

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib (Retsevmo®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.3 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	18
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	35
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	41
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	51

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-5: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 in den Subpopulationen A - C.....	19
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse aus (nicht-adjustierten) indirekten Vergleichen in der Subpopulation A1 (Zweitlinie).....	24
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse aus (nicht-adjustierten) indirekten Vergleichen in der Subpopulation A2 (Drittlinie)	25
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse aus (nicht-adjustierten) indirekten Vergleichen in der Subpopulation B.....	25
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	41
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	42

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
€	Euro
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AK	Antikörper
Alpha-ID	Identifikationsnummer für Diagnosen
ALT	Alaninaminotransferase
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B. V.	Besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid (niederländische Kapitalgesellschaft mit beschränkter Haftung)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BSC	Best Supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrome P450 (und Isoformen)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
EudraCT	European Clinical Trials Registry Number
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
m ²	Quadratmeter
MATE1	Multidrug And Toxin Extrusion Protein 1

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MKI	Multikinase-Inhibitor
MTC	Medullary Thyroid Cancer (Medulläres Schilddrüsenkarzinom)
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Gesamtzahl der Patienten in der Analyse
N'	Anzahl der Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert
NE	Nicht schätzbar (not evaluable)
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
NTC	Clinical Trial Registry Number (ClinicalTrials.gov)
PD-1/PD-L1	Programmed cell death protein 1 receptor/Programmed death-ligand 1
P-gp	P-Glykoprotein
pH	Pondus Hydrogenii
PT	Preferred Term (nach MedDRA)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire C30
QTcF	QT-Intervall corrected according to Fridericia's formula
RET	Rearranged During Transfection
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TC	Thyroid Cancer (Schilddrüsenkarzinom)
TNM	TNM Klassifikation (Tumor Node Metastasis)
TPS	Tumor Proportion Score
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control (Union Internationale Contre le Cancer)
vs.	Versus
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Lilly Deutschland GmbH
Anschrift:	Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eli Lilly Nederland B.V.
Anschrift:	Papendorpseweg 83 3528 BJ Utrecht Niederlande

1.2 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem <i>RET</i> -Fusions-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen	11. Februar 2021	A
Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem <i>RET</i> -mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen	11. Februar 2021	B
Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem <i>RET</i> -Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen	11. Februar 2021	C
MTC: Medullary Thyroid Cancer; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; RET: Rearranged During Transfection. a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.

1.3 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-5 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-5: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Selpercatinib
Handelsname:	Retsevmo®
ATC-Code:	L01EX22
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	46040
Pharmazentralnummer (PZN)	<ul style="list-style-type: none"> • 16929910 • 16929933
ICD-10-GM-Code	<ul style="list-style-type: none"> • C34.- Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet • C73 Bösartige Neubildung der Schilddrüse
Alpha-ID	<p>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p> <p>I102593 Bösartige Neubildung einer Bronchiole</p> <p>I102594 Bronchiogene bösartige Neubildung</p> <p>I102595 Bösartige Neubildung eines Bronchus</p> <p>I104492 Tracheobronchiale bösartige Neubildung</p> <p>I104855 Subpleurale bösartige Neubildung</p> <p>I104907 Pulmonale bösartige Neubildung</p> <p>I105741 Bösartige Neubildung der Lingula pulmonis</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>sinistri</p> <p>I105742 Bösartige Neubildung des Lobus superior pulmonis</p> <p>I105743 Bösartige Neubildung des Lobus venae azygos</p> <p>I105744 Bösartige Neubildung des Lobus lingualis pulmonis</p> <p>I105745 Bösartige Neubildung des Lobus medius pulmonis</p> <p>I105746 Bösartige Neubildung des Lobus inferior pulmonis</p> <p>I105747 Bösartige Neubildung der Lunge</p> <p>I106680 Bösartige Neubildung des Hilus pulmonis</p> <p>I109558 Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom</p> <p>I110813 Plattenepithelkarzinom der Bronchien</p> <p>I111139 Bronchuskarzinom</p> <p>I111154 Karzinom des Lungenoberlappens</p> <p>I111155 Karzinom des Oberlappenbronchus</p> <p>I116362 Bronchialkarzinom des Hauptbronchus</p> <p>I116363 Bronchialkarzinom des Mittellappens</p> <p>I116392 Mehrere Teilbereiche überlappendes Bronchialkarzinom</p> <p>I116421 Narbenkarzinom der Lunge</p> <p>I116422 Teerkrebs der Lunge</p> <p>I116690 NSCLC [Non small cell lung cancer]</p> <p>I116693 Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom</p> <p>I16099 Alveolarzellkarzinom</p> <p>I17811 Plattenepithelkarzinom der Lunge</p> <p>I17812 Adenokarzinom der Lunge</p> <p>I17813 Lungenkrebs</p> <p>I22628 Bronchialkarzinom</p> <p>I22630 Bronchuskrebs</p> <p>I24288 Lungenkarzinom</p> <p>I24593 Bösartige Neubildung des Hauptbronchus</p> <p>I24594 Krebs des Hauptbronchus</p> <p>I24595 Karzinom des Hauptbronchus</p> <p>I25479 Bronchialkarzinom des Unterlappens</p> <p>I25480 Bronchialkarzinom des Oberlappens</p> <p>I30009 Lungenkarzinom des Oberlappens</p> <p>I30010 Pancoast-Tumor</p> <p>I30011 Bösartige Neubildung des Lungenoberlappens</p>
--	--

	<p>I30012 Lungenkrebs des Oberlappens I30013 Bösartige Neubildung des Lungenmittellappens I30014 Lungenkrebs des Mittellappens I30015 Lungenkarzinom des Mittellappens I30019 Bösartige Neubildung des Lungenunterlappens I30020 Lungenkrebs des Unterlappens I30021 Lungenkarzinom des Unterlappens I30022 Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend I30023 Bronchiolo-alveoläres Adenokarzinom I30024 Malignom der Bronchien und der Lunge I30025 Bronchoalveoläres Adenokarzinom I67012 Bronchioläres Adenokarzinom I67014 Alveoläres Adenokarzinom I74251 Alveoläres Karzinom I74254 Bronchioläres Karzinom I74342 Bronchiolo-alveoläres Karzinom I81923 Pancoast-Syndrom I84703 Bösartige Neubildung der Carina tracheae I84952 Bösartige Neubildung des Lungenhilus</p> <p>Medulläres Schilddrüsenkarzinom</p> <p>I104536 Bösartige Neubildung der Thyreoidea I112023 SD-Karzinom I20615 Medulläres Schilddrüsenkarzinom I20616 Schilddrüsenkarzinom I20619 Bösartige Neubildung der Schilddrüse I20620 Struma maligna I20621 Schilddrüsenmalignom I20623 Schilddrüsenkrebs I74335 C-Zell-Karzinom I76662 Bösartiger Kropf I81570 Maligne Struma</p> <p>(Nicht-medulläres) Schilddrüsenkarzinom</p> <p>I104536 Bösartige Neubildung der Thyreoidea I112023 SD-Karzinom I127457 Familiäres papilläres Schilddrüsenkarzinom I127458 Familiäres follikuläres Schilddrüsenkarzinom I130485 Familiäres nicht-medulläres Schilddrüsenkarzinom</p>
--	--

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>I20616 Schilddrüsenkarzinom I20617 Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom I20619 Bösartige Neubildung der Schilddrüse I20620 Struma maligna I20621 Schilddrüsenmalignom I20622 Papilläres Schilddrüsenkarzinom I20623 Schilddrüsenkrebs I66608 Adenokarzinom der Hürthle-Zellen I67027 Follikuläres Adenokarzinom der Schilddrüse I72509 Hürthle-Zell-Karzinom I74256 Follikuläres Karzinom der Schilddrüse I74673 Parafollikuläres Karzinom der Schilddrüse I76662 Bösartiger Kropf I81570 Maligne Struma I90962 Follikuläres Adenokarzinom vom trabekulären Typ I90963 Follikuläres Adenokarzinom vom mäßig differenzierten Typ I90968 Follikuläres Adenokarzinom vom gut differenzierten Typ I90969 Follikuläre Variante des papillären Adenokarzinoms I90976 Gemischt papilläres und follikuläres Adenokarzinom I94177 Bösartiger Hürthle-Zell-Tumor I95356 Follikuläres Karzinom vom gut differenzierten Typ I95366 Follikuläre Variante des papillären Karzinoms I95417 Follikuläres Karzinom vom trabekulären Typ I95418 Gemischt papilläres und follikuläres Karzinom I95433 Follikuläres Karzinom vom mäßig differenzierten Typ</p>
<p>Alpha-ID: Identifikationsnummer für Diagnosen; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PZN: Pharmazentralnummer; SD: Schilddrüse.</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<p>NSCLC mit RET-Fusion Subpopulation A1 (Zweitlinie) (a) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u></p> <p>(b) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit <u>Chemotherapie</u></p>	<p>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)^c oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG Performance Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung) Docetaxel (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren) oder Pemetrexed (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder Nivolumab oder Pembrolizumab (nur für Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1%)) oder Atezolizumab</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
	<p>(c) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem <u>PD-1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie</u></p> <p><i>Subpopulation A2 (Drittlinie^e)</i> Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Zweit- und Mehrlinien-Therapie</p>	<p>oder</p> <p>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)</p> <p>oder</p> <p><i>Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab^d</i></p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie, unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, und Vinorelbin</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie, und Gesundheitszustand, unter Auswahl von Afatinib, Erlotinib, Docetaxel, Vinorelbin, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pembrolizumab, Pemetrexed, Nivolumab und Atezolizumab</p>
B	<p>MTC mit RET-Mutation</p> <p><i>Subpopulation B</i> Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem MTC mit RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib</p>	<p>Best Supportive Care</p> <p>oder</p> <p><i>Cabozantinib^d</i></p> <p>oder</p> <p><i>Vandetanib^d</i></p>
C	<p>TC mit RET-Fusion</p> <p><i>Subpopulation C</i> Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib</p>	<p>Best Supportive Care</p>

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: Medullary Thyroid Cancer; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; TC: Thyroid Cancer; TPS: Tumor Proportion Score; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

c: Siehe Anlage VI zu Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.

d: Die kursiv dargestellten ZVT wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer ergänzt.

e: Und Folgelinien.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Anwendungsgebiet A (NSCLC mit RET-Fusion; Subpopulationen A1 und A2)

Für das Anwendungsgebiet A (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) mit Rearranged During Transfection (RET)-Fusion) folgt der pharmazeutische Unternehmer (pU) der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 2. Juni 2020 sowie mit Schreiben vom 10. Februar 2021.

