

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib (Retsevmo®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3C

*Fortgeschrittene Schilddrüsenkarzinome mit RET-
Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 12.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	42
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	42
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	44
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	47
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	50
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	51
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	52
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	53
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	54
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	54
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	60
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	60
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	62
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	63
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	63
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	63
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	66

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Patienten mit fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen mit RET-Fusion).....	10
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Schilddrüsenkarzinoms, 8. Auflage [9]	16
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung der differenzierten Schilddrüsenkarzinome für Patienten ab 55 Jahre [9].....	16
Tabelle 3-4: Geschlechtsspezifische Inzidenz und Mortalität bösartiger Neubildungen der Schilddrüse (C73) in den Jahren von 2010 bis 2016.....	23
Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Schilddrüse in den Jahren 2010 bis 2016	24
Tabelle 3-6: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms (C73) in den Jahren 2021 bis 2026	25
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-8: Umrechnung auf die Prävalenz im Verlauf der Zeit (PTC).....	30
Tabelle 3-9: Umrechnung auf die Prävalenz im Verlauf der Zeit (FTC).....	30
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	34
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	49
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	50
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	51
Tabelle 3-19: Empfehlungen zur gewichtsabhängigen Dosisanpassung bei unerwünschten Ereignissen [1].....	55
Tabelle 3-20: Empfohlene Dosisanpassungen bei unerwünschten Ereignissen [1].....	55
Tabelle 3-21: Zusammenfassung der routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC	61

Tabelle 3-22: Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ [2] 62

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 64

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1 Verteilung der Schilddrüsenkarzinome nach Histologie, Abbildung angelehnt an [5].....	14
Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C 73, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020 (je 100.000, alter Europastandard) [3].....	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische-Lymphom-Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (Anaplastic Thyroid Carcinoma)
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BRAF	B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
BSC	Best Supportive Care
CCDC6	Coiled-Coil Domain Containing 6
COSMIC	Catalogue of Somatic Mutations in Cancer
CRISP	Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CYP	Cytochrome P450 und Isoformen
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTC	Differentiated Thyroid Carcinoma (differenziertes Schilddrüsenkarzinom)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates

Abkürzung	Bedeutung
FTC	Follicular Thyroid Carcinoma (follikuläres Schilddrüsenkarzinom)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Aspartataminotransferase)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Alaninaminotransferase)
I	Jahresinzidenz
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, German Modification
IU	International Unit
JAK	Januskinase
kg	Kilogramm
KIF5B	Kinesin Family Member 5B
M	Metastase
MAH	Marketing Authorisation Holder
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MATE1	multidrug and toxin extrusion protein 1
mg	Milligramm
MKI	Multikinase-Inhibitor
ms	Millisekunde
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
n	Anzahl
N	Nodus
NCOA4	Nuclear Receptor Coactivator 4
NGS	Next-Generation-Sequencing
NIH/3T3	Standardisierte Zelllinie aus embryonalen murinen Fibroblasten (Swiss Albino Mouse)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
P	Prävalenz

Abkürzung	Bedeutung
PDTC	Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom (Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma)
P-gp	P-Glykoprotein
pH	Pondus Hydrogenii
PI3K	Phosphatidylinositol-3 kinase
PKA/PKC	Protein Kinase A/C
PSUR	Periodic Safety Update Report
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom (Papillary Thyroid Carcinoma)
QTcF	QT-Intervall corrected according to Fridericia's formula
RAS	Rat Sarcoma (Proto-Onkogen)
RET	Rearranged During Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
T	Tumor
TC	Schilddrüsenkarzinom (Thyroid Carcinoma)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
TRM	Tumorregister München
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	World Health Organization
ZfKD	Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Selpercatinib als Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET (RET - rearranged during transfection)-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen [1].

Selpercatinib ist außerdem zugelassen bei [1]:

- Erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen (siehe Modul 3A)
- Erwachsenen Patienten und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen (siehe Modul 3B)

Das vorliegende Modul 3C des Dossiers bezieht sich lediglich auf das Anwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen und bestehender Fusion der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase, die eine systemische Therapie nach vorheriger Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen. Das Anwendungsgebiet wird im Folgenden vereinfacht als „Patienten mit fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen und RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib“ bezeichnet.

