt. Damit bleiben Kosten für Selpercatinib unberücksichtigt, wie zum Beispiel eine Kontrolle der Transaminasenwerte.</i> Lilly: Lilly folgt nicht der Feststellung des IQWiG, da für Cabozantinib und Vandetanib ebenfalls Kosten für die Bestimmung der Transaminasenwerte anfallen (29, 30). Kosten, die bei allen betrachteten Wirkstoffen anfallen, werden nicht ausgewiesen.	

Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca AB 2022. Fachinformation TAGRISSO® 40mg/ 80 mg Filmtabletten (Osimertinib). Stand: März 2022.
2. Pfizer Europe MA EEIG 2022. Fachinformation Lorviqua® 25 mg/ 100 mg Filmtabletten (Lorlatinib). Stand: April 2022.
3. Roche Registration GmbH 2022. Fachinformation Alecensa® 150 mg Hartkapseln (Alectinib). Stand: August 2022.
4. Schlumberger, M., Bastholt, L., Dralle, H., Jarzab, B., Pacini, F., Smit, J. W. & European Thyroid Association Task, F. 2012. 2012 European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J*, 1, 5-14.
5. Wells, S. A., Jr., Robinson, B. G., Gagel, R. F., Dralle, H., Fagin, J. A., Santoro, M., Baudin, E., Elisei, R., Jarzab, B., Vasselli, J. R., Read, J., Langmuir, P., Ryan, A.J. & Schlumberger, M. J. 2012. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*, 30, 134-41.
6. Subbiah V, Yang D, Velcheti V, Drilon A, Meric-Bernstam F. State-of-the-Art Strategies for Targeting RET-Dependent Cancers. *J Clin Oncol*. 2020 Apr 10;38(11):1209-1221. Doi: 10.1200/JCO.19.02551. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32083997; PMCID: PMC7145587.
7. Eli Lilly Nederland B. V. (2022). Fachinformation Selpercatinib (Retsevmo®).
8. Filetti, S., Durante, C., Hartl, D. M., Leboulleux, S., Locati, L. D., Newbold, K., Papotti, M. G. & Berruti, A. 2022. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol*.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2022. Thyroid Carcinoma Version 1.2022 – April 5, 2022.
10. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) 2021. Schilddrüsenkrebs. ICD-10 C73 [Online]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs_node.html [Abgerufen am: 12.09.2022].
11. Accardo, G., Conzo, G., Esposito, D., Gambardella, C., Mazzella, M., Castaldo, F., Di Donna, C., Polistena, A., Avenia, N. & Colantuoni, V. 2017. Genetics of medullary thyroid cancer: an overview. *International journal of surgery*, 41, S2-S6.
12. Fagin, J. A. & Wells Jr, S. A. 2016. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. *New England Journal of Medicine*, 375,1054-67.
13. Kühlen, M., Frühwald, M. C., Dunstheimer, D. P., Vorwerk, P. & Redlich, A. 2020. Revisiting the genotype-phenotype correlation in children with medullary thyroid carcinoma: a report from the GPOH-MET registry. *Pediatric Blood & Cancer*, 67, e28171.
14. Kroiss, M., Sherman, E. J., Wirth, L. J., Cabanillas, M. E., Robinson, B., Subbiah, V., Drilon, A.E., Godbert, Y., Fasnacht, N., Soldatenkova, V., Xia, M.S., Duann, C., Wright, J., Weiler-Bisig, D., Shah, M. (2022). 1656P Durable efficacy of selpercatinib in patients (pts) with medullary thyroid cancer (MTC): Update of the LIBRETTO-001 trial. *Annals of Oncology*, 33, S1299-S1300.
15. A Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Wirkstoff Amivantamab (D-788), am 23. Mai 2022. Stenografisches Wortprotokoll. <https://www.g-ba.de/downloads/91->

1031- 783/2022-05-23_Wortprotokoll_Amivantamab_D-788.pdf.

16. Baretton, G., J. Bruns, D. Lüftner and N. Reinmuth (2022). Präzisionsmedizin in der onkologischen Versorgung. Kernforderungen für die frühe Nutzenbewertung zur Verbesserung der sachgerechten Patientenversorgung.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. Allgemeine Methoden - Version 6.1 vom 24.01.2022. <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/>.
18. Lilly Deutschland GmbH 2022. Data on file.
19. Remiro-Azocar, A., A. Heath and G. Baio (2021). "Methods for population adjustment with limited access to individual patient data: A review and simulation study." *Res Synth Methods* 12(6): 750-775.
20. Garcia-Foncillas, J., C. Bokemeyer, A. Italiano, K. Keating, N. Paracha, M. Fellous, M. Marian, M. Fillbrunn, W. Gao, R. Ayyagari and U. Lassen (2022). "Indirect Treatment Comparison of Larotrectinib versus Entrectinib in Treating Patients with TRK Gene Fusion Cancers." *Cancers (Basel)* 14(7).
21. David M. Phillippo, A. E. Ades, Sofia Dias, Stephen Palmer, Keith R. Abrams and N. J. Welton (2016). NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 18: METHODS FOR POPULATION-ADJUSTED INDIRECT COMPARISONS IN SUBMISSIONS TO NICE.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-107 vom 13. Juli 2022.
23. Robert Koch-Institut (RKI) & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2021. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe.
24. Kreissl MC, Jacob C, Führer D, Karges W, Luster M, Lux MP, et al. Best supportive care from the conservative/non-surgical perspective and its costs in the treatment of patients with advanced medullary thyroid cancer: results of a Delphi panel. *Oncol Res Treat.* 2014;37(6):316-22.
25. Tumorregister München, ICD-10 C73: Medulläres Schilddrüsenca. 2021.
26. AstraZeneca GmbH. Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vandetanib (Caprelsa®). Modul 3A 2013.
27. Koehler, V. F., Adam, P., Fuss, C. T., Jiang, L., Berg, E., Frank-Raue, K., Raue, F., Hoster, E., Knösel, T., Schildhaus, H.-U., Negele, T., Siebolts, U., Lorenz, K., Allelein, S., Schott, M., Spitzweg, C. & Kroiss, M. 2022. Treatment of RET-Positive Advanced Medullary Thyroid Cancer with Multi-Tyrosine Kinase Inhibitors-A Retrospective Multi-Center Registry Analysis. *Cancers*, 14.
28. Lilly Deutschland GmbH. Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selpercatinib (Retsevmo®). Modul 3B 2022.
29. Ipsen Pharma. Fachinformation CABOMETYX® 20 mg/40 mg/60 mg Filmtabletten (Cabozantinib). Stand: September 2022
30. Genzyme Europe B.V. Fachinformation Caprelsa® 100 mg/ 300 mg Filmtabletten (Vandetanib). Stand: November 2022.

5.2 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2023
Stellungnahme zu	Selpercatinib (Retsevmo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2023 eine Nutzenbewertung zu Selpercatinib (Retsevmo) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Selpercatinib ist im neuen Anwendungsgebiet zugelassen als Erstlinientherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Vandetanib oder Cabozantinib fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen würden. Begründet wird dies unter anderem damit, dass auf Grundlage der Ergebnisse aus der vorgelegten nicht kontrollierten Studie eine Aussage zum Zusatznutzen nicht möglich sei und zudem die vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien aufgrund nicht vergleichbarer Patient:innenpopulationen ungeeignet seien. Auch die vorgelegten Ergebnisse eines indirekten Vergleichs mittels MAIC-Analyse werden nicht berücksichtigt. Der Hersteller sieht in seinem Dossier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens geringen Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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 Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischenzeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur:

5.3 Stellungnahme DGHO, DGE, DGN

Datum	23. Januar 2023
Stellungnahme zu	Selpercatinib (Retsevmo®)
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> <i>DGE Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie</i> <i>DGN Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Selpercatinib (Retsevmo®) ist ein weiteres Verfahren beim <i>RET</i>-mutierten, medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC). Selpercatinib ist jetzt auch zugelassen in der Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten (Pat., ab 12 Jahre) mit fortgeschrittenem MTC und Nachweis einer <i>RET</i>-Mutation im Tumorgewebe oder in der Keimbahn. 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>-</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Selpercatinib</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>Vandetanib oder Cabozantinib</td> <td>nicht quantifizierbar, mindestens gering</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>-</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Festlegung der ZVT entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Basis der frühen Nutzenbewertung ist LIBRETTO-001, eine offene, internationale, multizentrische Phase-1/2-Basket-Studie. Ausgewertet wurden für die Teilpopulation MTC A (ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren, MKI) 142 Pat. mit fortgeschrittenem <i>RET</i>+ 		Subgruppe	ZVT	pU		G-BA		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine	Vandetanib oder Cabozantinib	nicht quantifizierbar, mindestens gering	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>			
Subgruppe	ZVT			pU		G-BA															
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																
keine	Vandetanib oder Cabozantinib	nicht quantifizierbar, mindestens gering	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>MTC. 19% der Pat. hatten bereits eine systemische Vortherapie, jedoch weder Vandetanib noch Cabozantinib, erhalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selpercatinib führte bei 95% dieser Pat. zu einer Remission, dominierend zu einer partiellen Remission. Die mediane progressionsfreie Überlebensrate nach 24 Monaten lag bei 81,1%, die Gesamtüberlebensrate bei 95%. • Die häufigsten unerwünschten Ereignisse betrafen Xerostomie (Mundtrockenheit), Diarrhoe, Hypertonie, Fatigue und Ödeme. • Im intraindividuellen Vergleich zeigten sich mehr Verbesserungen als Verschlechterungen in den globalen Skalen zu Parametern der Lebensqualität. • 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>Selpercatinib ist ein hoch wirksames, molekular zielgerichtetes Arzneimittel für Pat. mit fortgeschrittenem MTC und Nachweis einer <i>RET</i>-Mutation. Im indirekten Vergleich sind die Ansprechraten deutlich höher als die Daten der zugelassenen Multikinase-Inhibitoren, die Rate schwerwiegender und belastender Nebenwirkungen ist niedriger. Für eine endgültige Bewertung des Zusatznutzens sind direkt vergleichende Studien erforderlich.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist ein seltener, von den C Zellen der Schilddrüsen ausgehender Tumor. MTCs machen etwa 5% aller neu diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome aus. Die Zahl aller Neuerkrankten am Schilddrüsenkarzinom in Deutschland wurde für das Jahr 2022 auf 5.000 Frauen und 2.200 Männer geschätzt [1]. Bei Pat. mit MTC besteht häufig eine genetische Prädisposition. - Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im lokal begrenzten Stadium besteht eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation [2]. Der individuelle Krankheitsverlauf von Pat. mit MTC mit fortgeschrittener Erkrankung ist sehr variabel. Chemotherapie ist lediglich bei aggressiven Verläufen im 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
fortgeschrittenen Stadium eine Therapieoption (off label) auf Basis kleiner Fallserien. Die Remissionsraten liegen hier unter 20% [3-5].	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Eine zentrale Rolle in der Pathogenese des MTC spielt das <i>RET</i> Protoonkogen. <i>RET</i>-Mutationen sind bei etwa 95% der Pat. mit genetischer Prädisposition nachweisbar. Beim sporadischem MTC sind <i>RET</i>-Mutationen in mehr als der Hälfte der Pat. nachweisbar, bei 85% als Mutation <i>M918T</i>. Neben <i>RET</i>-spielen auch <i>RAS</i>-Mutationen eine wichtige Rolle in der Pathogenese des medullären Schilddrüsenkarzinom. Beim fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom liegen <i>RET</i>-Mutationen in bis zu 90% der Fälle vor [6]. Die Aktivierung weiterer Tyrosinkinase ist relevant für Progression und Metastasierung.</p> <p>Bei etwa 10% der Pat. besteht bereits bei Erstdiagnose eine metastasierte Erkrankung. Bei weiteren 20-40% treten Metastasen im weiteren Krankheitsverlauf auf. Ein sensitiver und spezifischer Parameter in der Nachsorge ist die Bestimmung von Calcitonin im Serum.</p> <p>Die Therapiesituation beim fortgeschrittenen und metastasierten MTC hat sich in den letzten 10 Jahren durch die Zulassung der beiden Multikinase-Inhibitoren Cabozantinib und Vandetanib deutlich verbessert [7, 8]. Ihr Einsatz erfolgt unabhängig vom Vorliegen einer <i>RET</i>-Mutation, für Vandetanib wurde kürzlich die Zulassung anhand retrospektiver Analysen der Pat. In der Zulassungsstudie auf <i>RET</i>-mutierte MTC beschränkt. Für Cabozantinib wurde ein objektives Ansprechen unabhängig vom Vorliegen einer <i>RET</i>- oder <i>HRAS</i>-Mutation gezeigt [9]. Für Cabozantinib wurde gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens lediglich in der Gruppe der Pat. mit einer <i>RET M918T</i> Mutation nachgewiesen [8]. Metaanalysen zeigen Erfolge und Defizite auf [10].</p> <p>Selpercatinib ist ein hoch selektiver, ATP-kompetitiver Inhibitor der <i>RET</i>-Kinase. Es ist seit 2021 für die EU bei vorbehandelten Pat. mit <i>RET</i>-mutierten MTC zugelassen.</p> <p>Die Ergebnisse der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 2: Selpercatinib in der Therapie von Pat. mit RETmut MTC								
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁵	
LIBRETTO-001 [11], Dossier	fortgeschritten, metastasiert, ohne Vorbehandlung mit Cabozantinib oder Vandetanib	-	Selpercatinib	142	81 ⁶	81,1	95,0 ⁷	
¹ N - Anzahl Pat.; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebensrate, nach 24 Monaten in %; ⁵ ÜLR – Gesamtüberlebensrate, nach 24 Monaten in %; ⁶ Ergebnis für Neue Therapie;								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