Im Anwendungsgebiet A wurden vom G-BA in Abhängigkeit von der Zahl der vorherigen Therapielinien zwei Subpopulationen definiert: Die Subpopulation A1 umfasst Patienten in der Zweitlinien-Therapie, die Subpopulation A2 solche in der Drittlinien-Therapie und weiteren Therapielinien. Außerdem wurde die Subpopulation A1 nach den in der Zweitlinien-Therapie eingesetzten Wirkstoffklassen (ohne Berücksichtigung von Treibermutationen) unterteilt in

- die Subpopulation A1a (Patienten nach einer Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper (Programmed cell death protein 1 receptor/Programmed death-ligand 1) als Monotherapie),
- die Subpopulation A1b (Patienten nach einer Erstlinien-Therapie mit Chemotherapie) und in
- die Subpopulation A1c (Patienten nach einer Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie).

Die ZVT sind in Tabelle 1-6 aufgeführt. Die vom G-BA festgelegten ZVT in der Zweitlinien-Therapie wurden vom pU um eine weitere Option, die Kombination aus Docetaxel und Ramucirumab, ergänzt; diese Kombination ist in Deutschland in der Versorgung relevant.

Anwendungsgebiet B (MTC mit RET-Mutation)

Die sich aus Sicht des pU aus den zwei Beratungsgesprächen mit dem G-BA (12. September 2019, 11. März 2020) und dem Schreiben vom 10. Februar 2021 für das Anwendungsgebiet B (medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC) mit RET-Mutation) ergebenden ZVT sind in Tabelle 1-6 aufgeführt. Die vom G-BA festgelegte ZVT Best Supportive Care (BSC) wurde unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz um zwei weitere Optionen, Cabozantinib und Vandetanib, ergänzt: Zur Behandlung von Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC nach vorheriger Therapie mit einem Multikinase-Inhibitor (MKI) legen die aktuelle Literatur, eine Registerstudie sowie eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) für die Folgelinie einen Wechsel auf einen anderen MKI nahe. Die verfügbare Evidenz unterstreicht demnach – speziell vor dem Hintergrund des Fehlens anderer Therapieoptionen - die Eignung von MKI wie Cabozantinib und Vandetanib als ZVT im Anwendungsgebiet B.

Anwendungsgebiet C (TC mit RET-Fusion)

Für das Anwendungsgebiet C (Schilddrüsenkarzinom (TC) mit RET-Fusion) folgt der pU der Festlegung der ZVT durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 11. März 2020 (BSC, siehe Tabelle 1-6). Dabei wird als BSC diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib für alle Anwendungsgebiete erfolgt zum einen auf Basis der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 (LOXO-RET-17001: Phase 1/2 Study of LOXO-292 in Patients With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer; Studienkürzel J2G-OX-JZJA; NCT03157128; EudraCT 2017-000800-59). LIBRETTO-001 ist eine laufende, internationale, multizentrische, nicht-kontrollierte Phase 1/2 Studie bei Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren, welche Alterationen¹ im RET-Gen aufweisen. Zum anderen werden zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib für die Anwendungsgebiete A und B (nicht-adjustierte) indirekte Vergleiche herangezogen.

Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001

Tabelle 1-7 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 in den einzelnen Endpunktkategorien bzw. Endpunkten, die zur Bewertung des Zusatznutzens für die Subpopulationen A1, A2, B und C herangezogen werden. Die Ergebnisse der (nicht-adjustierten) indirekten Vergleiche für die Subpopulationen A1, A2 und B sind in Tabelle 1-8, Tabelle 1-9 und Tabelle 1-10 dargestellt. Alle Angaben beziehen sich auf den Datenschnitt vom 16. Dezember 2019, falls nicht anderweitig spezifiziert.

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens in Japan wurden von der zuständigen Behörde Daten zu einem weiteren Datenschnitt angefordert (30. März 2020). Die Ergebnisse der entsprechenden Analysen standen erst gegen Ende der Erstellung des vorliegenden Dossiers zur Verfügung. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit zum Datenschnitt vom 30. März 2020 sind vergleichbar mit denen zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019; sie sind jeweils im Anhang von Modul 4 dargestellt.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 in den Subpopulationen A - C

Zielgröße Endpunkt	Subpopulation A1 (NSCLC mit RET-Fusion) Selpercatinib	Subpopulation A2 (NSCLC mit RET-Fusion) Selpercatinib	Subpopulation B (MTC mit RET-Mutation) Selpercatinib	Subpopulation C (TC mit RET-Fusion) Selpercatinib
Endpunkte zur Wirksamkeit (Efficacy Analysis Set)				
Mortalität	N=64	N=136	N=124	N=15
Medianes Gesamtüberleben	NE [95%-KI: 16,9; NE]	NE [95%-KI: 22,3; NE]	NE [NE; NE]	25,3 Monate [95%-KI: 14,8; NE]
1-Jahres-Überlebensrate	86,8% [95%-KI: 73,3; 93,7]	85,2% [95%-KI: 77,0; 90,6]	87,5% [95%-KI: 79,6; 92,4]	92,9% [95%-KI: 59,1; 99,0]
2-Jahres-Überlebensrate	71,4% [95%-KI: 43,1; 87,4]	63,8% [95%-KI: 45,7; 77,2]	80,7% [95%-KI: 70,2; 87,9]	70,7% [95%-KI: 32,5; 89,9]
Morbidität	N=64	N=136	N=124	N=15
Progressionsfreies Überleben				
Medianes progressionsfreies Überleben	19,3 Monate [95%-KI: 10,9; NE]	NE [95%-KI: 13,9; NE]	NE [95%-KI: 24,4; NE]	15,5 Monate [95%-KI: 7,8; NE]
1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	64,9% [95%-KI: 47,4; 77,8]	69,8% [95%-KI: 60,3; 77,5]	76,4% [95%-KI: 66,2; 83,9]	60,5% [95%-KI: 29,1; 81,5]
2-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	NE [95%-KI: NE; NE]	51,1% [95%-KI: 37,4; 63,3]	70,7% [95%-KI: 59,1; 79,6]	30,2% [95%-KI: 5,2; 61,6]
Tumoransprechen				
Objektive Ansprechrates	56,3% [95%-KI: 43,3; 68,6]	55,1% [95%-KI: 46,4; 63,7]	67,7% [95%-KI: 58,8; 75,9]	80,0% [95%-KI: 51,9; 95,7]
Mediane Zeit bis zum Ansprechen ^a	1,8 Monate [95%-KI: 1,6; 1,9]	1,8 Monate [95%-KI: 1,8; 1,9]	3,5 Monate [95%-KI: 1,9; 3,7]	1,7 Monate [95%-KI: 0,8; 1,8]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zielgröße Endpunkt	Subpopulation A1 (NSCLC mit RET-Fusion) Selpercatinib	Subpopulation A2 (NSCLC mit RET-Fusion) Selpercatinib	Subpopulation B (MTC mit RET-Mutation) Selpercatinib	Subpopulation C (TC mit RET-Fusion) Selpercatinib
Mediane Dauer des Ansprechens ^a	12,0 Monate [95%-KI: 7,8; NE]	NE [95%-KI: 12,1; NE]	NE [95%-KI: 19,1; NE]	13,9 Monate [95%-KI: 4,1; NE]
Objektive Ansprechrate – ZNS Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen	50,0% [95%-KI: 11,8; 88,2]	100% [95%-KI: 75,3; 100,0]	Nicht erhoben	Nicht erhoben
Objektive Ansprechrate – ZNS Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS- Metastasen	39,1% [95%-KI: 19,7; 61,5]	50,0% [95%-KI: 35,2; 64,8]	Nicht erhoben	Nicht erhoben
Mediane Dauer des Ansprechens – ZNS ^a Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS- Metastasen	NE [95%-KI: 8,3; NE]	10,1 Monate [95%-KI: 9,3; NE]	Nicht erhoben	Nicht erhoben
Mediane Dauer des Ansprechens – ZNS ^a Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen	NE [95%-KI: 8,3; NE]	9,4 Monate [95%-KI: 6,7; 10,1]	Nicht erhoben	Nicht erhoben
EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen	N=64	N=136	N=124	N=15
Fatigue	N'=39	N'=54	N'=67	Nicht interpretierbar ^b
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	13 (33,3)	17 (31,5)	27 (40,3)	
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	6 (15,4)	12 (22,2)	10 (14,9)	
Schmerzen	N'=39	N'=54	N'=67	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	13 (33,3)	18 (33,3)	28 (41,8)	
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	4 (10,3)	7 (13,0)	7 (10,4)	
Übelkeit und Erbrechen	N'=39	N'=54	N'=67	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	7 (17,9)	12 (22,2)	13 (19,4)	
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	4 (10,3)	8 (14,8)	3 (4,5)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zielgröße Endpunkt	Subpopulation A1 (NSCLC mit RET-Fusion) Selpercatinib	Subpopulation A2 (NSCLC mit RET-Fusion) Selpercatinib	Subpopulation B (MTC mit RET-Mutation) Selpercatinib	Subpopulation C (TC mit RET-Fusion) Selpercatinib
Dyspnoe	N'=39	N'=54	N'=67	Nicht interpretierbar ^b
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	7 (17,9)	21 (38,9)	16 (23,9)	
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (2,6)	3 (5,6)	5 (7,5)	
Schlaflosigkeit	N'=39	N'=54	N'=67	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	4 (10,3)	17 (31,5)	18 (26,9)	
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (7,7)	7 (13,0)	7 (10,4)	
Appetitverlust	N'=39	N'=54	N'=67	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	14 (35,9)	14 (25,9)	22 (32,8)	
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (5,1)	11 (20,4)	9 (13,4)	
Verstopfung	N'=39	N'=54	N'=67	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	8 (20,5)	9 (16,7)	9 (13,4)	
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	5 (12,8)	46 (85,2)	6 (9,0)	
Diarrhö	N'=39	N'=54	N'=67	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	0	4 (7,4)	35 (52,2)	
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	6 (15,4)	16 (29,6)	4 (6,0)	
Diarrhö – Bowel Diary	Nicht erhoben	Nicht erhoben	(N'=42)	Nicht erhoben
Patienten mit Verbesserung der Diarrhö, n (%)	Nicht erhoben	Nicht erhoben	27 (64,3)	Nicht erhoben
Patienten mit Verschlechterung der Diarrhö, n (%)	Nicht erhoben	Nicht erhoben	8 (19,0)	Nicht erhoben
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI]	Nicht erhoben	Nicht erhoben	0,5 [0,3; 5,6]	Nicht erhoben