Die beiden anderen o.g. Anwendungsgebiete sind Gegenstand der Module 3A und 3B des vorliegenden Dossiers.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Selpercatinib wird für das Anwendungsgebiet der Patienten mit fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen mit RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib die in Tabelle 3-1 aufgeführte Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) gewählt.

Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Patienten mit fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen mit RET-Fusion)

Anwendungsgebiet (Subpopulation C)	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom und RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib	Best Supportive Care

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand am 11. März 2020 statt (Vorgangsnummer 2020-B-005) [2]. Das initial im Zulassungsverfahren benannte Anwendungsgebiet (Therapie in der Erstlinie und den folgenden Linien) unterscheidet sich vom Anwendungsgebiet, für das die Zulassung letztlich erteilt wurde (Therapie in der Zweitlinie und den folgenden Linien). Die vom G-BA am 11. März 2020 für die Therapie in der Zweitlinie und den folgenden Linien festgelegte ZVT findet weiterhin Anwendung.

Die im Beratungsgespräch vom G-BA benannte ZVT ist in Tabelle 3-1 aufgeführt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten sind der Fachinformation von Selpercatinib entnommen [1]. Die Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA zu Selpercatinib (Vorgang 2020-B-005) liegt dem Dossier bei [2].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland, B. V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Februar 2021.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-005 (Selpercatinib, Schilddrüsenkarzinome). 2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Selpercatinib als Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen [1].

Definition und Häufigkeit von Schilddrüsenkarzinomen

Als Schilddrüsenkarzinome werden bösartige Neubildungen der Schilddrüse bezeichnet [2]. Das Schilddrüsenkarzinom ist der häufigste maligne Tumor des endokrinen Systems; im Vergleich zu anderen soliden Tumoren ist das Schilddrüsenkarzinom jedoch als eine seltene Tumorerkrankung einzustufen. Die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr liegt bei 7.780 (Stand: 2016). Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 52 Jahren für Frauen und bei 55 Jahren für Männer [3].

Man unterscheidet follikuläre, papilläre, medulläre und anaplastische Karzinome der Schilddrüse sowie weitere, seltene Morphologien, wie beispielsweise die gering differenzierten Schilddrüsenkarzinome (PDTC) oder das Hürthle-Zell-Karzinom [4]. Die Verteilung der histologischen Typen des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland ist in Abbildung 3-1 dargestellt.