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 eine systemische Therapie mit Cabozantinib oder Vandetanib als ZVT festgelegt. Das entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Allerdings weichen die Zulassungsbestimmungen dahingehend ab, dass der Einsatz der beiden Multikinase-Inhibitoren auf fortschreitende und symptomatische Erkrankungen begrenzt ist. Das entspricht allerdings auch dem klinischen Vorgehen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>zu 1. Neben Selpercatinib stehen für das fortgeschrittene medulläre Schilddrüsenkarzinom laut Zulassungsstatus die Kinaseinhibitoren Cabozantinib und Vandetanib zur Verfügung.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist nicht angezeigt.</p> <p>zu 3. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cabozantinib: Beschluss vom 22.01.2015 - Vandetanib: Beschluss vom 05.09.2013 und 06.07.2017 <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

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>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.</p> <p>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.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurde davon</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

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>ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen und lokale Behandlungsoptionen nicht mehr in Betracht kommen.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

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)
		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.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist LIBRETTO-001, eine multizentrische, offene Phase-1/2-Basket-Studie, in die Pat. mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und Nachweis einer <i>RET</i>-Genfusion aufgenommen wurden. Aufgenommen in diese Analyse wurde Pat. mit fortgeschrittenem MTC ohne Vortherapie mit Vandetanib oder Cabozantinib. Die Aufschlüsselung der Pat. zeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ohne systemische Vorbehandlung 115 (81%) - mit systemischer Vorbehandlung 27 (19%) <ul style="list-style-type: none"> o MKI, jedoch nicht Vandetanib oder Cabozantinib 10 (7,0%) 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Begründung</u></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, DGN

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>○ Chemotherapie 5 (3,5%)</p> <p>Datenschnitt war der 24. September 2021.</p> <p>Daten aus der Basket-Studie wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5].</p> <p>Daten aus der in China durchgeführten Phase-II-Studie LIBRETTO-321 mit 29 Pat. wurden nicht im Dossier ausgewertet. Die Daten sind ebenfalls in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].</p> <p>Im Dossier werden indirekte Vergleiche mit publizierten Daten zu Cabozantinib, Vandetanib und aus einer retrospektiven deutschen Studie [11] durchgeführt.</p>	<p>Die Studie wurde in 84 Studienzentren in 16 Ländern in Europa, Nordamerika und Asien-Pazifik seit 2017 durchgeführt.</p> <p>In der Studie wurde in der ersten Phase eine Dosisescalation mit Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren unabhängig vom RET-Status und der Vorbehandlung, die einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorhergehenden Standardtherapien hatten, untersucht. In der Phase 2 wurden Personen ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit einer RET-Alteration in unterschiedlichen Kohorten eingeschlossen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

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>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.</p> <p>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).</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

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)
		(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)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>Die im Dossier ausgewertete Population umfasst die Pat. der LIBRETTO-001-Studie, die keine Vortherapie mit Vandetanib oder Cabozantinib erhalten hatten. Die Population der mit MKI vorbehandelten Pat. wird nicht separat ausgewertet.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu Vergleichsdaten</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

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>(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</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

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>näherungsweise relative Risiken mit 95 %-Konfidenzintervallen.</p> <p><u>zu Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien</u></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

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>zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn (Studie 104).</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

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>auf Vergleichsseite Patientinnen und Patienten mit einem weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadium und/oder einem aggressiveren Krankheitsverlauf eingeschlossen worden sein könnten.</p> <p>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).</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

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)
		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.
	<p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit malignen Erkrankungen. Sie war einer der sekundären Endpunkte in der Zulassungsstudie. Allerdings ist die krebsspezifische Mortalität bei Pat. mit MTC niedrig. Deshalb wird die Gesamtüberlebenszeit beim fortgeschrittenen MTC regelhaft nicht als primärer Studienendpunkt gewählt.</p> <p>Die Überlebensrate nach 24 Monaten lag bei den Pat. in LIBRETTO-001 bei 95%.</p> <p>MTC-Pat. sind heute vor allem durch die Nebenwirkungen der Therapie und den Umgang mit der chronischen Krebserkrankung beeinträchtigt.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</p> <p>Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit wurde in LIBRETTO-001 nicht erreicht. Die Rate progressionsfreier Überlebenszeit lag nach 2 Jahren bei 81,1%.</p> <p>65,5% der Pat. erreichten eine partielle, 15,5% eine komplette Remission. Darüber hinaus wurde bei 13,4% der Pat. eine stabile Erkrankungsphase über mindestens 16 Wochen erzielt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Patient-Reported Outcome wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 erfasst. Dabei zeigte sich im intraindividuellen Vergleich bei einer größeren Rate von Pat. eine Verbesserung im globalen Gesundheitszustand, bei der emotionalen Funktion, bei der Rollenfunktion und bei der sozialen Funktion. Bei den kognitiven Funktionen berichteten mehr Pat. über eine Verschlechterung als über eine Verbesserung.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>D. Bezüglich der unerwünschten Ereignisse im CTCAE Grad $\geq 3/4$ beziehen wir uns auf die Gesamtauswertungen von LIBRETTO-001. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse im CTCAE Grad $\geq 3/4$ waren arterielle Hypertonie (18%), Anstieg der Transaminasen (8 bzw. 9%). Häufigste Nebenwirkungen aller Schweregrade waren Xerostomie, Diarrhoe, Hypertonie, Fatigue und Ödeme.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

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>gewichteten Vergleichen als auch Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)- Analysen vor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Das <i>RET</i>-mutierte MTC ist eine kleine, distinkte Tumorentität. Formal erfüllt es die Kriterien einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug Status). Allerdings hat Selpercatinib im Unterschied zu Cabozantinib keinen Orphan-Drug-Status.</p> <p>Die Therapiemöglichkeiten beim fortgeschrittenen oder metastasierten MTC haben sich durch die Zulassungen von Vandetanib und Cabozantinib erweitert.</p> <p>Basis der frühen Nutzenbewertung ist die Basket-Studie LIBRETTO-001 bei Pat. mit soliden Tumoren und Nachweis von <i>RET</i>-aktivierenden Mutationen. Die größten Populationen bildeten Pat. mit NSCLC und Pat. mit Schilddrüsenkarzinom.</p> <p>Die Wirksamkeit von Selpercatinib beim <i>RET</i>-mutiertem MTC ist sehr hoch. Mehr als 90% der Pat. erreichten eine partielle oder sogar eine komplette Remission. Die Remissionen sind nachhaltig, die progressionsfreie Überlebensrate nach 2 Jahren lag bei über 80%.</p> <p>Ein direkter Vergleich mit anderen Therapieoptionen liegt für das <i>RET</i>-mutiertem MTC nicht vor. Im indirekten Vergleich liegen die Remissionsraten eindeutig oberhalb der Ergebnisse von Cabozantinib oder Vandetanib. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse liegt erheblich unter den beiden Multikinase-Inhibitoren. Das betrifft u. a. die Häufigkeit von Diarrhoen und von Hand-Fuß-Syndromen. Konsistent mit der wesentlich besseren Verträglichkeit und der in der Regel höheren Lebensqualität unter Selpercatinib, verglichen mit Cabozantinib oder Vandetanib, wurde die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse nur in 5,6% der Pat. unterbrochen (vergleiche Cabozantinib: 16%).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur Gesamtbewertung</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