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zielgröße Endpunkt	Subpopulation A1 (NSCLC mit RET-Fusion) Selpercatinib	Subpopulation A2 (NSCLC mit RET-Fusion) Selpercatinib	Subpopulation B (MTC mit RET-Mutation) Selpercatinib	Subpopulation C (TC mit RET-Fusion) Selpercatinib
Endpunkte zur Lebensqualität				
EORTC-QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus	N=64	N=136	N = 124	N=15
Globaler Gesundheitsstatus	N'=39	N'=54	N'=67	Nicht interpretierbar ^b
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	15 (38,5)	22 (40,7)	22 (32,8)	
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (5,1)	8 (14,8)	5 (7,5)	
Physische Funktion	N'=39	N'=54	N'=67	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	10 (25,6)	12 (22,2)	16 (23,9)	
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (5,1)	10 (18,5)	6 (9,0)	
Emotionale Funktion	N'=39	N'=54	N'=67	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	4 (10,3)	12 (22,2)	14 (20,9)	
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (2,6)	5 (9,3)	4 (6,0)	
Rollenfunktion	N'=39	N'=54	N'=67	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	10 (25,6)	16 (29,6)	19 (28,4)	
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	6 (15,4)	6 (15,4)	3 (4,5)	
Kognitive Funktion	N'=39	N'=54	N'=67	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	9 (23,1)	5 (9,3)	12 (17,9)	
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	4 (10,3)	7 (13,0)	10 (14,9)	
Soziale Funktion	N'=39	N'=54	N'=67	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	16 (41,0)	17 (31,5)	23 (34,3)	
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (7,7)	13 (24,1)	8 (11,9)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zielgröße Endpunkt	Subpopulation A1 (NSCLC mit RET-Fusion) Selpercatinib	Subpopulation A2 (NSCLC mit RET-Fusion) Selpercatinib	Subpopulation B (MTC mit RET-Mutation) Selpercatinib	Subpopulation C (TC mit RET-Fusion) Selpercatinib
Endpunkte zur Sicherheit (Safety Analysis Set)	N=81	N=169	N=150	N=19
<i>Unerwünschte Ereignisse (Inzidenzen)</i>				
<i>Gesamtraten</i>				
Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, n (%)	80 (98,8)	167 (98,8)	149 (99,3)	19 (100)
Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), n (%)	47 (58,0)	100 (59,2)	88 (58,7)	13 (68,4)
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, n (%)	26 (32,1)	68 (40,2)	52 (34,7)	7 (36,8)
Gesamtrate der Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)	5 (6,2)	11 (6,5)	7 (4,7)	2 (10,5)
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>				
AST bzw. ALT erhöht, n (%)	35 (43,2)	60 (35,5)	39 (26,0)	5 (26,3)
Überempfindlichkeit, n (%)	7 (8,6)	12 (7,1)	1 (0,7)	0 (0,0)
Hypertonie, n (%)	27 (33,3)	48 (28,4)	55 (36,7)	7 (36,8)
<p>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MTC: Medullary Thyroid Cancer; N: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subpopulation ; N': Anzahl der Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht schätzbar; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30; TC: Thyroid Cancer; ZNS: Zentrales Nervensystem.</p> <p>a: Bezogen auf die Responder.</p> <p>b: Aufgrund der niedrigen Zahlen der auswertbaren Patienten in Subpopulation C (N' = 6) und der damit verbundenen hohen Unsicherheit der Ergebnisse wird auf die Darstellung verzichtet (Zellen grau hinterlegt).</p> <p>Daten zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019.</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnisse der indirekten Vergleiche**Indirekte Vergleiche von Selpercatinib gegenüber PD-L1/PD-1-Antikörpern und/oder Chemotherapie (NSCLC mit RET-Fusion: Subpopulationen A1 und A2 – Zweit- bzw. Drittlinie)**

Mittels systematischer Literaturrecherche wurden fünf retrospektive Studien identifiziert, welche die Wirksamkeit von PD-L1/PD-1-Antikörpern und/oder Chemotherapeutika bei Patienten mit NSCLC und RET-Fusion untersuchten.

Tabelle 1-8 und Tabelle 1-9 fassen die Ergebnisse der nicht-adjustierten indirekten Vergleiche zusammen.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse aus (nicht-adjustierten) indirekten Vergleichen in der Subpopulation A1 (Zweitlinie)

Zielgröße Endpunkt	ZVT	Selpercatinib vs. ZVT
Subpopulation A1 - Zweitlinie		
Mortalität		
Gesamtüberleben	vs. PD-L1/PD-1-AK	HR [95%-KI] = 0,28 [0,10; 0,77]; p < 0,01
1-Jahres-Überlebensrate	vs. PD-L1/PD-1-AK	86,8% vs. 53,9% RR [95%-KI] = 1,61 [1,00; 2,42]; p = 0,008
2-Jahres-Überlebensrate	vs. PD-L1/PD-1-AK	71,4% vs. 35,9% RR [95%-KI] = 1,99 [1,00; 3,68]; p = 0,017
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben		
Progressionsfreies Überleben	vs. Chemotherapie vs. PD-L1/PD-1-AK	HR [95%-KI] = 0,14 [0,08; 0,25]; p < 0,001 HR [95%-KI] = 0,12 [0,06; 0,25]; p < 0,001
1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	vs. Chemotherapie	64,9% vs. 35,7% RR [95%-KI] = 1,82 [1,08; 3,11]; p = 0,01
	vs. PD-L1/PD-1-AK	64,9% vs. 6,3% RR [95%-KI] = 10,3 [1,56; 70,63]; p < 0,001
Tumoransprechen		
Objektive Ansprechrates	vs. PD-L1/PD-1-AK	56,2% vs. 6,2% RR [95%-KI] = 9,00 [1,33; 60,78]; p < 0,01
	vs. PD-L1/PD-1-AK und/oder Chemotherapie	56,2% vs. 26,1% RR [95%-KI] = 2,16 [1,05; 4,43]; p = 0,0158
AK: Antikörper; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; p: p-Wert; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RR: Relatives Risiko; vs.; Versus; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.		
Alle Daten aus der Studie LIBRETTO-001 zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse aus (nicht-adjustierten) indirekten Vergleichen in der Subpopulation A2 (Drittlinie)

Zielgröße Endpunkt	ZVT	Selpercatinib vs. ZVT
Subpopulation A2 - Drittlinie		
Mortalität		
Gesamtüberleben	vs. PD-L1/PD-1-AK	HR [95%-KI] = 0,30 [0,14; 0,65]; p < 0,01
1-Jahres-Überlebensrate	vs. PD-L1/PD-1-AK	85,2% vs. 53,9% RR [95%-KI] = 1,58 [1,00; 2,35]; p = 0,01
2-Jahres-Überlebensrate	vs. PD-L1/PD-1-AK	63,8% vs. 35,9% RR [95%-KI] = 1,78 [0,90; 3,25]; p = 0,056
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben		
Progressionsfreies Überleben	vs. PD-L1/PD-1-AK	HR [95%-KI] = 0,12 [0,07; 0,23]; p < 0,001
1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	vs. PD-L1/PD-1-AK	69,8% vs. 6,3% RR [95%-KI] = 11,1 [1,7; 74,8]; p < 0,001
Tumoransprechen		
Objektive Ansprechrates	vs. PD-L1/PD-1-AK	55,1% vs. 6,2% RR [95%-KI] = 8,82 [1,31; 59,22]; p < 0,01
AK: Antikörper; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; p: p-Wert; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie. Alle Daten aus der Studie LIBRETTO-001 zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019.		

Indirekte Vergleiche von Selpercatinib gegenüber Best-Supportive Care, Cabozantinib oder Vandetanib (MTC mit RET-Fusion: Subpopulation B)

In den über die systematische Literaturrecherche identifizierten sechs Studien der Phasen 1 bis 3 erfolgte die Behandlung in mindestens einem Behandlungsarm mit Cabozantinib oder Vandetanib. In zwei der Studien wurden Cabozantinib bzw. Vandetanib zudem mit Placebo verglichen. Tabelle 1-10 fasst die Ergebnisse der nicht-adjustierten indirekten Vergleiche zusammen.