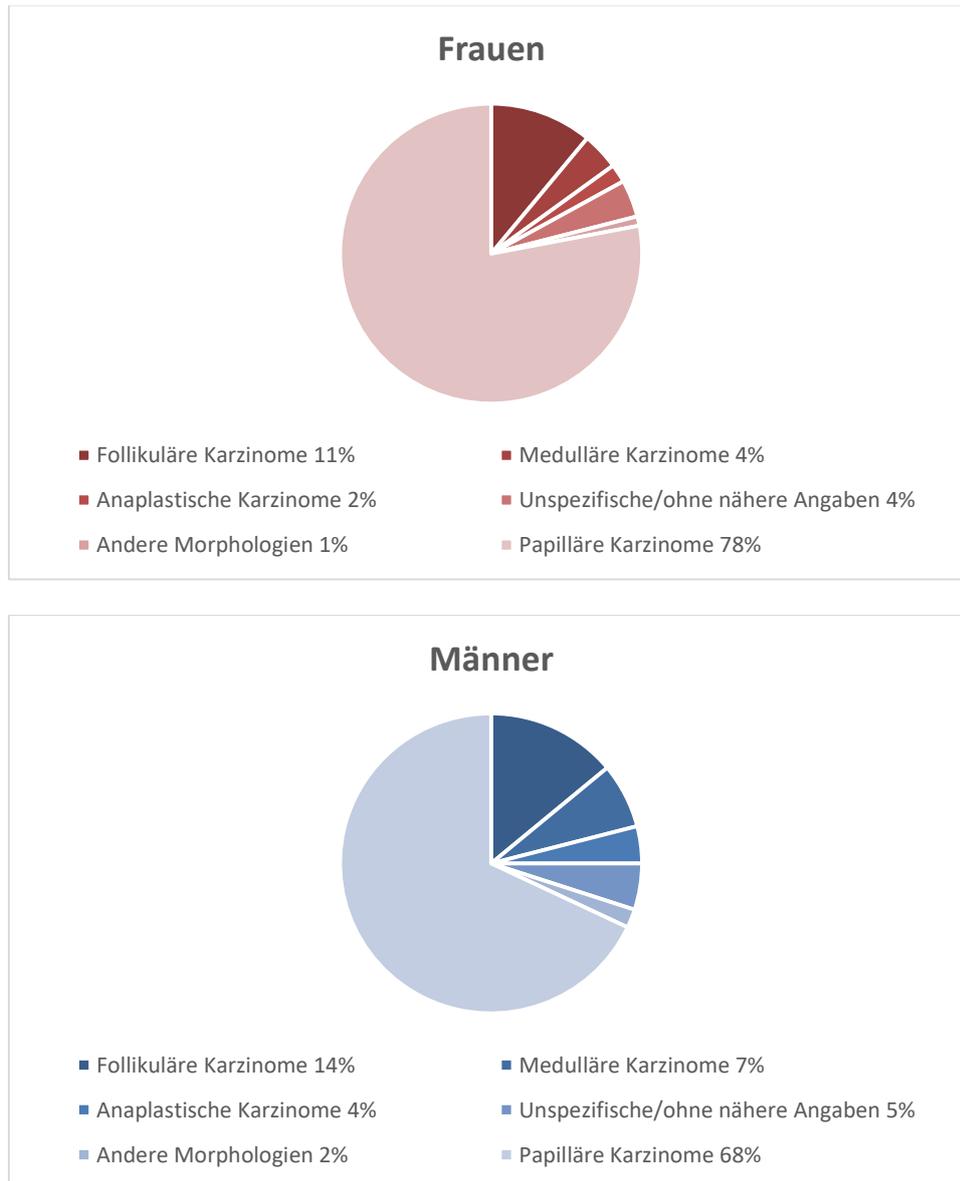


Abbildung 3-1 Verteilung der Schilddrüsenkarzinome nach Histologie, Abbildung angelehnt an [5]

Die Mehrheit der Schilddrüsenkarzinome zählen zu den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (DTC). Im vorliegenden Modul 3C werden lediglich die differenzierten Schilddrüsenkarzinome betrachtet.

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome (DTC) entstehen aus den Follikelepithelzellen der Schilddrüse. Die häufigste Form der DTC ist das papilläre Schilddrüsenkarzinom (PTC). Es tritt bei Kindern und Jugendlichen, aber auch bei Erwachsenen bis ins hohe Lebensalter auf. Morphologisch werden verschiedene Formen des PTC unterschieden [6]. 10 bis 30 % der Schilddrüsenkarzinome sind follikuläre Schilddrüsenkarzinome (FTC). Der Altersgipfel für

FTC liegt um das 50. Lebensjahr. Bei den PDTC handelt es sich um eine aggressive Form der Schilddrüsenkarzinome [7]. Die PDTC liegen morphologisch gesehen zwischen den differenzierten und den anaplastischen Karzinomen [4], werden im Folgenden jedoch den differenzierten Karzinomen hinzugerechnet.

Risikofaktoren

Ein Jodmangel kann die Entstehung von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, insbesondere des follikulären Karzinoms, begünstigen [6].

Ionisierende Strahlung aus der Umwelt kann das Risiko für Schilddrüsenkarzinome erhöhen, insbesondere wenn die Exposition in der Kindheit erfolgte. Auch die Aufnahme von radioaktivem Jod kann das Risiko für die Erkrankung erhöhen. Andere Risikofaktoren sind nicht sicher belegt [3].

Symptome und Lebensqualität

Grundsätzlich kann jedes Schilddrüsenkarzinom durch die lokale Raumforderung im Hals Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Heiserkeit und Atemnot verursachen [8].