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>Ein Antrag auf Zulassung von Pralsetinib, einem weiteren RET-Inhibitor, wurde kürzlich vom pharmazeutischen Unternehmer zurückgezogen.</p> <p>Selpercatinib ist ein hoch wirksames, gezieltes Arzneimittel für Pat. mit fortgeschrittenem MTC und Nachweis einer <i>RET</i>-Mutation. Im indirekten Vergleich sind die Ansprechraten höher als die Daten der zugelassenen Multikinase-Inhibitoren. Die Rate schwerer und belastender Nebenwirkungen ist niedriger. Die klinische Erfahrung mit Selpercatinib lässt zusammen mit der aktuellen Studienlage einen Zusatznutzen im Vergleich zu Cabozantinib und Vandetanib sehr wahrscheinlich erscheinen. Für eine klare Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind direkt vergleichende Studien erforderlich, die aktuell durchgeführt werden.</p>	<p>bezüglich der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht vergleichbar sind.</p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2017/2018, Häufigkeiten und Trends, 2021. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Roman S, Lin R, Sosa JA: Prognosis of medullary thyroid cancer. *Cancer* 107:34-42, 2006. DOI: [10.1002/cncr.22244](https://doi.org/10.1002/cncr.22244)
3. Hadoux J, Schlumberger M. Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31(3): 335–347, 2017. DOI:
4. Wu LT, Averbuch SD, Ball DW et al.: Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Cancer* 73:432-436, 1994. DOI: [10.1002/1097-0142\(19940115\)73:2<432::aid-cncr2820730231>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940115)73:2<432::aid-cncr2820730231>3.0.co;2-k)
5. Deutschbein T, Matuszczyk A, Moeller LC et al.: Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: a single-center experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 119:540-543, 2011. DOI: [10.1055/s-0031-1279704](https://doi.org/10.1055/s-0031-1279704)
6. Romei C, Ciampi R, Casella F et al.: RET mutation heterogeneity in primary advanced medullary thyroid cancers and their metastases. *Oncotarget* 9:9875-9884, 2018. DOI: [10.18632/oncotarget.23986](https://doi.org/10.18632/oncotarget.23986)
7. Wells Jr SA, Robinson BG, Gagel RF et al.: Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 30:134-141, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.35.5040](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5040)
8. Schlumberger M, Elisei R, Müller S et al.: Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 28:2813-2819, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdx479](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx479)
9. Sherman SI, Clary DO, Elisei R et al.: Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer* 122:3856-3864, 2016. DOI: [10.1002/cncr.30252](https://doi.org/10.1002/cncr.30252)
10. Efstathiadou ZA, Tsentidis C, Bargiota A et al.: Benefits and Limitations of TKIs in Patients with Medullary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J* 10:125-129, 2021. DOI: [10.1159/000509457](https://doi.org/10.1159/000509457)
11. 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)
12. Koehler VF, Adam P, Frank-Raue K et al.: Real-World Efficacy and Safety of Cabozantinib and Vandetanib in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid* 31:459-469, 2021. DOI: [10.1089/thy.2020.0206](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0206)
13. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-227-1>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Selperacitinib

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Februar 2023
von 15.05Uhr bis 15.48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Herr Langer

Herr Dr. Krause

Herr Söhnchen

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Dr. Kroiß

Herr Prof. Dr. Kreißl (nicht zugeschaltet)

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:05 Uhr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dann habe ich noch eine ganz spezifische Frage. Ich habe in einer Stellungnahme gelesen, dass die krebsspezifische Mortalität bei Patientinnen und Patienten mit dem medullären

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Bartmann: Vielen Dank. – Daran schließt sich die Frage an, wie es bezüglich der Vergleichbarkeit dieser Gruppen eingeschätzt wird, ob es eine hinreichende Ähnlichkeit der

Vergleichsgruppen gibt, wie sie aus den Armen der verschiedenen Studien hervorgehen, ob denen seitens der Fachgesellschaften gefolgt werden kann. Das ist eine schwierige Frage. Das ist genau der Punkt, auf den das IQWiG rekurriert. – Vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Krause (Lilly): Vielleicht sollte man das Ausmaß des Effekts betrachten, den wir bei den Interimsdaten zum Überleben mit Selpercatinib gefunden haben. Frau Kretschmer hat schon geschildert, wir verlieren nach zwei Jahren nur 5 Prozent der Patienten, nach vier Jahren 10 Prozent. Das heißt, wir haben fast eine Gerade. Sie können sich ausrechnen, wann wir bei 50 Prozent angekommen sind. Das wird noch viele Jahre dauern. Bei metastasierten Patienten, die mit Cabozantinib/Vandetanib behandelt worden sind, sind nach fünf Jahren zwei Drittel tot. Das ist der Unterschied, den wir haben. Nach fünf Jahren leben nur noch 38 Prozent der Patienten. Wir reden hier von der metastasierten Situation. Wenn man sich das über alle Stadien anschaut, sieht die Situation ganz anders aus. Das darf man aber nicht verwechseln. In allen Stadien werden viele Patienten geheilt. 90 Prozent der Patienten können operiert werden, sind geheilt. Wir reden jedoch von den 10 Prozent der Patienten, die in die metastasierte Situation rutschen. Wir haben für diese 10 Prozent eine verzweifelte Situation, weil, wie Professor Kroiß das eindrücklich geschildert hat, wir bislang zwei Optionen haben, die sehr schwach bis moderat wirksam waren, bei ausgeprägter Toxizität. Das ist mit Selpercatinib ganz anders geworden.

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

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

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

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

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

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

Frau Preukschat: Vielen Dank. – Ich wollte ganz kurz ein paar Worte zu der schwierigen Frage sagen: Haben wir hier dramatische Effekte, und wiegen die Unsicherheiten, die wir, das IQWiG, in den Vergleichen einzelner Arme sehen, diese Effekte auf? Wir definieren in unserem Methodenpapier als Orientierung, nicht als starre Grenze, den Wert des relativen Risikos von 10 bzw. Effektschätzer von 0,1 – das kann man auf das HR übertragen – als etwas, wo wir von einem dramatischen Effekt reden. Hier bewegen wir uns in der Größenordnung eines Punktschätzers von 0,2. Das ist eine Größenordnung, wo wir in unserem „Rapid Report A19-43“ beschrieben haben, hier können wir uns vorstellen, bei Vergleichen einzelner Arme, wo wir eine saubere Adjustierung aller Confounder auf Basis von Propensity-Score-Analysen haben, Aussagen zu treffen. Diese Situation haben wir hier nicht. Wir bewegen uns bei den

Endpunkten, die uns in der Nutzenbewertung interessieren, das heißt Gesamtüberleben und die UE-Endpunkte, nicht in dieser Größenordnung. Darüber hinaus haben wir deutliche Hinweise darauf, dass diese Patientenpopulation in den vorgelegten Vergleichen einzelner Arme eben nicht vergleichbar sind, sondern sich maßgeblich unterscheiden in Zeit der Erstdiagnose in ihrem Krankheitsstadium, in ihrer Tumorlast und, und, und. Alles zusammengenommen ist es eine Gemengelage, in der wir keine sichere Aussage zum Zusatznutzen treffen können, auch nicht basierend auf dem Matching-Adjusted Indirect Comparison. Ich möchte keine Grundsatzdiskussion zu der Eignung dieses Verfahrens führen. Wir beschreiben in unseren Dossierbewertungen immer klar, dass wir das grundsätzlich für nicht geeignet halten. Auch die Publikationen, die mit der Stellungnahme vorgelegt wurden, zum Beispiel die Arbeit von Remiro-Azocar, bestätigen uns eher darin. Denn dort wird MAIC fast ausschließlich im Kontext von verbundenen Netzwerken behandelt. Die Simulationen, die dort vorliegen, gelten nur für verbundene Netzwerke, das heißt Vergleiche mit Brückenkomparator. Wir haben uns das detailliert angeschaut. Aber es wurden keine Informationen vorgelegt, die unsere Haltung gegenüber diesem Matching-Adjusted Indirect Comparison grundsätzlich verändert. Es ist leider so – auch wenn wir heute ganz interessiert zuhören, was die Kliniker erzählen –, dass die Daten derzeit noch nicht hergeben, einen Zusatznutzen auszusprechen. – Danke schön.

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

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Krause (Lilly): Die Daten, ob wir das Stadium IVA, IVB oder IVC haben, liegen im Clinical Study Report nur für einen Teil der Patienten vor. Man muss bedenken, dass es eine weltweite Studie ist. Wir haben die Daten, soweit sie verfügbar waren, gesammelt. Ich kann

mich bei meinen weltweiten Kollegen erkundigen, ob noch weitere Details verfügbar sind. Aber da sie im Clinical Study Report nicht aufgeführt sind, gehe ich davon aus, dass sie nicht zur Verfügung stehen.

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

(Frau Groß: Ja, vielen Dank!)

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

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

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

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

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

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

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

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

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 15.48 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2022-B-107 Selpercatinib

Stand: August 2022

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

Selpercatinib

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

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

Nicht angezeigt

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

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

- Cabozantinib: Beschluss vom 22.01.2015
- Vandetanib: Beschluss vom 05.09.2013 und 06.07.2017
- Selpercatinib: Beschluss vom 02.09.2021

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 L01EX22 Retsevmo®	Anwendungsgebiet: Retsevmo® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC).
Proteinkinaseinhibitoren	
Cabozantinib L01XE26 COMETRIQ®	COMETRIQ ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Bei Patienten, deren Rearranged during Transfection-(RET)-Mutationsstatus unbekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über die individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden (siehe wichtige Informationen in den Abschnitten 4.4 und 5.1).
Selpercatinib L01EX22 Retsevmo®	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.
Vandetanib L01XE12 Caprelsa®	Caprelsa ist indiziert für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Caprelsa ist angezeigt für Erwachsene sowie Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter. Bei Patienten, deren Rearranged during Transfection-(RET-)Mutationsstatus nicht bekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden (siehe wichtige Informationen in den Abschnitten 4.4 und 5.1).

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-107/108 (Selpercatinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 14. Juni 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	14
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

Behandlung von Erwachsenen mit einem fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

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

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.05.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1152 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

James DL et al., 2021 [2].

Radioiodine Remnant Ablation for Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis

Fragestellung

Is treatment with low-activity radioactive iodine (RAI) comparable with high-activity RAI regarding recurrence rates in well-differentiated thyroid carcinoma?

Methodik

Population:

- Patients with low-and intermediate-risk DTC

Intervention:

- was low-activity ($\leq 3\text{GBq}$) RAI remnant ablation

Komparator:

- highactivity ($>3\text{ GBq}$) RAI remnant ablation

Endpunkte:

- The primary outcome was disease recurrence at a follow-up period of at least 12 months, and secondary outcomes included successful remnant ablation, adverse events, length of hospital stay, and quality of life (QOL).

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Library, Medline, Embase, Scopus, and Google Scholar electronic databases.
- The latest search was performed in March 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- RCTs: Cochrane risk of bias tool.
- The quality of RCTs and observational studies was also assessed using the Jadad scale and the Newcastle-Ottawa scale (NOS), respectively.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Ten studies that included 3821 patients met inclusion criteria, including 6 RCTs and 4 observational studies.

Charakteristika der Population:

- The population comprised patients with primary low- and intermediate-risk DTC as defined by the ATA (defined as either PTC or FTC variants) who were undergoing primary total or near-total thyroidectomy.

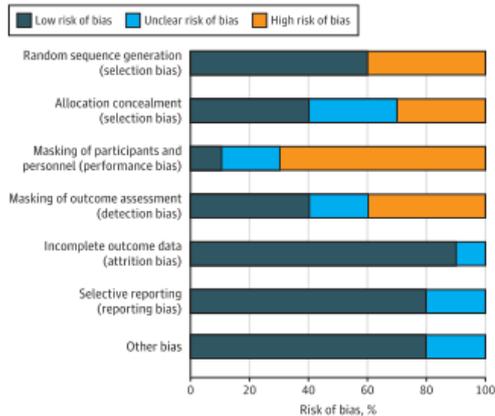
Qualität der Studien:

- A Jadad scale score of 3 or more or a NOS score of 7 or more represented studies of high quality.