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse aus (nicht-adjustierten) indirekten Vergleichen in der Subpopulation B

Zielgröße Endpunkt	ZVT	Selpercatinib vs. ZVT
Mortalität		
Gesamtüberleben	vs. Cabozantinib vs. BSC	HR [95%-KI] = 0,66 [0,36; 1,23]; p = 0,191 HR [95%-KI] = 0,31 [0,17; 0,57]; p < 0,001
1-Jahres-Überlebensrate	vs. Cabozantinib	87,5% vs. 84,5% RR [95%-KI] = 1,04 [0,92; 1,17]; p = 0,544

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zielgröße Endpunkt	ZVT	Selpercatinib vs. ZVT
	vs. BSC	87,5% vs. 69,8% RR [95%-KI] = 1,25 [1,03; 1,56]; p = 0,01
2-Jahres-Überlebensrate	vs. Cabozantinib	80,7% vs. 66,1% RR [95%-KI] = 1,22 [1,01; 1,44]; p = 0,03
	vs. BSC	80,7% vs. 40,9% RR [95%-KI] = 1,97 [1,40; 2,90]; p < 0,001
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben		
Progressionsfreies Überleben	vs. Cabozantinib vs. BSC	HR [95%-KI] = 0,24 [0,16; 0,38]; p < 0,001 HR [95%-KI] = 0,11 [0,07; 0,18]; p < 0,001
1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	vs. Cabozantinib^a	76,4% vs. 54,4% RR [95%-KI] = 1,40 [1,16; 1,73]; p < 0,001
	vs. BSC^a	76,4% vs. 12,2% RR [95%-KI] = 6,26 [3,09; 11,42]; p < 0,001
2-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	vs. Cabozantinib^a	70,7% vs. 0%
	vs. BSC^a	70,7% vs. 0%
Tumoransprechen		
Objektive Ansprechrates ^b	Selpercatinib BSC Cabozantinib Vandetanib	67,7% 0% bis 16,0% 27,0% bis 32,0% 15,8% bis 51,8%
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse (Inzidenzen)		
Gesamtraten^b		
Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse	Selpercatinib BSC Cabozantinib Vandetanib	99,3% 90,9% bis 94,5% 100,0% 94,7% bis 100,0%
Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	Selpercatinib BSC Cabozantinib Vandetanib	58,7% 24,2% bis 37,6% 76,2% 31,6% bis 80,0%
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	Selpercatinib BSC Cabozantinib Vandetanib	34,7% 13,1% bis 22,9% 42,1% 21,1% bis 36,7%
Gesamtrate der Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	Selpercatinib BSC Cabozantinib Vandetanib	4,7% 3,0% bis 8,3% 15,4% 12,1% bis 23,3%
BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; p: p-Wert; RR: Relatives Risiko; vs.: Versus; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zielgröße Endpunkt	ZVT	Selpercatinib vs. ZVT
a: Kein Patient erreichte ein progressionsfreies Überleben von mindestens 24 Monaten. b: Aufgrund der Heterogenität des Studienpools, insbesondere in Bezug auf die Beobachtungsdauer, wurde auf die Berechnung von Effektschätzern verzichtet. Alle Daten aus der Studie LIBRETTO-001 zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019.		

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	NSCLC mit RET-Fusion Subpopulation A1 (Zweitlinie)	ja
	Subpopulation A2 (Drittlinie)	ja
B	MTC mit RET-Mutation Subpopulation B	ja
C	TC mit RET-Fusion Subpopulation C	ja
MTC: Medullary Thyroid Cancer; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; RET: Rearranged During Transfection; TC: Thyroid Cancer. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die Studie LIBRETTO-001 wurde adäquat geplant, durchgeführt und ausgewertet. Die berücksichtigten Endpunkte sind im betrachteten Anwendungsgebiet etabliert und patientenrelevant; sie wurden valide erhoben und adäquat operationalisiert. Außerdem weisen die Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 eine hohe externe Validität auf, sie können auf den Versorgungskontext in Deutschland übertragen werden.

Neben den Ergebnissen der Studie LIBRETTO-001, deren Verzerrungspotenzial gemäß der Evidenzklassifizierung (Kapitel 2 §11 (3) der Verfahrensordnung des G-BA) als hoch eingestuft wird, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht-adjustierte indirekte Vergleiche für die Subpopulationen A1, A2 und B herangezogen. Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche bergen ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, da Studienarme verschiedener Studien für den Vergleich der Interventionen herangezogen werden.

Aus den Ergebnissen der Studie LIBRETTO-001 und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der nicht-adjustierten indirekten Vergleichen in den Anwendungsgebieten A und B lässt sich aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ein **Anhaltspunkt** für einen Zusatznutzen von Selpercatinib in allen vorliegenden Anwendungsgebieten ableiten. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms und der Natur des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs wird ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** beansprucht.

Anwendungsgebiet A (NSCLC mit RET-Fusion; Subpopulationen A1 und A2)

Studie LIBRETTO-001

Die in die Studie LIBRETTO-001 eingeschlossenen Patienten mit NSCLC und RET-Fusion zeigten zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019 unter Selpercatinib eine hohe 1-Jahres-Überlebensrate, sowohl in der Zweitlinie (Subpopulation A1: 86,8% [95%-Konfidenzintervall (95%-KI): 73,3; 93,7]) als auch in den Dritt- und Folgelinien (Subpopulation A2: 85,2% [95%-KI: 77,0; 90,6]). Die 2-Jahres-Überlebensrate lag in der Zweitlinie bei 71,4% [95%-KI: 43,1; 87,4], in den Dritt- und Folgelinien bei 63,8% [95%-KI: 45,7; 77,2]. Das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht (Subpopulation A1: Nicht schätzbar (NE) [95%-KI: 16,9; NE]; Subpopulation A2: NE [95%-KI: 22,3; NE]).

Die Dauer des progressionsfreien Überlebens und die Höhe der Rate des progressionsfreien Überlebens unter Selpercatinib sind klinisch ebenfalls relevant: In der Zweitlinie betrug das mediane progressionsfreie Überleben 19,3 Monate [95%-KI: 10,9; NE]. Die 1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens lag bei 64,9% [95%-KI: 47,4; 77,8] (2-Jahres-Rate NE [NE; NE]). In den Dritt- und Folgelinien wurde das mediane progressionsfreie Überleben noch nicht erreicht, die untere Grenze des 95%-KI betrug 13,9 Monate (NE [95%-KI: 13,9; NE]). Die 1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens in den Dritt- und Folgelinien lag bei 69,8% [95%-KI: 60,3; 77,5] und die 2-Jahres-Rate bei 51,1% [95%-KI: 37,4; 63,3].

Einhergehend mit dem Vorteil im Gesamtüberleben und im progressionsfreien Überleben ergab sich eine hohe Rate von Patienten mit objektivem Tumoransprechen unter Selpercatinib in der Zweitlinie (56,3% [95%-KI: 43,3; 68,6]) sowie in den Dritt- und Folgelinien (55,1% [95%-KI: 46,4; 63,7]). Mit einer medianen Zeit bis zum Ansprechen bei den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Respondern von circa 1,8 Monaten, sowohl in der Zweitlinie ([95%-KI: 1,6; 1,9]) als auch in den Dritt- und Folgelinien ([95%-KI: 1,8; 1,9]), trat der Effekt unter Selpercatinib sehr schnell ein und war in beiden Subpopulationen langanhaltend (Subpopulation A1: 12,0 Monate [95%-KI: 7,8; NE]; Subpopulation A2: NE [95%-KI: 12,1; NE]).

Als sehr positiv ist zudem das bedeutende und langanhaltende intrakranielle Ansprechen zu bewerten. Die objektive Ansprechrates bezogen auf Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) lag unter Selpercatinib in der Zweitlinie bei 50,0% [95%-KI: 11,8; 88,2] für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen und bei 39,1% [95%-KI: 19,7; 61,5] für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen. In den Dritt- und Folgelinien betrug objektive Ansprechrates für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen unter Selpercatinib 100% [95%-KI: 75,3; 100,0]. Die mediane Dauer des Ansprechens für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen betrug 10,1 Monate [95%-KI: 9,3; NE], diejenige für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen betrug 9,4 Monate [95%-KI: 6,7; 10,1] (Angaben für Responder).

Ein signifikanter Anteil der Patienten aus beiden Subpopulationen (A1 und A2) zeigte eine klinisch relevante und andauernde Verringerung der Symptomlast (erhoben mittels des Fragebogens Quality of Life Questionnaire C30 (QLQ-C30) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)), insbesondere der Schmerzen, der Fatigue, der Dyspnoe sowie der Übelkeit und des Erbrechens. Auch Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren in der Zweitlinie sowie in den Dritt- und Folgelinien bei einem signifikanten Anteil der Patienten dauerhaft verbessert, darunter die physische Funktion bei jeweils circa einem Viertel der Patienten.

Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) lag für beide Subpopulationen bei jeweils 98,8%. UE vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad 3 und höher traten in der Subpopulation A1 bei 58,0% der Patienten und in der Subpopulation A2 bei 59,2% der Patienten auf. Schwerwiegende UE (SUE) traten in der Subpopulation A1 bei 32,1% der Patienten und in der Subpopulation A2 bei 40,2% der Patienten auf. Ein potenzieller Zusammenhang der SUE mit Selpercatinib wurde jedoch nur in 11,1% der Fälle (Subpopulation A1) bzw. 10,7% der Fälle (Subpopulation A2) angenommen. Die Zahl der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE war in beiden Subpopulationen ausgesprochen niedrig (Subpopulation A1: 6,2%; Subpopulation A2: 6,5%). Die niedrige Rate an Behandlungsabbrüchen zeigt, dass die unter Selpercatinib beobachteten UE in der Regel beherrschbar waren.

Häufige UE (als Preferred Terms (PT) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), $\geq 20\%$ der Patienten) bei den Patienten mit NSCLC und RET-Fusion waren Mundtrockenheit, Diarrhö, Hypertonie, Aspartataminotransferase (AST) bzw. Alaninaminotransferase (ALT) erhöht, Fatigue und Verstopfung.

Die Inzidenzen der für Selpercatinib definierten UE von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI) in der Subpopulation A1 bzw. der Subpopulation A2 waren AST bzw. ALT erhöht (43,2% bzw. 35,5%), Überempfindlichkeit (8,6% bzw. 7,1%) und Hypertonie (33,3% bzw. 28,4%). Nur ein Patient der Subpopulation A2 brach die Behandlung aufgrund

einer Erhöhung der Transaminasen ab. Kein Patient der Subpopulationen A1 und A2 brach die Behandlung aufgrund von Hypertonie bzw. Überempfindlichkeitsreaktionen ab.