Fernmetastasen treten bei weniger als 10% der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom auf, die Hälfte der Fernmetastasen ist zum Zeitpunkt der Diagnose bereits vorhanden, die übrigen 50% werden später entdeckt, manchmal erst Jahrzehnte nach der initialen Therapie [9].

Die häufigsten Metastasierungsorte sind Lungen und Knochen, in etwa 15% aller metastasierten Fälle sind beide Organe betroffen [10]. Knochenmetastasen treten beim PTC häufiger auf als beim FTC (55,5% vs. 31,5%). Am häufigsten betroffen sind Wirbelsäule und Beckenknochen [9].

Trotz der verhältnismäßig hohen Überlebenswahrscheinlichkeit ist die Lebensqualität von Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom messbar beeinträchtigt. Im Vergleich zur Gesamtbevölkerung ergaben sich in Untersuchungen signifikant schlechtere Werte vor allem in den Punkten Ängstlichkeit, Depressionen, Fatigue und Schlafstörungen für Menschen mit Schilddrüsenkarzinomen [11-13].

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Frauen sind häufiger von Schilddrüsenkrebs betroffen als Männer, allerdings sind die Gründe dafür unklar [3].

Diagnosestellung und klinische Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Schilddrüsenkarzinoms folgt der TNM-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC)/ Union Internationale Contre le Cancer (UICC) für Tumorgöße (T), Lymphknotenbeteiligung (N) und Fernmetastasen (M) [9].

Die Klassifikation für Tumorgröße, Lymphknotenbeteiligung und Fernmetastasen ist für alle Subentitäten übergreifend, während sich die Stadieneinteilung beim MTC von der für die übrigen Formen der Schilddrüsenkarzinome unterscheidet (siehe Modul 3B).

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Schilddrüsenkarzinoms, 8. Auflage [9]

Primärtumor	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Hinweis auf einen Primärtumor
T1	≤ 2 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T1a	≤ 1 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T1b	> 1 – ≤ 2 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T2	>2 cm bis ≤ 4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T3	>4 cm
T3a	>4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T3b	Tumor jeder Größe mit Überschreiten der Organgrenze
T4a	invasiver Tumor jeder Größe in subkutanen Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus oder Nervus laryngeus recurrens
T4b	invasiver Tumor jeder Größe in prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder Tumor, der Aorta carotis oder mediastinale Gefäße umschließt
Regionäre Lymphknoten	
Nx	regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Lymphknotenmetastasen zentral, bis Level VI (prätracheale, paratracheale, und prälaryngeale Lymphknoten)
N1b	Lymphknotenmetastasen in einem weiteren unilateralen, bilateralen oder kontralateralen Kompartiment des Halses oder retropharyngeal
Fernmetastasen	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Auf der Grundlage dieser Festlegungen werden Schilddrüsenkarzinome den Stadien I bis IV und ggf. Untergruppen nach World Health Organization (WHO) zugeordnet, wobei die in Tabelle 3-3 gezeigte Stadienzuordnung nur für Patienten von mindestens 55 Jahren gilt. Für jüngere Patienten (< 55 Jahre) definiert sich das Stadium für jede Tumorgröße und jede Lymphknotenbeteiligung allein aufgrund von Vorhandensein bzw. Fehlen von Fernmetastasen: Es gilt jedes T und jedes N als Stadium II, wenn Fernmetastasen vorliegen, und als Stadium I, wenn diese fehlen.

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung der differenzierten Schilddrüsenkarzinome für Patienten ab 55 Jahre [9]

Stadium	Tumorgröße	Lymphknoten	Fernmetastasen
I	T1a, T1b	N0/Nx	M0
	T2	N0/Nx	M0
II	T1a, T1b	N1a, N1b	M0

	T2 T3a, T3b	N1a, N1b jedes N	M0 M0
III	T4a	jedes N	M0
IV a	T4b	jedes N	M0
IV b	jedes T	jedes N	M1

In Bezug auf die Stadieneinteilung umfasst das Anwendungsgebiet für Selpercatinib Patienten in den Stadien III und IV.