A Risk of bias graph

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Masking of participants and personnel (performance bias)	Masking of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Castagna et al., ³⁰ 2013	●	●	●	●	●	●	●
Dehbi et al., ¹⁷ 2019	●	●	●	●	●	●	●
Fallahhi et al., ²⁶ 2012	●	●	●	●	●	●	●
Han et al., ³¹ 2014	●	●	●	●	●	●	●
Jeong et al., ³² 2016	●	●	●	●	●	●	●
Kruijff et al., ³³ 2013	●	●	●	●	●	●	●
Kukulska et al., ²⁸ 2010	●	●	●	●	●	●	●
Mäenpää et al., ²⁷ 2008	●	●	●	●	●	●	●
Ma et al., ²⁹ 2017	●	●	●	●	●	●	●
Schlumberger et al., ¹⁸ 2018	●	●	●	●	●	●	●

B Risk of bias summary



Studienergebnisse:

- **Recurrence Rates**
 - All 10 studies described recurrence data.
 - There was no heterogeneity ($I^2 = 0\%$; $P = .48$), so a fixed-effects model was used.
 - No statistical difference was observed for long-term cure recurrence rates between low- and high-RAI activities (RR, 0.88; 95% CI, 0.62-1.27; $P = .50$)
- **Successful Ablation**
 - All 10 studies were included in this analysis.
 - While there was a trend favoring high- vs low-activity RAI in achieving successful ablation (71.5% vs 67.4%), meta-analysis demonstrated no significant difference in successful ablation between RAI activities (RR, 0.95; 95% CI, 0.87-1.03; $P = .20$; $I^2 = 79\%$)
- **Length of Stay Three**
 - RCTs reported data concerning LOS.
 - There was no difference in LOS between the different RAI activities (weighted mean difference, -3.91; 95% CI, -25.90 to 18.08; $P = .73$; $I^2 = 99\%$)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this systematic review and meta-analysis, low-activity RAI was comparable with high-activity RAI regarding successful ablation and recurrence rates. This suggests that low-activity RAI is preferable to high-activity in low- and intermediate-risk DTC because of its similar efficacy but reduced morbidity.

Kommentare zum Review

/

Liu JW et al., 2018 [3].

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	Computer generated	Unclear	Double blinded	ITT	1.2	Low risk	Industry funded
Elisei (2013) ¹⁷	Unclear	Unclear	Double blinded	ITT	5	Low risk	Industry funded; 20.6% patients took TKIs before the study
Leboulleux (2012) ⁹	Computer generated	Unclear	Double blinded	ITT	0	Low risk	Industry funded; majority of patients discontinued vandetanib before data cutoff
Schlumberger (2015) ¹² ; Kiyota (2015) ¹³	Computer generated	Unclear	Double blinded	ITT	0	Low risk	Industry funded; only 47% patients continued to receive study drug at data cutoff point
Wells (2012) ¹⁰	Unclear	Unclear	Double blinded	ITT	0.30	Low risk	Industry funded

Risk of bias was assessed according to the method recommended by the Cochrane Collaboration.
Abbreviation. ITT, intention-to-treat.

Studienergebnisse:

- OS:

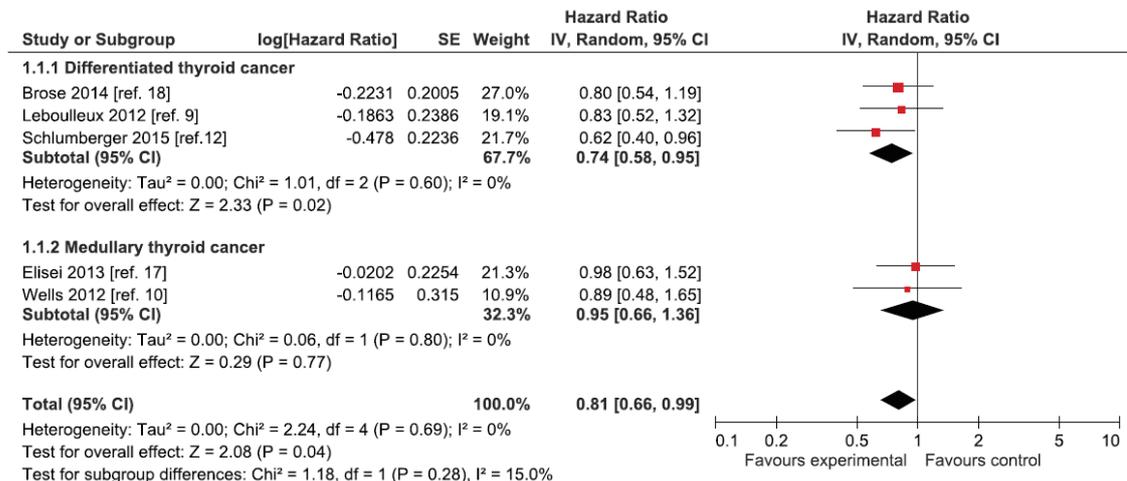


Figure 2. Forest plot of the comparison of the hazard ratio of overall survival between the tyrosine kinase inhibitor treatment and control groups: 1.1.1 differentiated thyroid cancer and 1.1.2 medullary thyroid cancer.

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

- PFS

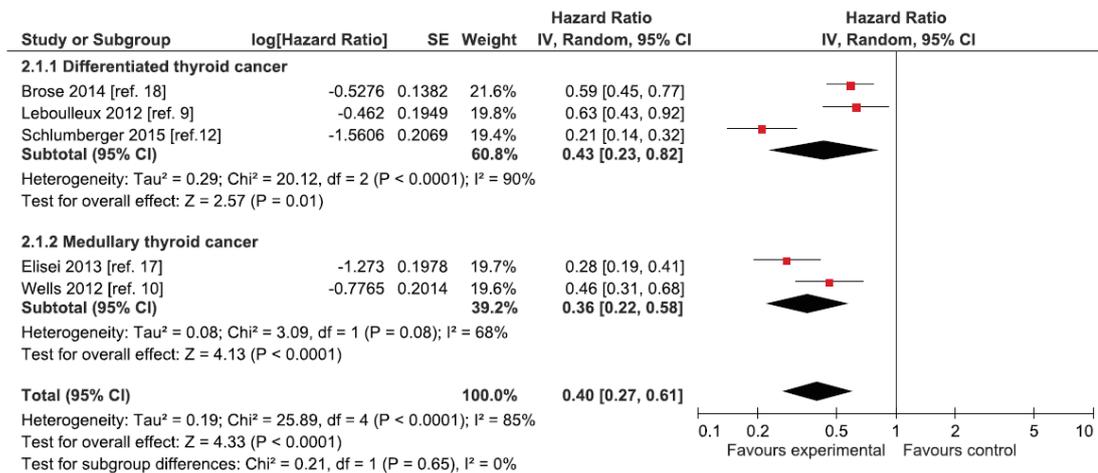


Figure 3. Forest plot of the comparison of the hazard ratio of progression-free survival between the tyrosine kinase inhibitor treatment and control groups: 2.1.1 differentiated thyroid cancer and 2.1.2 medullary thyroid cancer.

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

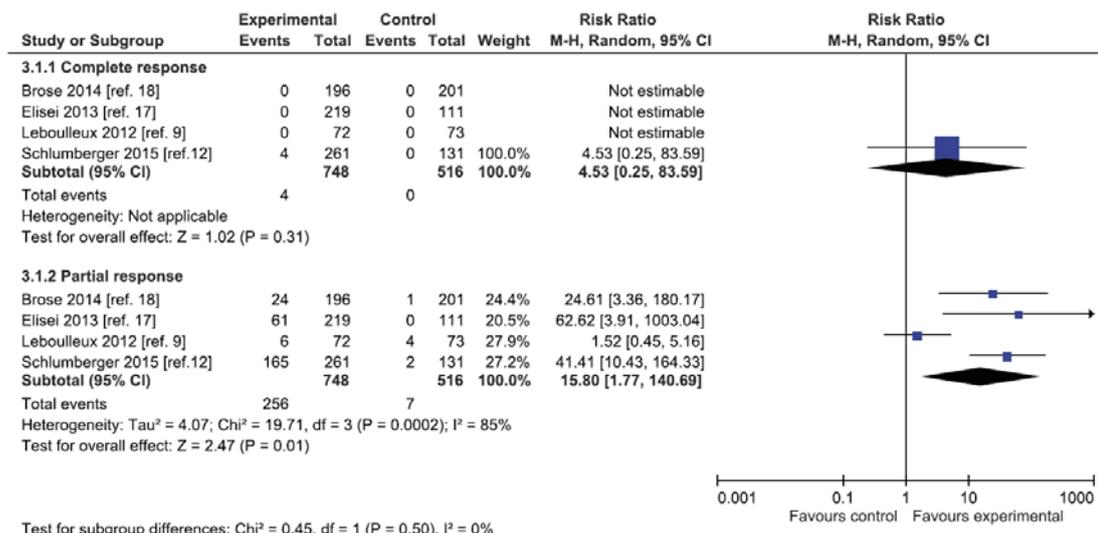


Figure 4. Forest plot of the comparison of the risk ratio of the objective response rate between the tyrosine kinase inhibitor treatment and control groups: 3.1.1 complete response and 3.1.2 partial response.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

preferences of patients regarding TKI treatments should be discussed with physicians to ensure the most favorable outcome.

Kommentare zum Review

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

Bai Y et al., 2019 [1].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Advanced thyroid cancer patients

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

Table 1: Baseline characteristics of 12 included trials

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

Abbreviation: PFS, progression-free survival.

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

- 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.

Kommentare zum Review

/

Yu S et al., 2019 [5].

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

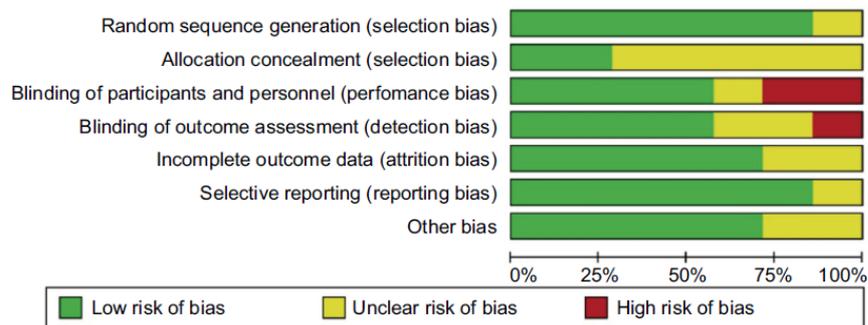


Figure S1 Risk of bias graph.

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.

Kommentare zum Review

/

3.3 Leitlinien

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2022 [4].