Indirekte Vergleiche

Subpopulation A1 (Zweitlinie)

Der (nicht-adjustierte) indirekte Vergleich (Tabelle 1-8) deutet auf eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber PD-L1/PD-1-Antikörpern hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Hazard Ratio (HR) = 0,28 [95%-KI: 0,10; 0,77]; $p < 0,01$), des progressionsfreien Überlebens (HR = 0,12 [95%-KI: 0,06; 0,25]; $p < 0,001$), der Raten des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens sowie der objektiven Ansprechrates (56,2% vs. 6,2%; Relatives Risiko (RR) = 9,00 [1,33; 60,78]; $p < 0,01$) hin.

Auch gegenüber Chemotherapie (mit und ohne Pemetrexed) zeigt sich unter Selpercatinib ein Vorteil im progressionsfreien Überleben (HR = 0,14 [95%-KI: 0,08; 0,25]; $p < 0,001$) und den Raten des progressionsfreien Überlebens.

Im Vergleich zu PD-L1/PD-1-Antikörpern und/oder Chemotherapeutika ergibt sich unter Selpercatinib eine höhere objektive Ansprechrates (56,2% vs. 26,1%; RR [95%-KI] = 2,16 [1,05; 4,43]; $p = 0,0158$).

Subpopulation A2 (Drittlinie)

Vergleichbar mit den Ergebnissen für die Zweitlinie deutet der indirekte Vergleich für die Drittlinie (Tabelle 1-9) auf eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber PD-L1/PD-1-Antikörpern hin (Gesamtüberleben: HR = 0,30 [0,14; 0,65]; $p < 0,001$; progressionsfreies Überleben: HR = 0,12 [0,07; 0,23]; $p < 0,001$; objektive Ansprechrates: RR = 8,82 [95%-KI: 1,31; 59,22]; $p < 0,01$).

Ableitung des Zusatznutzens für Patienten mit NSCLC mit RET-Fusion in der Zweitlinie (Subpopulation A1) und in der Drittlinie (Subpopulation A2)

Die Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission belegt den medizinischen Nutzen von Selpercatinib im Anwendungsgebiet A. Vor dem Hintergrund der Seltenheit einer RET-Fusion beim fortgeschrittenen NSCLC, der Schwere der Erkrankung und der begrenzten Therapieoptionen wird bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz für die Subpopulationen A1 und A2 aus der Studie LIBRETTO-001 und dem nicht-adjustierten indirekten Vergleich jeweils ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Selpercatinib beansprucht. Unter Selpercatinib ist eine hohe Tumoransprechrates zu beobachten. Der indirekte Vergleich deutet auf eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber PD-L1/PD-1-Antikörpern und/oder Chemotherapeutika hin. Auch ein intraindividueller Vergleich des besten Gesamtansprechens in verschiedenen Therapielinien ergibt, dass knapp 70% der Patienten unter Selpercatinib ein höheres bestes Gesamtansprechen aufweisen, als unter der letzten systemischen Therapie. Die hohe Wirksamkeit von Selpercatinib geht mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher. Selpercatinib weist bei diesen Patienten ein günstiges Sicherheitsprofil auf, die auftretenden UE sind im Allgemeinen gut und schnell beherrschbar. Mit einer Dosisreduktion oder vorübergehenden

Unterbrechung der Behandlung erholten sich die Patienten in der Regel und konnten mit der Behandlung fortfahren. Unter Selpercatinib wurde eine ausgesprochen niedrige Rate an Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE beobachtet, die auch die Verträglichkeit von Selpercatinib unterstreicht. Die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 30. März 2020 untermauern die im vorliegenden Dossier gezogenen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte basierend auf dem Datenschnitt vom 16. Dezember 2019.

Anwendungsgebiet B (MTC mit RET-Mutation)

Studie LIBRETTO-001

In der Subpopulation B der Studie LIBRETTO-001 wurde zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019 unter Selpercatinib eine hohe 1-Jahres-Überlebensrate von 87,5% [95%-KI: 79,6; 92,4] beobachtet (2-Jahres-Überlebensrate: 80,7% [95%-KI: 70,2; 87,9]). Das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht (95%-KI: NE [NE; NE]).

Auch die Höhe der Rate des progressionsfreien Überlebens ist klinisch relevant: Die 1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens betrug 76,4% [95%-KI: 66,2; 83,9] und die 2-Jahres-rate 70,7% [95%-KI: 59,1; 79,6]. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde noch nicht erreicht (95%-KI: NE [24,4; NE]).

Die hohe Wirksamkeit von Selpercatinib spiegelt sich auch in einer hohen Rate von Patienten mit objektivem Tumoransprechen wider (67,7% [95%-KI: 58,8; 75,9]). Das Ansprechen auf die Behandlung mit Selpercatinib erfolgte schnell, die Zeit bis zum Ansprechen bei den Respondern betrug im Median 3,5 Monate [95%-KI: 1,9; 3,7]. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde noch nicht erreicht (NE [95%-KI: 19,1; NE]).

Zusätzlich zu den hohen Raten des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und des Tumoransprechens zeigte ein großer Anteil der Patienten der Subpopulation B eine klinisch relevante und andauernde Verringerung der Symptomlast (erhoben mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30), insbesondere der Diarrhö (52,2%), der Schmerzen (41,8%) und der Fatigue (40,3%). Die anhaltende Verbesserung der Diarrhö wurde im Median nach 3,7 Monaten [95%-KI: 1,9; NE] erreicht. Außerdem war zu beobachten, dass die Mehrzahl der Patienten zu den einzelnen Visiten für jede der untersuchten Symptomskalen eine klinisch relevante Verbesserung aufwies oder gegenüber Baseline stabil blieb.

Die mittels des Bowel Diary erhobenen Daten ergaben, dass knapp zwei Drittel der Patienten (64,3%) eine Verbesserung der Diarrhö erreichten (im Vergleich zu 19,0% der Patienten mit einer Verschlechterung). Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung lag bei nur 0,5 Monaten [95%-KI: 0,3; 5,6].

Auch Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einschließlich der physischen Funktion, des globalen Gesundheitsstatus, der Rollenfunktion und der sozialen Funktion (EORTC QLQ-C30) waren bei jeweils circa einem Viertel der Patienten der Subpopulation B stabil verbessert. Darüber hinaus zeigte ein signifikanter Anteil der Patienten eine anhaltende Verbesserung der sozialen Funktion (34,2%), des globalen Gesundheitsstatus (32,8%) und der Rollenfunktion (28,4%).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Gesamtrate der UE für die Subpopulation B lag bei 99,3%. UE vom CTCAE-Grad 3 oder höher traten bei 58,7% der Patienten auf; die Mehrzahl dieser schweren UE fiel in die Kategorie CTCAE-Grad 3. Bei 34,7% der Patienten traten SUE auf, jedoch wurde nur bei 4,7% der Patienten ein potenzieller Zusammenhang des SUE mit Selpercatinib vermutet. Die Zahl der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE war ausgesprochen niedrig (4,7%). Häufige UE (als PT nach MedDRA, $\geq 20\%$ der Patienten) in der Subpopulation B waren Mundtrockenheit, Diarrhö, Hypertonie, AST bzw. ALT erhöht, Fatigue und Verstopfung. Die Inzidenzen von AESI in der Subpopulation B waren 26,0% für AST bzw. ALT erhöht, 0,7% für Überempfindlichkeit und 36,7% für Hypertonie; kein Patient brach die Behandlung aufgrund der genannten AESI ab.

Indirekter Vergleich

Der (nicht-adjustierte) indirekte Vergleich weist auf eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber BSC im Gesamtüberleben (HR = 0,31 [95%-KI: 0,17; 0,57]; $p < 0,001$; 2-Jahres-Überlebensrate: RR = 1,97 [95%-KI: 1,40; 2,90]; $p < 0,001$) und im progressionsfreien Überleben (HR = 0,11 [0,07; 0,18]; $p < 0,001$) hin. Auch hinsichtlich der objektiven Ansprechraten zeigt sich ein deutlicher Vorteil von Selpercatinib gegenüber BSC (67,7% vs. 0% bis 16,0%). Die unter Selpercatinib beobachteten Raten an Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE sind mit denen unter BSC vergleichbar (4,7% vs. 3,0-8,3%).

Gegenüber Cabozantinib zeigt sich ein numerischer Vorteil für Selpercatinib im Gesamtüberleben (HR [95%-KI] = 0,66 [0,36; 1,23]; $p = 0,191$), hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens erreicht der Vorteil statistische Signifikanz (HR = 0,24 [0,16; 0,38]; $p < 0,001$). Die Gegenüberstellung der objektiven Ansprechraten deutet ebenfalls auf eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber Cabozantinib hin (67,7% vs. 27,0% bis 32,0%). Für Vandetanib wurden Ansprechraten zwischen 15,8% und 51,8% berichtet, welche auch deutlich geringer sind als die unter Selpercatinib. Die Gegenüberstellung der Ereignisraten für UE deutet des Weiteren darauf hin, dass Selpercatinib hinsichtlich der Sicherheit Cabozantinib und Vandetanib überlegen ist. Im Vergleich zu Cabozantinib sind die Rate der UE CTCAE-Grad ≥ 3 und die Rate der SUE unter Selpercatinib geringer (CTCAE-Grad ≥ 3 : 76,2% vs. 58,7%; SUE: 42,1% vs. 34,7%). Die Rate an Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE lag unter Selpercatinib bei 4,7%, in den Studien mit Cabozantinib bei 15,4% und mit Vandetanib zwischen 12,1% und 23,3%.