Prognose

Die Prognose für Schilddrüsenkarzinome ist im Vergleich zu anderen Krebsarten generell günstig: Die relativen 10-Jahres-Überlebensraten liegen in Deutschland bei 91% für Frauen und 86% für Männer [3]. Diese hohen Überlebensraten sind allerdings durch die gute Prognose der differenzierten Schilddrüsenkarzinome, die zugleich die größte Patientengruppe darstellen, getrieben.

Bei einer leitliniengerechten Behandlung unterscheidet sich die Lebenserwartung der meisten Patienten mit DTC nicht wesentlich von der der Allgemeinbevölkerung. Bei 90 bis 95% der PTC kann über die Ersttherapie eine Heilung erreicht werden. Beim minimal-invasiven FTC liegen die Langzeitüberlebensraten zwischen 95% und 97%, am breit-invasiven FTC versterben allerdings ca. 50% der Betroffenen [6]. Auch die Prognose des PDTC ist ungünstig: Das rezidivfreie Überleben liegt bei weniger als 12 Monaten [7]. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 50%, die 10-Jahres-Überlebensrate bei 25% [6].

Rezidive können beim DTC auch noch Jahre später auftreten, daher werden lebenslange Nachsorgeuntersuchungen empfohlen [6]. Im fortgeschrittenen und/oder metastasierten Stadium ist die Prognose differenzierter Schilddrüsenkarzinome schlecht. Die Mortalitätsrate liegt bei 65% nach 5 Jahren und bei 75% nach 10 Jahren [10, 14].

Darüber hinaus haben Radiojod-refraktäre Schilddrüsenkarzinome, also Karzinome bzw. Metastasen, die keine therapeutisch nutzbare Anreicherung von ¹³¹I zeigen, eine deutlich schlechtere Prognose: Bei Jod-Refraktärität liegt das 10-Jahres-Überleben bei 10% [6]. Das Fortschreiten der Erkrankung ist häufig mit einer Reduktion der Lebensqualität aufgrund sehr belastender Symptome verbunden [4].

Molekularpathologische bzw. genetische Veränderungen beim DTC

Neben der Histologie beeinflusst in zunehmendem Umfang auch das molekularpathologische Profil eines Tumors die Therapie. Für Schilddrüsenkarzinome sind eine Reihe molekularer Marker bekannt, darunter BRAF V600E-Mutationen, ALK-Fusionen, RAS-Mutationen sowie RET/PTC-Fusionen [9]. Von der ESMO sind kürzlich detaillierte Empfehlungen für den routinemäßigen klinischen Nachweis von Alterationen des RET-Gens publiziert worden [15].

RET als Treibermutation beim DTC

Medizinischer Hintergrund

Das RET (rearranged during transfection) Proto-Onkogen wurde erstmals 1985 im Rahmen von Versuchen identifiziert, bei denen Desoxyribonukleinsäure (DNA) aus einem humanen T-Zell-Lymphom auf Fibroblasten von NIH/3T3-Mäusen übertragen wurde, welche daraufhin eine maligne Transformation erfuhren [16]. RET konnte dem Chromosom 10q11.2 zugeordnet werden, es kodiert ein Transmembranprotein mit einer intrazellulären Tyrosinkinase.

Aktivierende genetische Veränderungen (im Folgenden bezeichnet als Alterationen) der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase treten als onkogene Treibermutationen bei verschiedenartigen Malignomen auf. Sie wurden unter anderem in Untergruppen nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome und papillärer Schilddrüsenkarzinome nachgewiesen und (als Keimbahnmutationen oder somatische Mutationen) im medullären Schilddrüsenkarzinom gefunden [17].