Thyroid Carcinoma. version 2.2022

Zielsetzung/Fragestellung

Leitlinien-Update

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; unklar
- 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.³⁴
- NCCN recommendations have been developed to be inclusive of individuals of all sexual and gender identities to the greatest extent possible. When citing data and recommendations from other organizations, the terms men, male, women, and female will be used to be consistent with the cited sources.

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



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2022
Thyroid Carcinoma – Papillary Carcinoma

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

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

Structurally persistent/recurrent locoregional or distant metastatic disease not amenable to RAI therapy

- Continue to suppress TSH with levothyroxine¹
- For advanced, progressive, or threatening disease, genomic testing to identify actionable mutations (including *ALK*, *NTRK*, and *RET* gene fusions), DNA mismatch repair (dMMR), microsatellite instability (MSI), and tumor mutational burden (TMB)
- Consider clinical trial

Unresectable locoregional recurrent/persistent disease

- Consider systemic therapy for progressive and/or symptomatic disease
 - ▶ Preferred Regimens
 - ◊ Lenvatinib (category 1)^{2d}
 - ◊ Sorafenib (category 1)^{2d}
 - ▶ Other Recommended Regimens
 - ◊ Cabozantinib (category 1) if progression after lenvatinib and/or sorafenib
 - ◊ Larotrectinib or entrectinib for patients with *NTRK* gene fusion-positive advanced solid tumors
 - ◊ Selpercatinib or pralsetinib for patients with *RET*-fusion positive tumors
 - ◊ Pembrolizumab for patients with tumor mutational burden-high (TMB-H) (≥10 mutations/megabase [mut/Mb]) tumors
 - ◊ Other therapies are available and can be considered for progressive and/or symptomatic disease if clinical trials or other systemic therapies are not available or appropriate^{3a,e,f}
- Consider resection of distant metastases and/or EBRT (SBRT/IMRT^{3b}) (other local therapies^{3c}) when available to metastatic lesions if progressive and/or symptomatic ([Locoregional disease PAP-8](#))
- Disease monitoring is often appropriate in asymptomatic patients with indolent disease assuming no brain metastasis^{3d} ([PAP-7](#))
- Best supportive care, see the [NCCN Guidelines for Palliative Care](#)

Soft tissue metastases (eg, lung, liver, muscle) excluding central nervous system (CNS) metastases (see below)

Bone metastases (PAP-10)

CNS metastases (PAP-11)

¹ Principles of TSH Suppression (THYR-A).

² Principles of Radiation and RAI Therapy (THYR-C).

^{3a} Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.

^{3b} Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. [Principles of Kinase Inhibitor Therapy \(THYR-B\)](#).

^{3c} Commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF positive], or dabrafenib [BRAF positive] [all are category 2A]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.

^{3d} Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.

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

Version 2.2022, 05/05/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PAP-9



TREATMENT OF METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY^{9D}

- Bone metastases**
- Consider surgical palliation and/or EBRT/SBRT/other local therapies^{CC} when available if symptomatic, or asymptomatic in weight-bearing sites. Embolization prior to surgical resection of bone metastases should be considered to reduce the risk of hemorrhage
 - Consider embolization or other interventional procedures as alternatives to surgical resection/EBRT/IMRT in select cases
 - Consider intravenous bisphosphonate or denosumab^{DD}
 - Disease monitoring may be appropriate in asymptomatic patients with indolent disease^{DD} (PAP-7)
 - Consider systemic therapy for progressive and/or symptomatic disease
 - ▶ Preferred Regimens
 - ◊ Lenvatinib (category 1)^{DD}
 - ▶ Other Recommended Regimens
 - ◊ Sorafenib (category 1)^{DD}
 - ▶ Useful in Certain Circumstances
 - ◊ Cabozantinib (category 1) if progression after lenvatinib and/or sorafenib
 - ◊ Larotrectinib or entrectinib for patients with *NTRK* gene fusion-positive advanced solid tumors
 - ◊ Selipercatinib or pralsetinib for patients with *RET*-fusion positive tumors
 - ◊ Pembrolizumab or patients with TMB-H (≥10 mut/Mb) tumors
 - ◊ Other therapies are available and can be considered for progressive and/or symptomatic disease if clinical trials or other systemic therapies are not available or appropriate^{DD,EE,FF}
 - Best supportive care, see the [NCCN Guidelines for Palliative Care](#)

^{CC} Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.
^{DD} Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. [Principles of Kinase Inhibitor Therapy \(THYR-5\)](#)
^{EE} Commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as sunitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF positive], or dabrafenib [BRAF positive] [all are category 2A]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.
^{FF} Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.
^{GG} RAI therapy is an option in some patients with bone metastases and RAI-sensitive disease.
^{HH} Denosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk of hypocalcemia. Discontinuing denosumab can cause rebound atypical vertebral fractures.

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.

TREATMENT OF METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY^{9D}

- CNS metastases**
- For solitary CNS lesions, either neurosurgical resection or stereotactic radiosurgery^{II} is preferred or
 - For multiple CNS lesions, consider radiotherapy, including whole brain radiotherapy or stereotactic radiosurgery,^{II} and/or resection in select cases and/or
 - Consider systemic therapy for progressive and/or symptomatic disease
 - ▶ Preferred Regimens
 - ◊ Lenvatinib (category 1) ^{DD,II,JJ}
 - ▶ Other Recommended Regimens
 - ◊ Sorafenib (category 1) ^{DD,II,JJ}
 - ▶ Useful in Certain Circumstances
 - ◊ Cabozantinib (category 1) if progression after lenvatinib and/or sorafenib
 - ◊ Larotrectinib or entrectinib for patients with *NTRK* gene fusion-positive advanced solid tumors
 - ◊ Selipercatinib or pralsetinib for patients with *RET*-fusion positive tumors
 - ◊ Pembrolizumab for patients with TMB-H (≥10 mut/Mb) tumors and/or
 - ◊ Other therapies are available and can be considered for progressive and/or symptomatic disease if clinical trials or other systemic therapies are not available or appropriate^{DD,EE,FF,HH}
 - Best supportive care, see the [NCCN Guidelines for Palliative Care](#)

^{II} [Principles of Radiation and RAI Therapy \(THYR-6\)](#)
^{JJ} Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. [Principles of Kinase Inhibitor Therapy \(THYR-5\)](#)
^{KK} Commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as sunitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF positive], or dabrafenib [BRAF positive] [all are category 2A]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.
^{LL} Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.
^{MM} RAI therapy is an option in some patients with bone metastases and RAI-sensitive disease.
^{NN} Denosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk of hypocalcemia. Discontinuing denosumab can cause rebound atypical vertebral fractures.
^{OO} After consultation with neurosurgery and radiation oncology, data on the efficacy of lenvatinib or sorafenib for patients with brain metastases have not been established.
^{PP} Tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy should be used with caution in otherwise untreated CNS metastases due to bleeding 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.

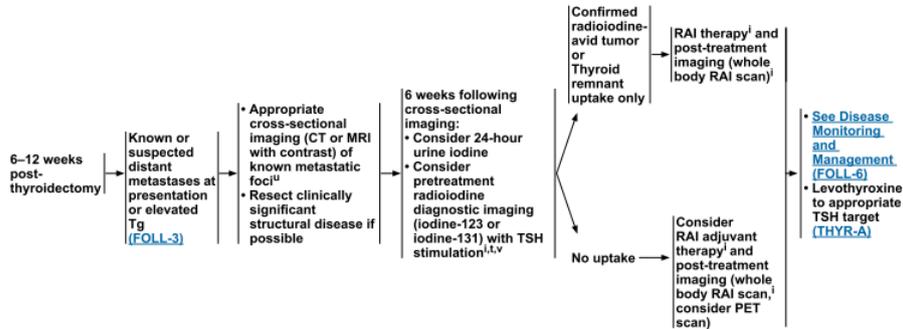
Follicular Carcinoma



NCCN Guidelines Version 2.2022 Thyroid Carcinoma – Follicular Carcinoma

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

KNOWN OR SUSPECTED DISTANT METASTATIC DISEASE



¹ Principles of Radiation and RAI Therapy (THYR-C).

¹ While pre-ablation diagnostic scans in this setting are commonly done at NCCN Member Institutions the panel recommends selective use of pre-ablation diagnostic scans based on pathology, postoperative Tg, intraoperative findings, and available imaging studies. Furthermore, dosimetry studies are considered in patients at high risk of having RAI-avid distant metastasis. Empiric RAI doses may exceed maximum tolerable activity levels in patients with decreased GFR. Patients on dialysis require special handling.

¹⁴ To evaluate macroscopic metastatic foci for potential alternative therapies (such as surgical resection and/or external beam radiation) to prevent invasion/compression of vital structures or pathologic fracture either as a result of disease progression or TSH stimulation.

¹⁵ Thyrotropin alfa may be used for elderly patients for whom prolonged hypothyroidism may be risky.

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

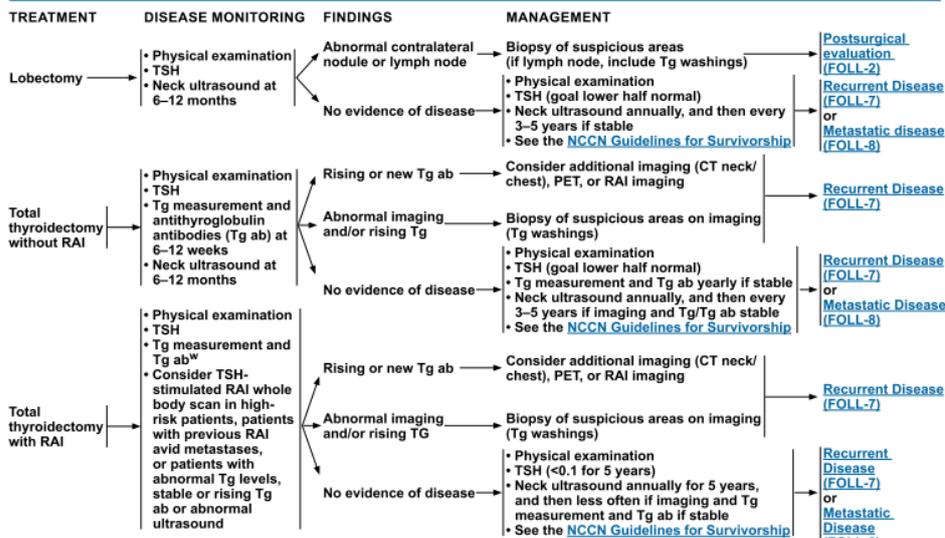
Version 2.2022, 05/05/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

FOLL-5



NCCN Guidelines Version 2.2022 Thyroid Carcinoma – Follicular Carcinoma

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



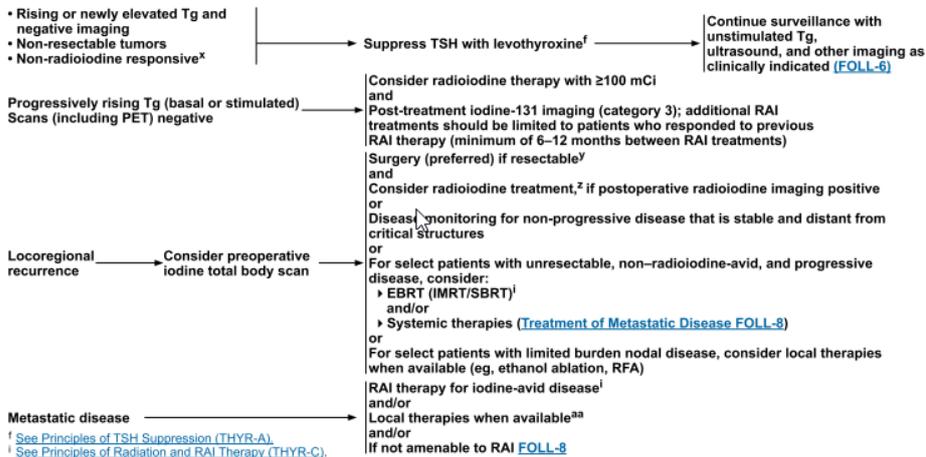
^W In selected patients who may be at higher risk for residual/recurrent disease (eg, N1 patients), obtain a stimulated Tg and consider concomitant diagnostic RAI imaging.