Ableitung des Zusatznutzens für Patienten mit MTC mit RET-Mutation (Subpopulation B)

Die Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission belegt den medizinischen Nutzen von Selpercatinib im Anwendungsgebiet B. Vor dem Hintergrund der Seltenheit und Schwere des fortgeschrittenen MTC und des Mangels an Behandlungsoptionen wird bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz für Patienten mit fortgeschrittenem MTC mit RET-Mutation aus der Studie LIBRETTO-001 und dem nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Selpercatinib beansprucht: Obwohl es sich um teils stark vorbehandelte Patienten handelt (eine oder mehrere Therapielinien mit Cabozantinib und/oder Vandetanib), ist unter Selpercatinib eine hohe Ansprechraten verbunden mit einer klinisch relevanten Verbesserung der tumorbedingten Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu beobachten. Ein

intraindividuelle Vergleich des besten Gesamtansprechens in verschiedenen Therapielinien ergibt, dass 74% der Patienten ein höheres bestes Gesamtansprechen unter Selpercatinib aufwiesen als unter der letzten systemischen Therapie. Selpercatinib weist bei den Patienten des vorliegenden Anwendungsgebiets ein akzeptables Sicherheitsprofil auf, die auftretenden UE sind im Allgemeinen gut und schnell beherrschbar. Mit einer Dosisreduktion oder vorübergehenden Unterbrechung der Behandlung erholten sich die Patienten in der Regel und konnten mit der Behandlung fortfahren. Unter Selpercatinib wurde insgesamt eine niedrige Rate an Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE beobachtet, die auch die Verträglichkeit von Selpercatinib unterstreicht. Die in den nicht-adjustierten indirekten Vergleichen demonstrierten Vorteile von Selpercatinib gegenüber BSC, Vandetanib und Cabozantinib unterstützen den Zusatznutzen. Die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 30. März 2020 untermauern die im vorliegenden Dossier gezogenen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte basierend auf dem Datenschnitt vom 16. Dezember 2019.

Anwendungsgebiet C (TC mit RET-Fusion)

Studie LIBRETTO-001

In der Subpopulation C der Studie LIBRETTO-001 wurde zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019 unter Selpercatinib eine hohe 1-Jahres-Überlebensrate von 92,9% [95%-KI: 59,1; 99,0] beobachtet (2-Jahres-Überlebensrate: 70,7% [95%-KI: 32,5; 89,9]). Das mediane Gesamtüberleben betrug 25,3 Monate [95%-KI: 14,8; NE].

Auch die Höhe der Rate des progressionsfreien Überlebens ist klinisch relevant: Die 1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens betrug 60,5% [95%-KI: 29,1; 81,5] und die 2-Jahresrate 30,2% [95%-KI: 5,2; 61,6]. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 15,5 Monate [95%-KI: 7,8; NE].

Der hohe Anteil an Patienten mit objektivem Tumoransprechen (80,0% [95%-KI: 51,9; 95,7]), welches bei den Respondern zudem sehr schnell einsetzte (mediane Zeit bis zum Ansprechen: 1,7 Monate [95%-KI: 0,8; 1,8]) und lang anhielt (Median 13,9 Monate [95%-KI: 4,1; NE]), demonstriert ebenfalls eine hohe Wirksamkeit und unterstützt die Vorteile von Selpercatinib im Hinblick auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben.

Die Ergebnisse der unterschiedlichen Analysen zu den Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten eine Tendenz, dass Selpercatinib über den Zeitverlauf zu einer Stabilisierung der Patienten in Bezug auf die Symptomatik führte. Im Hinblick auf die Funktionsskalen zeigte sich, dass es trotz der Schwere der Erkrankung bei einem Teil der Patienten zu einer anhaltenden Verbesserung in Bezug auf die Funktionalität kam. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wird an dieser Stelle auf eine weitergehende Interpretation der Ergebnisse zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verzichtet.

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts trat bei allen Patienten der Subpopulation C mindestens ein UE auf. UE vom CTCAE-Grad 3 oder höher traten bei 68,4% der Patienten auf; die Mehrzahl der schweren UE fiel in die Kategorie CTCAE Grad 3. Insgesamt wurde bei 31,6% der Patienten mit schweren UE (CTCAE-Grad 3 oder höher) ein potenzieller Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet. Bei 36,8% der Patienten traten SUE auf; bei keinem Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wurde ein potenzieller Zusammenhang der SUE mit Selpercatinib angenommen. Die Zahl der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE war gering (10,5%). Häufige UE (als PT nach MedDRA, $\geq 20\%$ der Patienten) in der Subpopulation C waren Mundtrockenheit, Diarrhö, Hypertonie, AST bzw. ALT erhöht, Fatigue und Verstopfung. Die Inzidenzen von AESI in der Subpopulation C waren 26,3% für AST bzw. ALT erhöht, 0% für Überempfindlichkeit und 36,8% für Hypertonie; kein Patient brach die Behandlung aufgrund der genannten AESI ab.

Ableitung des Zusatznutzens für Patienten mit TC mit RET-Fusion (Subpopulation C)

Die Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission belegt den medizinischen Nutzen von Selpercatinib im Anwendungsgebiet C. Vor dem Hintergrund der Seltenheit und Schwere des fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinoms mit RET-Fusion und der Tatsache, dass für mit MKI vorbehandelte Patienten keine wirksame Therapie zur Verfügung steht, wird bei der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Selpercatinib bei diesen Patienten beansprucht: In der Studie LIBRETTO-001 ist unter Selpercatinib eine hohe Wirksamkeit zu beobachten. Auch ein intraindividuelle Vergleich des besten Gesamtansprechens in verschiedenen Therapielinien ergab, dass 85% der Patienten ein höheres bestes Gesamtansprechen unter Selpercatinib aufwiesen, als unter der unmittelbar vorherigen systemischen Therapie. Unter Selpercatinib wurde insgesamt eine niedrige Rate an Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE beobachtet, die auch die Verträglichkeit von Selpercatinib unterstreicht. Die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 30. März 2020 untermauern die im vorliegenden Dossier gezogenen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte basierend auf dem Datenschnitt vom 16. Dezember 2019.

Gesamtfazit über alle Anwendungsgebiete bzw. Subpopulationen

In der Studie LIBRETTO-001 zeigt Selpercatinib bei Patienten, deren Tumor eine RET-Fusion oder RET-Mutation aufweist, eine hohe Wirksamkeit bei einem guten Sicherheitsprofil. Die hohe Wirksamkeit wird auch durch intraindividuelle Vergleiche des besten Gesamtansprechens unter Selpercatinib im Vergleich zur letzten systemischen Therapielinie bestätigt: In allen Anwendungsgebieten wies die Mehrzahl der Patienten unter Selpercatinib ein besseres Ansprechen auf als unter der jeweiligen vorherigen systemischen Therapie. Das Sicherheitsprofil von Selpercatinib ist über alle untersuchten Anwendungsgebiete hinweg weitgehend vergleichbar. Die auftretenden UE sind im Allgemeinen gut und schnell beherrschbar. Mit einer Dosisreduktion oder vorübergehenden Unterbrechung der Behandlung erholten sich die Patienten in der Regel und konnten mit der Behandlung fortfahren. Unter Selpercatinib wurde insgesamt eine niedrige Rate an Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE beobachtet. Das günstige Nutzen-Risiko-Profil von Selpercatinib hebt sich deutlich von dem der bereits vorhandenen systemischen Therapien ab. Die (nicht-adjustierten) indirekten Vergleiche für die Subpopulationen A1, A2 und B bestätigen diese Schlussfolgerung. Bei der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Selpercatinib in allen vorliegenden Anwendungsgebieten beansprucht. Die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 30. März 2020 unterstützen die im vorliegenden Dossier gezogenen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019 für alle Anwendungsgebiete.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Anwendungsgebiet A. Das Lungenkarzinom ist in den deutschsprachigen Ländern bei Männern der zweit- und bei Frauen der dritthäufigste maligne Tumor. Beim NSCLC liegt die Inzidenz von RET-Fusionen bei knapp 1%.

Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC können Tumorbedingte Symptome (z. B. Husten, Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Hämoptyse, Heiserkeit), Metastasenbedingte Symptome (z. B. Knochenschmerzen, Kopfschmerzen, Schwindel, neurologische Ausfälle, Krampfanfälle, Ikterus) und/oder allgemeine Symptome (z. B. Gewichtsverlust, Schwäche, Fieber) aufweisen.

Die Bestätigung der Diagnose erfolgt durch bildgebende Verfahren (z. B. Computertomographie, Positronenemissionstomographie-Computertomographie, Magnetresonanztomographie) und histologische Untersuchungen (z. B. Biopsie). Die histologische Klassifizierung wird zunehmend durch molekularpathologische Untersuchungen auf genetische Veränderungen ergänzt. Der Diagnose folgt eine gezielte Feststellung der Ausbreitung (Staging). Die Stadieneinteilung basiert auf der TNM-Klassifikation, von der sich die Stadieneinteilung nach UICC (Union for International Cancer Control) ableitet.

Die Patienten der Zielpopulation befinden sich in den Stadien III bzw. IV und haben sich mindestens einer (Subpopulation A1) bzw. mindestens zwei systemischen Therapien (Subpopulation A2) unterzogen: Ein lokal fortgeschrittenes NSCLC (Stadium III) erfordert in der Regel den sequenziellen Einsatz mehrerer Therapien ((Radio-)Chemotherapie und/oder PD-1/PD-L1-Antikörper). Für ein metastasiertes NSCLC (Stadium IV) werden zielgerichtete systemische Therapie, Chemotherapie und/oder Immuntherapie - jeweils mit oder ohne palliative Radiotherapie – empfohlen. Bei den Patienten der Zielpopulation handelt sich um intensiv vorbehandelte Patienten mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung.

Die 1-Jahres-Überlebensrate für das Lungenkarzinom beträgt 33,3%, die 2-Jahres-Überlebensrate liegt bei 16,6%. Mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 21% (Frauen) und 15%

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Männer) über alle Erkrankungsstadien hinweg ist die Prognose für Patienten mit einem Lungenkarzinom ungünstig. Daten des Tumorregisters München zeigen für Patienten mit einem metastasierten NSCLC relative 5-Jahres-Überlebensraten von nur 6%.

Anwendungsgebiet B. Mit einem Anteil von 3-5% an allen Schilddrüsenkarzinomen ist das MTC eine sehr seltene Erkrankung. Die Mehrzahl der Patienten mit einem MTC weist eine RET-Mutation auf (56-75% über die Gesamtheit der sporadischen und hereditären Formen).

Grundsätzlich kann jedes lokal fortgeschrittene Schilddrüsenkarzinom Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Heiserkeit und Atemnot verursachen. Erhöhte Serum-Calcitoninspiegel sind ein typischer und gelegentlich diagnoseweisender Befund; klinische Symptome der Hypercalcitoninämie sind Durchfälle und Flush-Syndrom. Fernmetastasen (z. B. in Lunge, Leber, Knochen) können zu Schmerzen, Lethargie und Gewichtsverlust führen.

Das MTC ist morphologisch heterogen und kann histologisch allen anderen primären Schilddrüsenkarzinomen ähneln. Die Diagnose des MTC erfolgt über die Messung des Serum-Calcitoninspiegels, der bei Patienten mit MTC stark erhöht ist. Eine molekularpathologische Untersuchung des Tumors, insbesondere der Nachweis einer RET-Mutation, ist bei der Diagnosestellung von zentraler Bedeutung.

Die Stadieneinteilung basiert auf der TNM-Klassifikation, von der sich die Stadieneinteilung nach UICC ableitet. Die Patienten der Zielpopulation befinden sich in den Stadien III bzw. IV und haben sich bereits diversen Therapien unterzogen: Die primäre Behandlung des MTC ist eine umfangreiche und sorgfältige chirurgische Resektion. Für die systemische Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC sind die MKI Vandetanib und Cabozantinib zugelassen. Es gibt nur wenige Belege für den Einsatz von Chemotherapie oder Radionuklidtherapie. Bei den Patienten der Zielpopulation handelt sich um intensiv vorbehandelte Patienten mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung.

Beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC mit RET-Mutation handelt es sich um eine Erkrankung mit einer ungünstigen Prognose. Patienten mit Fernmetastasen weisen nach Diagnosestellung eine 5-Jahres-Überlebensrate von 25% auf.

Anwendungsgebiet C. Das (nicht-medulläre) Schilddrüsenkarzinom ist eine seltene Erkrankung. Beim papillären Schilddrüsenkarzinom, das unter den Schilddrüsenkarzinomen einen Anteil von 66-84% ausmacht, liegt die Inzidenz von RET-Fusionen bei 6-16%; beim follikulären Schilddrüsenkarzinom, das einen Anteil von 10-30% ausmacht, sind RET-Fusionen deutlich seltener.

Zu den typischen Symptomen in fortgeschrittenen Krankheitsstadien gehören Schluckstörungen, Heiserkeit infolge einer Parese des Nervus recurrens, mangelnde Schluckverschieblichkeit der Schilddrüse, eine derbe Konsistenz des Organs sowie vergrößerte Lymphknoten. Das Fortschreiten der Erkrankung ist mit einer Reduktion der Lebensqualität aufgrund sehr belastender Symptome verbunden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nicht-medulläre Schilddrüsenkarzinome werden mittels Bildgebung (Ultraschall, Szintigraphie) diagnostiziert; die Bestätigung der Diagnose erfolgt durch Feinnadelbiopsie. Neben der Histologie beeinflusst auch das molekularpathologische Profil des Tumors die Therapie. Fernmetastasen werden in der Regel aufgrund von klinischen Symptomen oder verdächtigen Befunden der Bildgebung und/oder der Laborwerte diagnostiziert.

Die Stadieneinteilung basiert auf der TNM-Klassifikation, von der sich die Stadieneinteilung nach UICC ableitet. Bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (papillärer und follikulärer Subtyp) erfolgt die Stadieneinteilung in Abhängigkeit vom Alter; die Stadien III und IV sind Patienten ≥ 55 Jahren vorbehalten.

Die Patienten der Zielpopulation befinden sich in den Stadien III bzw. IV und haben sich bereits diversen Therapien unterzogen: Letztere umfassen nach Leitlinie chirurgische Eingriffe, lokoregionäre Behandlungen (speziell für Metastasen in Leber und Knochen), Radiojod-Therapie und - nach Eintreten einer Radiojod-Refraktärität - eine systemische Erstlinien-Behandlung mit den MKI Sorafenib und/oder Lenvatinib. Es handelt sich bei den Patienten der Zielpopulation um intensiv vorbehandelte Patienten mit einer Erkrankung, die lebenswichtige Strukturen bedroht und/oder erhebliche klinische Symptome verursacht.

Bei Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom und Fernmetastasen beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 65%.

Alle Anwendungsgebiete. Das Vorliegen einer RET-Fusion bzw. -Mutation ist für alle drei Tumorentitäten vor Beginn der Behandlung durch einen validierten Test zu bestätigen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Aktivierende Alterationen der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase treten als onkogene Treibermutationen bei verschiedenartigen Malignomen auf. Sie wurden unter anderem beim NSCLC und beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom nachgewiesen und als Keimbahnmutationen oder somatische Mutationen beim MTC gefunden. Wie bei anderen onkogenen Mutationen treten in der Regel neben einer RET-Alteration keine weiteren Treibermutationen auf.

Anwendungsgebiet A. Ein großer Teil der Patienten mit einem NSCLC befindet sich bei Diagnosestellung bereits in Stadium IV (40-52%), was in der Regel einen kurativen Therapieansatz ausschließt und eine palliative Behandlung bedingt.

Die Entscheidung für eine bestimmte systemische Therapie des Lungenkarzinoms basiert unter anderem auf klinischen Kriterien, wie der Komorbidität und dem Allgemeinzustand. Die aktu-

ellen Empfehlungen berücksichtigen auch spezifische genetische Merkmale (Treibermutationen), die eine präzise Therapie ermöglichen, bei hoher Wirksamkeit und günstigem Nebenwirkungsprofil. Leider weisen nur einige Patienten diese therapierbaren Alterationen auf, sodass weiterhin eine große medizinische Notwendigkeit besteht, präzise wirkende Arzneimittel für diese Patienten zur Verfügung zu stellen. Für Patienten mit einem NSCLC und einer RET-Fusion steht mit Selpercatinib eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung, die das Fortschreiten der Erkrankung erheblich verzögert und den Allgemeinzustand verbessern kann. In der Europäischen Union sind bislang keine Arzneimittel spezifisch für Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit RET-Fusion zugelassen, der therapeutische Bedarf bei diesen Patienten ist demnach hoch.

Anwendungsgebiet B. Die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC beschränken sich auf eine systemische palliative Therapie mit Cabozantinib bzw. Vandetanib. Für Patienten, die ein Therapieversagen auf Vandetanib und Cabozantinib aufweisen, eine Kontraindikation haben oder eine Unverträglichkeit gegenüber diesen Wirkstoffen entwickeln, gab es bislang außer BSC keine weiteren Therapieoptionen. In der Europäischen Union sind bislang keine Arzneimittel spezifisch nur für vorbehandelte Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC und einer RET-Mutation zugelassen, der therapeutische Bedarf bei diesen Patienten ist demnach hoch.

Anwendungsgebiet C. Nach dem Einsatz lokoregionärer Verfahren und/oder einer Radiojod-Therapie (einschließlich einer palliativen Begleitbehandlung für Metastasen) kommen als systemische Erstlinien-Therapie von lokal fortgeschrittenen und metastasierten, Radiojod-refraktären (nicht-medullären) Schilddrüsenkarzinomen gemäß European Society for Medical Oncology (ESMO) Leitlinie (2019) Sorafenib und Lenvatinib infrage. Eine vorherige Therapie mit einem MKI ist keine Kontraindikation für den Einsatz eines weiteren MKI, aber die Daten zur Wirksamkeit von MKI in der Zweitlinien-Therapie sind limitiert. MKI haben keine kurative Wirkung, und letztendlich entwickeln alle Patienten eine Resistenz gegen diese Wirkstoffe. Für spätere Therapie-Linien werden von der ESMO keine konkreten Empfehlungen ausgesprochen.

Auch die European Thyroid Association (2019) spricht keine Empfehlungen für spezifische Wirkstoffe nach einer Erstlinien-Behandlung mit MKI aus. Für die betroffenen Patienten sollte ein integraler Managementplan entwickelt werden, der außer dem medizinischen Management einschließlich symptomatischer und palliativer Behandlung (BSC) auch die sozialen, emotionalen und spirituellen Bedürfnisse des Patienten berücksichtigt.

In der Europäischen Union sind bislang keine Arzneimittel spezifisch für vorbehandelte Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom und einer RET-Fusion zugelassen, der therapeutische Bedarf bei diesen Patienten ist demnach hoch.