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

Version 2.2022, 05/05/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

FOLL-6

RECURRENT DISEASE



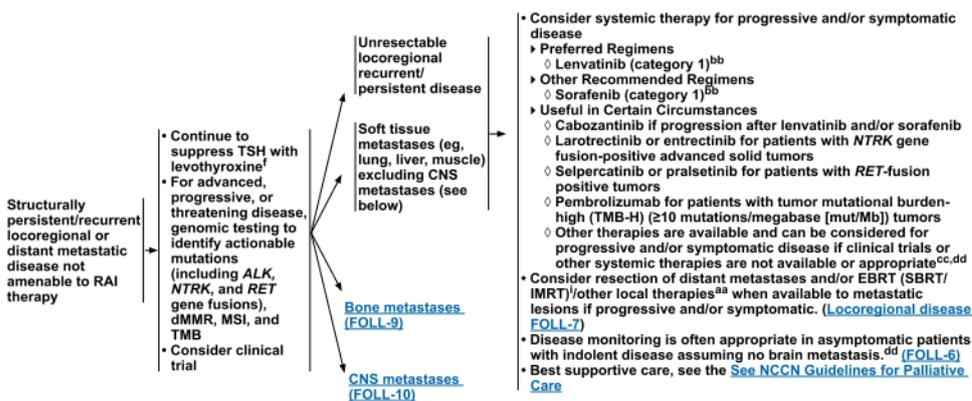
^f See Principles of TSH Suppression (THYR-A).
^g See Principles of Radiation and RAI Therapy (THYR-C).
^x Generally, a tumor is considered iodine-responsive if follow-up iodine-123 or low-dose iodine-131 (1–3 mCi) whole body diagnostic imaging done 6–12 mo after iodine-131 treatment is negative or shows decreasing uptake compared to pre-treatment scans. It is recommended to use the same preparation and imaging method used for the pre-treatment scan and therapy. Favorable response to iodine-131 treatment is additionally assessed through change in volume of known iodine-concentrated lesions by CT/MRI, and by decreasing unstimulated or stimulated Tg levels.
^y Preoperative vocal cord assessment, if central neck recurrence.
^z The administered activity of RAI therapy should be adjusted for pediatric patients. See Principles of Radiation and RAI Therapy (THYR-C).
^{aa} 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.

Version 2.2022, 05/05/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

FOLL-7

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



^f See Principles of TSH Suppression (THYR-A).
^g See Principles of Radiation and RAI Therapy (THYR-C).
^{aa} Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.
^{bb} Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. See Principles of Kinase Inhibitor Therapy (THYR-B).

^{cc} Commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF positive], or dabrafenib [BRAF positive] [all are category 2A]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.
^{dd} Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.

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

Version 2.2022, 05/05/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

FOLL-8

TREATMENT OF METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY^{ee}

- Bone metastases** →
- Consider surgical palliation and/or EBRT/SBRT/other local therapies^{aa} when available if symptomatic, or asymptomatic in weight-bearing sites. Embolization prior to surgical resection of bone metastases should be considered to reduce the risk of hemorrhage
 - Consider embolization or other interventional procedures as alternatives to surgical resection/EBRT/IMRT in select casesⁱ
 - Consider intravenous bisphosphonate or denosumab^{ff}
 - Disease monitoring may be appropriate in asymptomatic patients with indolent disease^{bb} ([FOLL-6](#))
 - Consider systemic therapy for progressive and/or symptomatic disease
 - ▶ Preferred Regimens
 - ◊ Lenvatinib (category 1)^{bb}
 - ◊ Other Recommended Regimens
 - ◊ Sorafenib (category 1)^{bb}
 - ▶ Useful in Certain Circumstances
 - ◊ Cabozantinib if progression after lenvatinib and/or sorafenib
 - ◊ Larotrectinib or entrectinib for patients with *NTRK* gene fusion-positive advanced solid tumors
 - ◊ Selpercatinib or pralsetinib for patients with *RET*-fusion positive tumors
 - ◊ Pembrolizumab for patients with TMB-H (≥10 mut/Mb) tumors
 - ◊ Other therapies are available and can be considered for progressive and/or symptomatic disease if clinical trials or other systemic therapies are not available or appropriate^{bb,cc,dd}
 - Best supportive care, see the [NCCN Guidelines for Palliative Care](#)

ⁱ See [Principles of Radiation and RAI Therapy \(THYR-C\)](#).

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

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

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

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

^{ee} RAI therapy is an option in some patients with bone metastases and RAI-sensitive disease.

^{ff} Denosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk of hypocalcemia. Discontinuing denosumab can cause rebound atypical vertebral fractures.

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

Version 2.2022, 05/05/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

FOLL-9

TREATMENT OF METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY^{ee}

- CNS metastases** →
- For solitary CNS lesions, either neurosurgical resection or stereotactic radiosurgery is preferred or
 - For multiple CNS lesions, consider radiotherapy,ⁱ including whole brain radiotherapy or stereotactic radiosurgery,^j and/or resection in select cases
 - Consider systemic therapy for progressive and/or symptomatic disease
 - ▶ Preferred Regimens
 - ◊ Lenvatinib (category 1)^{bb,gg,hh}
 - ◊ Other Recommended Regimens
 - ◊ Sorafenib (category 1)^{bb,gg,hh}
 - ▶ Useful in Certain Circumstances
 - ◊ Cabozantinib if progression after lenvatinib and/or sorafenib
 - ◊ Larotrectinib or entrectinib for patients with *NTRK* gene fusion-positive advanced solid tumors
 - ◊ Selpercatinib or pralsetinib for patients with *RET*-fusion positive tumors
 - ◊ Pembrolizumab for patients with TMB-H (≥10 mut/Mb) tumors and/or
 - ◊ Other therapies are available and can be considered for progressive and/or symptomatic disease if clinical trials or other systemic therapies are not available or appropriate^{bb,cc,dd,ff}
 - Best supportive care, see the [NCCN Guidelines for Palliative Care](#)

ⁱ [Principles of Radiation and RAI Therapy \(THYR-C\)](#).

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

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

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

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

^{ee} RAI therapy is an option in some patients with bone metastases and RAI-sensitive disease.

^{ff} Denosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk of hypocalcemia. Discontinuing denosumab can cause rebound atypical vertebral fractures.

^{gg} After consultation with neurosurgery and radiation oncology; data on the efficacy of lenvatinib or sorafenib for patients with brain metastases have not been established.

^{hh} TKI therapy should be used with caution in otherwise untreated CNS metastases due to bleeding 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.

Version 2.2022, 05/05/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

FOLL-10

Medullary Carcinoma



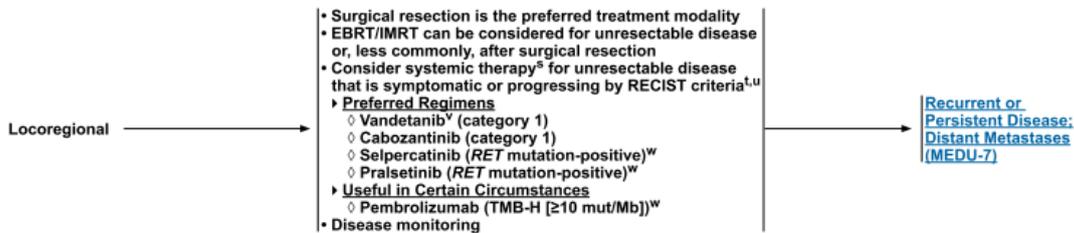
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2022 Thyroid Carcinoma – Medullary Carcinoma

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

RECURRENT OR PERSISTENT LOCOREGIONAL DISEASE

TREATMENT



- [§] Increasing tumor markers, in the absence of structural disease progression, are not an indication for treatment with systemic therapy.
[†] Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. [Principles of Kinase Inhibitor Therapy in Advanced Thyroid Carcinoma \(THYR-B\)](#).
[‡] Treatment with systemic therapy is not recommended for increasing calcitonin/CEA alone.
[‡] 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.
[‡] Genomic testing including TMB or *RET* somatic genotyping in patients who are germline wild-type or germline unknown.

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

Version 2.2022, 05/05/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MEDU-6

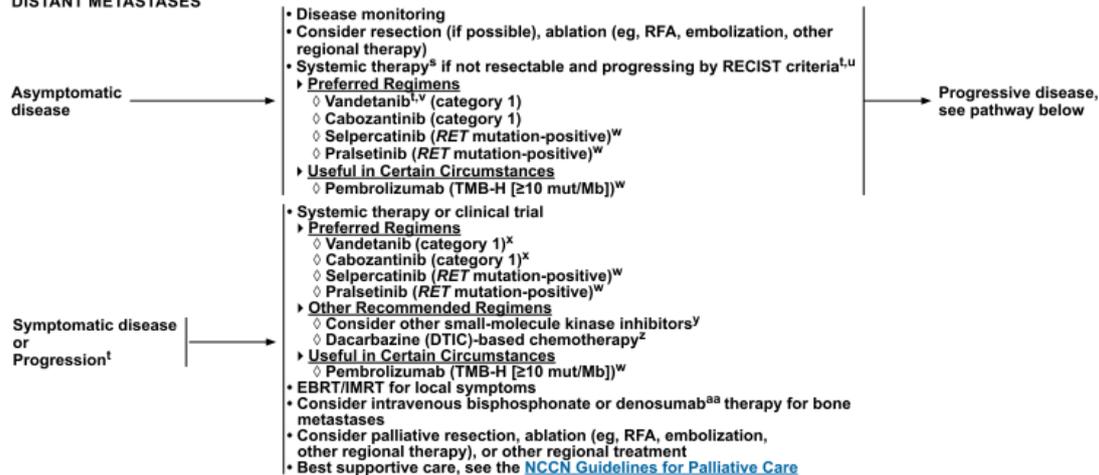


National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2022 Thyroid Carcinoma – Medullary Carcinoma

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

RECURRENT OR PERSISTENT DISEASE DISTANT METASTASES



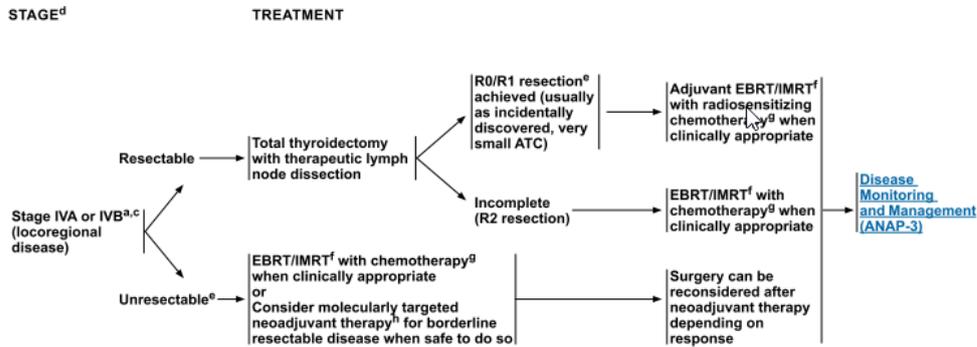
- [§] Increasing tumor markers, in the absence of structural disease progression, are not an indication for treatment with systemic therapy.
[†] Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. [Principles of Kinase Inhibitor Therapy in Advanced Thyroid Carcinoma \(THYR-B\)](#).
[‡] Treatment with systemic therapy is not recommended for increasing calcitonin/CEA alone.
[‡] 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.
[‡] Genomic testing including TMB or *RET* somatic genotyping in patients who are germline wild-type or germline unknown.
^x Clinical benefit can be seen in both sporadic and familial MTC.
^y While not FDA-approved for treatment of medullary thyroid cancer, other commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as sorafenib, sunitinib, lenvatinib, or pazopanib) can be considered if clinical trials or preferred systemic therapy options are not available or appropriate, or if the patient progresses on preferred systemic therapy options.
^z Doxorubicin/streptozocin alternating with fluorouracil/dacarbazine or fluorouracil/dacarbazine alternating with fluorouracil/streptozocin.
^{aa} 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.

Version 2.2022, 05/05/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MEDU-7

Anaplastic Carcinoma

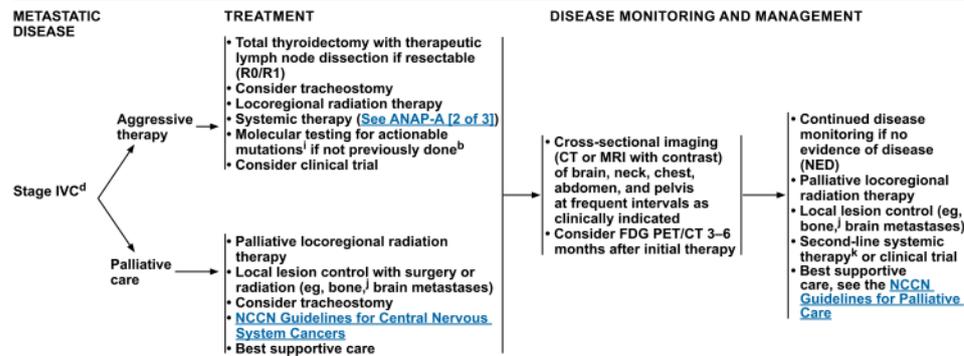


^a Consider core or open biopsy if FNA is "suspicious" for ATC or is not definitive. Morphologic diagnosis combined with immunohistochemistry is necessary to exclude other entities such as poorly differentiated thyroid cancer, medullary thyroid cancer, squamous cell carcinoma, and lymphoma.
^c Preoperative evaluations need to be completed as quickly as possible and involve integrated decision-making in a multidisciplinary team and with the patient. Consider referral to multidisciplinary high-volume center with expertise in treating ATC.
^d Staging (ST-1).
^e Resectability for locoregional disease depends on extent of involved structures, potential morbidity, and mortality associated with resection. In most cases, there is no indication for a debulking surgery. [Staging \(ST-1\)](#) for definitions of R0/R1/R2.
^f [Principles of Radiation and RAI Therapy \(THYR-C\)](#).
^g [Adjuvant/Radiosensitizing Chemotherapy Regimens for Anaplastic Thyroid Carcinoma \(ANAP-A \[1 of 3\]\)](#).
^h Regimens that may be used for neoadjuvant therapy include dabrafenib/trametinib for BRAF V600E mutations; selipratinib or pralsetinib for RET-fusion positive tumors; and larotrectinib or entrectinib for patients with NTRK gene fusion-positive tumors.

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

Version 2.2022, 05/05/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

ANAP-2



^b Molecular testing should include BRAF, NTRK, ALK, RET, MSI, dMMR, and tumor mutational burden.
^d Staging (ST-1).
ⁱ Consider dabrafenib/trametinib if BRAF V600E mutation positive (Subbiah V, et al. J Clin Oncol 2018;36:7-13); larotrectinib or entrectinib if NTRK gene fusion positive (Drilon A, et al. N Engl J Med 2018;378:731-739; Doebele RC, et al. Lancet Oncol 2020;21:271-282); selipratinib or pralsetinib if RET fusion positive (Wirth L, et al. Presented at the Annual Meeting of the European Society for Medical Oncology in Barcelona, Spain; September 27-October 1, 2019. Oral presentation.); or pembrolizumab for TMB-H (Marabelle A, et al. Presented at the Annual Meeting of ESMO in Barcelona, Spain; September 30, 2019).
^j 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.
^k [Systemic Therapy Regimens for Metastatic Disease \(ANAP-A \[2 of 3\]\)](#).

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

Version 2.2022, 05/05/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

ANAP-3

SYSTEMIC THERAPY

Adjuvant/Radiosensitizing Chemotherapy Regimens ¹		
Other Recommended Regimens		
Paclitaxel/carboplatin	Paclitaxel 50 mg/m ² , carboplatin AUC 2 IV	Weekly
Docetaxel/doxorubicin	Docetaxel 20 mg/m ² IV, doxorubicin 20 mg/m ² IV	Weekly
Paclitaxel	30–60 mg/m ² IV	Weekly
Docetaxel	20 mg/m ² IV	Weekly

[Systemic Therapies for Metastatic Disease ANAP-A \(2 of 3\)](#)

¹Bible KC, Kebebew E, Brierley J, et al. 2021 American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2021;31:337-386.

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.

ANAP-A
1 OF 3

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)	100 mg PO	Twice daily
Entrectinib ⁴ (<i>NTRK</i> gene fusion positive)	600 mg PO	Once daily
Pralsetinib ⁵ (<i>RET</i> fusion positive)	400 mg PO	Once daily
Selpercatinib ⁶ (<i>RET</i> fusion positive)	120 mg PO (<50 kg) or 160 mg PO (≥50 kg)	Twice daily
Other Recommended Regimens		
Paclitaxel ⁸	60–90 mg/m ² IV or 135–200 mg/m ²	Weekly Every 3–4 weeks
Doxorubicin ⁸	20 mg/m ² IV or 60–75 mg/m ² IV	Weekly Every 3 weeks
Paclitaxel/carboplatin ¹ (category 2B)	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 (category 2B)	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
Useful in Certain Circumstances		
Doxorubicin/cisplatin ⁸	Doxorubicin 60 mg/m ² IV, cisplatin 40 mg/m ² IV	Every 3 weeks
Pembrolizumab ⁷ (TMB-H [≥10 mut/Mb])	200 mg IV or 400 mg IV	Every 3 weeks Every 6 weeks

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.

[References](#)

ANAP-A
2 OF 3

Version 2.2022, 05/05/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.



SYSTEMIC THERAPY REFERENCES

- ¹ Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22:1104-1139.
- ² Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:7-13.
- ³ Drlon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739.
- ⁴ Doebele RC, Drlon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282.
- ⁵ Subbiah V, Hu MI, Gainor JF, et al. Clinical activity of the RET inhibitor pralsetinib (BLU-667) in patients with RET fusion+ solid tumors. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; May 29-31, 2020.
- ⁶ Wirth L, Sherman E, Drlon A, et al. Registrational results of LIBRETTO-001: a phase 1/2 trial of selpercatinib (LOXO-292) in patients with RET-altered thyroid cancers. Presented at the Annual Meeting of the European Society for Medical Oncology; September 27-October 1, 2019; Barcelona, Spain. Oral presentation.
- ⁷ Marabelle A, Fakih MG, Lopez J, et al. Association of tumor mutational burden with outcomes in patients with select advanced solid tumors treated with pembrolizumab in KEYNOTE-158. Presented at the Annual Meeting of the European Society for Medical Oncology; September 30, 2019; Barcelona, Spain.
- ⁸ Bible KC, Kebebew E, Brierley J, et al. 2021 American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2021;31:337-386.

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

Version 2.2022, 05/05/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

ANAP-A
3 OF 3

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, Monat 2022)
am 11.05.2022

#	Suchfrage
1	[mh "thyroid neoplasms"]
2	[mh "adenocarcinoma, papillary"]
3	[mh "adenocarcinoma, follicular"]
4	[mh "thyroid carcinoma, anaplastic"]
5	[mh "multiple endocrine neoplasia type 2a"]
6	[mh "multiple endocrine neoplasia type 2b"]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	((struma maligna) OR (papillary AND adenocarcinoma*) OR (follicular AND adenocarcinoma*) OR ("multiple endocrine neoplasia") AND (2 OR 2a OR 2b OR II OR IIa OR IIb)):ti,ab,kw
9	((thyroid) AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*)):ti,ab,kw
10	#8 OR #9
11	#7 OR #10
12	#11 with Cochrane Library publication date from May 2017 to May 2022

Systematic Reviews in PubMed am 11.05.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	thyroid neoplasms[mh]
2	adenocarcinoma, papillary[mh]
3	adenocarcinoma, follicular[mh]
4	"thyroid carcinoma, anaplastic"[mh]
5	"multiple endocrine neoplasia type 2a"[mh]
6	"multiple endocrine neoplasia type 2b"[mh]
7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND therapy[sh]
8	"thyroid cancer, hurthle cell"[nm] OR "familial medullary thyroid carcinoma"[nm] OR "thyroid cancer, medullary"[nm] OR "thyroid carcinoma, nonmedullary 1"[nm] OR "nonmedullary thyroid carcinoma, with or without cell oxyphilia"[nm] OR "thyroid cancer, follicular"[nm] OR "thyroid carcinoma, papillary, with papillary renal neoplasia"[nm]
9	"struma maligna"[tiab] OR (papillary[tiab] AND adenocarcinoma*[tiab]) OR (follicular[tiab] AND adenocarcinoma*[tiab]) OR ("multiple endocrine neoplasia"[tiab] AND (2[tiab] OR 2a[tiab] OR 2b[tiab] OR II[tiab] OR IIa[tiab] OR IIb[tiab]))
10	thyroid[tiab]
11	(((((tumour[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
12	#10 AND #11