Alle Anwendungsgebiete. Es besteht eine große medizinische Notwendigkeit, die Therapieoptionen für Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit RET-Alterationen zu erweitern. Mit der Einführung von Selpercatinib steht für die betroffenen Patienten nun eine neue wirksame und verträgliche Therapieoption zur Verfügung. Bei Selpercatinib handelt es sich um einen zielgerichteten onkologischen Wirkstoff, der hoch-selektiv die durch Veränderungen im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

RET-Gen konstitutiv aktivierte RET-Rezeptor-Tyrosinkinase inhibiert und das Fortschreiten der Erkrankung verzögert. In Abgrenzung zu den MKI wurde Selpercatinib spezifisch für Tumoren mit solchen RET-Alterationen entwickelt. Somit bietet Selpercatinib eine neue, wichtige Ergänzung im Portfolio der onkologischen Präzisionsmedizin.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	NSCLC mit RET-Fusion	45 – 138
	Subpopulation A1 (Zweitlinie)	
	Subpopulation A2 (Drittlinie)	14 – 55
B	MTC mit RET-Mutation Subpopulation B	4 - 77
C	TC mit RET-Fusion Subpopulation C	2 - 14
GKV: Gesetzliche Krankenkasse; MTC: Medullary Thyroid Cancer; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; RET: Rearranged During Transfection; TC: Thyroid Cancer. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	NSCLC mit RET-Fusion	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie, mit Chemotherapie oder mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie</u>	Nicht quantifizierbar	45 – 138
	Subpopulation A1 (Zweitlinie)			
	Subpopulation A2 (Drittlinie)		Nicht quantifizierbar	14 – 55
B	MTC mit RET-Mutation Subpopulation B	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem MTC mit RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib	Nicht quantifizierbar	4-77
C	TC mit RET-Fusion Subpopulation C	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib	Nicht quantifizierbar	2-14
<p>GKV: Gesetzliche Krankenkasse; MTC: Medullary Thyroid Cancer; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PD-1/PD-L1: Programmed cell death protein 1 receptor/Programmed death-ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; TC: Thyroid Cancer.</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	NSCLC mit RET-Fusion Subpopulation A	<i>Unter 50 kg Körpergewicht:</i> 127.374,96 € <i>Ab 50 kg Körpergewicht:</i> 169.382,39 €
B	MTC mit RET-Mutation Subpopulation B	<i>Unter 50 kg Körpergewicht:</i> 127.374,96 € <i>Ab 50 kg Körpergewicht:</i> 169.382,39 €
C	TC mit RET-Fusion Subpopulation C	<i>Unter 50 kg Körpergewicht:</i> 127.374,96 € <i>Ab 50 kg Körpergewicht:</i> 169.382,39 €
MTC: Medullary Thyroid Cancer; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; TC: Thyroid Cancer. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	NSCLC mit RET-Fusion		Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion		
		Zweitlinien-Therapie			
	Subpopulation A1a	<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>			
		Cisplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	3.745,42 € 4.317,13 €	
		+ Vinorelbin		7.535,77 € 8.505,12 €	
		Gesamt		11.281,19 € 12.822,25 €	
		Cisplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	3.745,42 € 4.317,13 €	
		+ Gemcitabin		11.012,46 €	
		Gesamt		14.757,88 €- 15.329,59 €	
		Cisplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	3.745,42 €- 3.838,46 €	
		+ Docetaxel		22.640,01 €	
		Gesamt		26.385,43 € 26.478,47 €	
		Cisplatin	Erwachsene Patienten mit	4.009,73 €- 4.102,76 €	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		+ Paclitaxel	fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach	19.108,14 €
		Gesamt	Erstlinien-Therapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	23.117,87 €- 23.210,91 €
		Cisplatin	Erwachsene Patienten mit	3.745,42 €- 3.838,46 €
		+ Pemetrexed ^b	fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach	76.430,00 €- 76.477,52 €
		Gesamt	Erstlinien-Therapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	80.175,42 €- 80.315,98 €
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>				
		Carboplatin	Erwachsene Patienten mit	10.126,28 €
		+ Vinorelbin	fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach	7.535,77 € 8.505,12 €
		Gesamt	Erstlinien-Therapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	17.662,04 €- 18.631,40 €
		Carboplatin	Erwachsene Patienten mit	10.126,28 €
		+ Gemcitabin	fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach	11.012,46 €
		Gesamt	Erstlinien-Therapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	21.138,74 €
		Carboplatin	Erwachsene Patienten mit	10.126,28 €
		+ Docetaxel	fortgeschrittenem NSCLC und RET-	22.640,01 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Gesamt	Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	32.766,29 €
		Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	10.126,28 €
		+ Paclitaxel		19.108,14 €
		Gesamt		29.234,42 €
		Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	10.126,28 €
		+ Pemetrexed ^b		76.430,00 €- 76.477,52 €
		Gesamt		86.556,28 €- 86.603,80 €
		Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	10.126,28 €
		+ nab-Paclitaxel		43.316,60 €
		Gesamt		53.442,88 €
		<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</i>		
		Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	10.315,89 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	11.281,99 € 12.733,24 €
	Subpopulation A1b			
		Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit <u>Chemotherapie</u>	22.640,01 €
		Pemetrexed ^b	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit <u>Chemotherapie</u>	76.430,00 €- 76.477,52 €
		Nivolumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit <u>Chemotherapie</u>	81.466,97 €
		Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit <u>Chemotherapie</u>	100.941,58 €
		Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit <u>Chemotherapie</u>	69.002,31 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit <u>Chemotherapie</u>	22.640,01 €	
		+ Nintedanib		32.007,42 €	
		Gesamt		54.647,43 €	
		Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit <u>Chemotherapie</u>	22.640,01 €	
		+ Ramucirumab		58.069,37 €	
		Gesamt		80.709,38 €	
	Subpopulation A1c				
		<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie</i>			
		Afatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper <u>in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie</u>	30.932,06 €	
		Pemetrexed ^b			
					76.430,00 €- 76.477,52 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Erlotinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper <u>in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie</u>	10.847,07 €
		Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper <u>in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie</u>	22.640,01 €
		Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper <u>in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie</u>	22.640,01 €
		+ Ramucirumab		58.069,37 €
		Gesamt		80.709,38 €
		Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper <u>in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie</u>	22.640,01 €
		+ Nintedanib		32.007,42 €
		Gesamt		54.647,43 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinien-Therapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper <u>in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie</u>	11.281,99 € 12.733,24 €
Drittlinien-Therapie				
	Subpopulation A2			
		<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie und Gesundheitszustand</i>		
		Afatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Zweit- und Mehrlinien-Therapie	30.932,06 €
		Erlotinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Zweit- und Mehrlinien-Therapie	10.847,07 €
		Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Zweit- und Mehrlinien-Therapie	22.640,01 €
		Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Zweit- und Mehrlinien-Therapie	11.281,99 € 12.733,24 €
		Docetaxel	Erwachsene Patienten mit	22.640,01 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		+ Ramucirumab	fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Zweit- und Mehrlinien-Therapie	58.069,37 €
		Gesamt		80.709,38 €
		Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Zweit- und Mehrlinien-Therapie	22.640,01 €
		+ Nintedanib		32.007,42 €
		Gesamt		54.647,43 €
		Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Zweit- und Mehrlinien-Therapie	100.941,58 €
		Pemetrexed ^b	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Zweit- und Mehrlinien-Therapie	76.430,00 €- 76.477,52 €
		Nivolumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Zweit- und Mehrlinien-Therapie	81.466,97 €
		Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Zweit- und Mehrlinien-Therapie	69.002,31 €
		B	MTC mit RET-Mutation Subpopulation B	Best Supportive Care

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Cabozantinib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem MTC mit RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib	70.025,64 €
		Vandetanib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem MTC mit RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib	<u>Erwachsene:</u> 54.609,23 € <u>Jugendliche (KOF 1,2 m² bis < 1,6 m²):</u> <i>Erstes Behandlungsjahr:</i> 53.165,27 € <i>Folgejahr:</i> 55.285,82 € <u>Jugendliche (KOF ab 1,6 m²):</u> <i>Erstes Behandlungsjahr:</i> 54.713,04 € <i>Folgejahr:</i> 54.609,23 €
C	TC mit RET-Fusion Subpopulation C	Best Supportive Care	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib	Patientenindividuell unterschiedlich
GKV: Gesetzliche Krankenkasse; m ² : Quadratmeter; KOF: Körperoberfläche; MTC: Medullary Thyroid Cancer; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PD-1/PD-L1: Programmed cell death protein 1 receptor/Programmed death-ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; TC: Thyroid Cancer. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: außer bei plattenepithelialer Histologie.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Selpercatinib beziehen sich auf alle vorliegenden Anwendungsgebiete.

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

Die Behandlung mit Selpercatinib sollte von onkologisch erfahrenen Ärzten eingeleitet und überwacht werden.

Es bestehen keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

Selpercatinib ist zur oralen Einnahme bestimmt.

Die empfohlene, gewichtsabhängige Dosis von Selpercatinib ist:

- weniger als 50 kg: 120 mg zweimal täglich
- 50 kg oder mehr: 160 mg zweimal täglich.

Die Behandlung sollte bis zum Krankheitsprogress oder inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden.

Die engmaschige Überwachung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist wichtig. Die Spiegel der ALT und der AST sollten vor Beginn der Therapie mit Selpercatinib überprüft werden.

Der Blutdruck der Patienten sollte vor und während der Behandlung mit Selpercatinib überwacht werden.

Bevor eine Therapie mit Selpercatinib begonnen wird, sollten Patienten ein QTcF-Intervall von ≤ 470 ms und Serum-Elektrolyte im Normbereich aufweisen. Elektrokardiogramme und Serum-Elektrolyte sollten bei allen Patienten überwacht werden. Das QT-Intervall sollte mit Hilfe von Elektrokardiogrammen häufiger bei Patienten überwacht werden, die eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung mit Begleitmedikamenten benötigen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern.

Spezielle Notfallmaßnahmen sind nicht vorgesehen.

Selpercatinib wird vorwiegend durch Cytochrome (CYP) 3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte aufgrund des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Selpercatinib vermieden werden. Eine parallele Verabreichung mit empfindlichen CYP2C8- und CYP3A4-Substraten sollte vermieden werden.

Selpercatinib ist *in vitro* ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) und des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP), jedoch scheinen diese Transporter die orale Absorption von Selpercatinib nicht einzuschränken. Selpercatinib ist ein *in vitro* Inhibitor von P-gp und BCRP. Bei Einnahme eines P-gp-Substrates sollte Vorsicht geboten sein.

Selpercatinib weist eine pH-abhängige Löslichkeit auf mit geringerer Löslichkeit bei höheren pH-Werten.

Selpercatinib inhibiert den renalen Transporter MATE1 (multidrug and toxin extrusion protein 1). *In vivo* können Selpercatinib-Interaktionen mit klinisch relevanten MATE1-Substraten auftreten.

Die Auswirkungen von Mahlzeiten auf die Resorption von Selpercatinib werden als nicht klinisch relevant erachtet.