#	Suchfrage
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 ("2017/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
18	(#17) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 11.05.2022

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	thyroid neoplasms[majr]
2	adenocarcinoma, papillary[majr]
3	adenocarcinoma, follicular[majr]

#	Suchfrage
4	"thyroid carcinoma, anaplastic"[majr]
5	"multiple endocrine neoplasia type 2a"[majr]
6	"multiple endocrine neoplasia type 2b"[majr]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	"thyroid cancer, hurthle cell"[nm] OR "familial medullary thyroid carcinoma"[nm] OR "thyroid cancer, medullary"[nm] OR "thyroid carcinoma, nonmedullary 1"[nm] OR "nonmedullary thyroid carcinoma, with or without cell oxyphilia"[nm] OR "thyroid cancer, follicular"[nm] OR "thyroid carcinoma, papillary, with papillary renal neoplasia"[nm]
9	"struma maligna"[tiab] OR (papillary[tiab] AND adenocarcinoma*[tiab]) OR (follicular[tiab] AND adenocarcinoma*[tiab]) OR ("multiple endocrine neoplasia"[tiab] AND (2[tiab] OR 2a[tiab] OR 2b[tiab] OR II[tiab] OR IIa[tiab] OR Iib[tiab]))
10	thyroid[ti]
11	(((((tumors[ti] OR tumour*[ti]) OR carcinoma*[ti]) OR adenocarcinoma*[ti]) OR neoplas*[ti]) OR sarcoma*[ti]) OR cancer*[ti]) OR lesion*[ti]) OR malignan*[ti]
12	#10 AND #11
13	#7 OR #8 OR #9 OR #12
14	(#13) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
15	((#14) AND ("2017/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
16	(#15) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am TT.MM.20JJ

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

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. **James DL, Ryan É J, Davey MG, Quinn AJ, Heath DP, Garry SJ, et al.** Radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;147(6):544-552.
3. **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.
4. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Thyroid carcinoma: version 2.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. [Zugriff: 11.05.2022]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
5. **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.

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

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-107

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom, die nicht bereits mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist ein seltener, von den C-Zellen der Schilddrüsen ausgehender Tumor. MTC machen etwa 5% aller neu diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome aus. Eine zentrale Rolle in der Pathogenese des MTC spielt das *RET* Protoonkogen. *RET* Mutationen sind bei etwa 95% der Patient*innen mit genetischer Prädisposition nachweisbar. Beim sporadischem MTC sind *RET* Mutationen in mehr als der Hälfte der Patient*innen nachweisbar, bei 85% als Mutation *M918T*.

Standard in der Erstlinie ist die Therapie mit einem der beiden zugelassenen Multikinase-Inhibitoren Cabozantinib oder Vandetanib. Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom gilt diese Empfehlung:

1. Nach systemischer Therapie mit einem der zugelassenen TKI:
 - nach Therapie mit Cabozantinib Selpercatinib oder Vandetanib
 - nach Therapie mit Vandetanib Selpercatinib oder Cabozantinib.

Fragestellung

Die Fragestellung wirkt unvollständig. Es fehlt ein Hinweis auf den Krankheits- und Therapiestatus: unvorbehandelt, rezidiert/refraktär? Diese Faktoren sind relevant für eine gezielte, gutachterliche Expertise.

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom, die nicht bereits mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden

Stand des Wissens

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist ein seltener, von den C-Zellen der Schilddrüsen ausgehender Tumor. MTC machen etwa 5% aller neu diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome aus. Die Zahl an Schilddrüsenkarzinom Neuerkrankten in Deutschland wird für das Jahr 2022 auf 5.000 Frauen und 2.200 Männer geschätzt [1]. Bei 20-25% der MTC Patient*innen besteht eine genetische Prädisposition.

Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im lokal begrenzten Stadium besteht eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation. Der individuelle Krankheitsverlauf von MTC-Patient*innen mit fortgeschrittener Erkrankung ist sehr variabel. Eine zytotoxische Chemotherapie ist lediglich bei aggressiven Verläufen im fortgeschrittenen Stadium eine Therapieoption (off label) auf Basis kleiner Fallserien. Die Remissionsraten liegen unter 20% [2-5].

Eine zentrale Rolle in der Pathogenese des MTC spielt das *RET* Protoonkogen. *RET* Mutationen sind bei etwa 95% der Patient*innen mit genetischer Prädisposition nachweisbar. Beim sporadischem MTC sind *RET* Mutationen in mehr als der Hälfte der Patient*innen nachweisbar, bei 85% als Mutation *M918T*. Neben *RET*- spielen auch *RAS*-Mutationen eine wichtige Rolle in der Pathogenese des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Beim fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom liegen *RET*-Mutationen in bis zu 90% der Fälle vor [6]. Die Aktivierung weiterer Tyrosinkinase ist relevant für Progression und Metastasierung [7].

Bei etwa 10% der Patient*innen besteht bereits bei Erstdiagnose eine metastasierte Erkrankung. Bei weiteren 20-40% treten Metastasen im weiteren Krankheitsverlauf auf. Ein sensitiver und spezifischer Parameter in der Nachsorge ist die Bestimmung von Calcitonin im Serum.

Die Therapiesituation beim fortgeschrittenen und metastasierten MTC hat sich in den letzten 10 Jahren durch die Zulassung der beiden Multikinase-Inhibitoren Cabozantinib und Vandetanib deutlich verbessert [8-10]. Ihr Einsatz erfolgt unabhängig vom Vorliegen einer *RET*-Mutation. Für Cabozantinib wurde ein objektives Ansprechen unabhängig vom Vorliegen einer *RET*- oder *HRAS*-Mutation gezeigt. Gegenüber Placebo wurde eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens lediglich in der Gruppe der Patient*innen mit einer *RET**M918T* Mutation nachgewiesen [11].

Für Patient*innen, die nur einen der zugelassenen MTKIs erhalten haben, wurde bis 2021 in der klinischen Praxis die sequentielle Therapie mit dem alternativen zugelassenen MTKI durchgeführt. In einer deutschen

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom, die nicht bereits mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden

Registerstudie [12] erhielten 63% der Patient*innen zwei, 21% der Patient*innen mehr als zwei MTKI-Therapien (einschließlich off label use).

Die Behandlungssituation nach Vorbehandlung hat sich durch die Zulassung von Selpercatinib im Februar 2021 geändert. Selpercatinib ist zugelassen bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahre) mit fortgeschrittenem MTC, Nachweis einer *RET*-Mutation im Tumorgewebe oder in der Keimbahn, und Vorbehandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib. In der einarmigen Zulassungsstudie führte Selpercatinib bei etwa zwei Drittel der Patient*innen zu einer objektiven Remission. Die mediane progressionsfreie Überlebensrate nach 24 Monaten lag bei etwa 70%, die Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten bei etwa 80%. Die Rate schwerer Nebenwirkungen war niedriger als bei Therapie mit Cabozantinib oder Vandetanib. Selpercatinib hat auch eine hohe Wirksamkeit bei ZNS Metastasen [13].

Wie bei anderer Gelegenheit ausgeführt, ist für die Bewertung von Selpercatinib als Zweitlinientherapie beim *RET*-mutierten MTC der Vergleich mit einem der beiden zugelassenen TKI erforderlich.

Andere Multikinase-Inhibitoren wie Lenvatinib, Pazopanib, Sorafenib oder Sunitinib erzielen ebenfalls Remissionen, wurden aber nicht in größeren Studien getestet und sind in dieser Indikation nicht zugelassen [14].

Selpercatinib wird auch bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt. Ergebnisse werden im GPOH-MET Registers dokumentiert. Aktuell wird Selpercatinib bei fortgeschrittenem MTC auch ohne vorherige Therapie mit anderen TKI eingesetzt. Die erkrankten Kinder/Jugendlichen werden über das Kindertumorregister Heidelberg in die LOXO-RET-18036-Studie (LIBRETTO-121) eingeschlossen. Darüber hinaus wird findet Selpercatinib auch im Rahmen der LIBRETTO-531-Studie in der ersten Linie eine Anwendung. Hier erfolgt eine Randomisierung in einen Therapiearm, der Selpercatinib erhält und in einen Therapiearm, der entweder Cabozantinib oder Vandetanib erhält (Entscheidung der behandelnden Ärzt*innen).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „fortgeschrittenem *RET*-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom, das nicht bereits mit einem *RET*-Inhibitor behandelt wurde“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, siehe oben: Anmerkungen zur Fragestellung.

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom, die nicht bereits mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden

Literatur / Referenzen

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015/2016, Häufigkeiten und Trends: Schilddrüse, 13. Ausgabe; 118 – 121, 2021.
2. Roman S, Lin R, Sosa JA: Prognosis of medullary thyroid cancer. *Cancer* 107:34-42, 2006. DOI: [10.1002/cncr.22244](https://doi.org/10.1002/cncr.22244)
3. Hadoux J, Schlumberger M. Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31(3): 335–347, 2017. DOI:
4. Wu LT, Averbuch SD, Ball DW et al.: Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Cancer* 73:432-436, 1994. DOI: [10.1002/1097-0142\(19940115\)73:2<432::aid-cncr2820730231>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940115)73:2<432::aid-cncr2820730231>3.0.co;2-k)
5. Deutschbein T, Matuszczyk A, Moeller LC et al.: Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: a single-center experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 119:540-543, 2011. DOI: [10.1055/s-0031-1279704](https://doi.org/10.1055/s-0031-1279704)
6. Romei C, Ciampi R, Casella F et al.: RET mutation heterogeneity in primary advanced medullary thyroid cancers and their metastases. *Oncotarget* 9:9875-9884, 2018. DOI: [10.18632/oncotarget.23986](https://doi.org/10.18632/oncotarget.23986)
7. Sherman SI, Clary DO, Elisei R et al.: Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer* 122:3856-3864, 2016. DOI: [10.1002/cncr.30252](https://doi.org/10.1002/cncr.30252)
8. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP et al.: Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 29:3639-3646, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.48.4659](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.4659)
9. Wells Jr SA, Robinson BG, Gagel RF et al.: Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 30:134-141, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.35.5040](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5040)
10. Kreissl M, Bastholt L, Elisei R et al.: Efficacy and Safety of Vandetanib in Progressive and Symptomatic Medullary Thyroid Cancer: Post Hoc Analysis From the ZETA Trial. *J Clin Oncol* 38:2773-2781, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.02790](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02790)

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom, die nicht bereits mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden

11. Schlumberger M, Elisei R, Müller S et al.: Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 28:2813-2819, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdx479](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx479)
12. Koehler VF, Adam P, Frank-Raue K et al.: Real-World Efficacy and Safety of Cabozantinib and Vandetanib in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid* 31:459-469, 2021. DOI: [10.1089/thy.2020.0206](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0206)
13. 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)
14. Efstathiadou ZA, Tsentidis C, Bargiota A et al.: Benefits and Limitations of TKIs in Patients with Medullary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J* 10:125-129, 2021. DOI: [10.1159/000509457](https://doi.org/10.1159/000509457)