RET kann im Wesentlichen über zwei Mechanismen aktiviert werden und darüber das Krebszellwachstum treiben [18, 19]:

- über chromosomale **Translokationen**, die Fusionsgene erzeugen, die die RET-Kinase-Domäne einschließen (im Folgenden bezeichnet als **RET-Fusionen**): Dadurch werden onkogene Hybridproteine produziert, welche die RET-Kinase-Domäne mit der dimerisierbaren Domäne eines Partnerproteins fusionieren (z.B. CCDC6/PTC1, KIF5B, NCOA4/PTC3). Dies führt zu einer konstitutiven Dimerisierung und anschließenden Autophosphorylierung der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase, wodurch diese ligandenunabhängig, konstitutiv aktiviert wird. Bisher wurden 12 verschiedene onkogene RET/PTC-Fusionsproteine identifiziert [20].
- über **Punktmutationen** (im Folgenden bezeichnet als **RET-Mutationen**) und Indels (Insertionen und Deletionen) [19].

Die konstitutive Aktivierung der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase führt zu einer Aktivierung der nachgeschalteten Signaltransduktionswege, u.a. MAPK, PI3K, JAK-STAT, PKA, und PKC, welche ihrerseits unkontrolliertes Wachstum und zelluläre Entdifferenzierung zur Folge hat [19].

RET-Fusionen spielen bei der Entstehung der differenzierten Schilddrüsenkarzinome eine Rolle [18].

Häufigkeit

In der Literatur wird die Häufigkeit von RET-Fusionen beim PTC mit etwa 10-20% angegeben [21-24], in pädiatrischen Populationen scheinen sie häufiger zu sein [25, 26]. Möglicherweise gibt es eine vermehrte Expression von RET/PTC Fusionsprotein bei denjenigen PTC, die nach Strahlenexposition entstanden sind. Darauf deutet die Beobachtung hin, dass unter den PTC-Fällen, die im Zusammenhang mit dem Reaktorunfall in Tschernobyl diagnostiziert wurden, in mehr als der Hälfte aller Tumore RET-Fusionen gefunden wurden [27, 28].

RET-Fusionen treten auch bei anderen Formen des Schilddrüsenkarzinoms auf, dort aber deutlich seltener als bei den PTC [22].

Wie bei anderen onkogenen Mutationen ist davon auszugehen, dass RET-Alterationen weitere Treibermutationen ausschließen [29].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Selpercatinib als Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen [1].

Die therapeutischen Möglichkeiten für einen Patienten mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom

Unabhängig von der Histologie ist die primäre Therapie des Schilddrüsenkarzinoms die Thyreoidektomie, in den meisten Fällen mit gleichzeitiger Entfernung der Halslymphknoten. Beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom mit mittlerem oder hohem Rezidivrisiko schließt sich an die Operation eine Radiojod-Therapie an, um verbliebenes Schilddrüsen-gewebe zu zerstören. Im Fall eines Rezidivs kann erneut eine Radiojod-Therapie eingesetzt werden. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung kann sich jedoch eine Resistenz entwickeln, der Tumor wird Radiojod-refraktär (RAI-R) [9].

Für die Behandlung in fortgeschrittenen Krankheitsstadien und für Radiojod-refraktäre Tumore beschränken sich die Möglichkeiten bisher im Wesentlichen auf eine systemische Therapie mit den Multikinase-Inhibitoren (MKI) Sorafenib und Lenvatinib [30]. Eine Chemotherapie bei Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinomen wird aufgrund der geringen Wirksamkeit nur empfohlen, wenn Kontraindikationen für eine Therapie mit MKI vorliegen [9].

Wegen der häufigen und teils erheblichen Nebenwirkungen von MKI empfiehlt die European Thyroid Association in ihrer Leitlinie zur Behandlung fortgeschrittener Radiojod-refraktärer Schilddrüsenkarzinome, zunächst lokale Behandlungsmöglichkeiten auszuschöpfen. Den Einsatz von MKI möchten die Autoren auf progredient verlaufende Fälle mit erheblicher Tumorlast beschränkt sehen, bei denen der Verzicht auf MKI zu erheblichem Schaden für den Patienten führen würde [4].

MKI haben keine kurative Wirkung, und letztendlich entwickeln die Patienten eine Resistenz gegen diese Wirkstoffe. Für spätere Therapie-Linien werden von der European Society for Medical Oncology (ESMO) keine konkreten Empfehlungen ausgesprochen [9].

Auch die European Thyroid Association (2019) spricht keine Empfehlungen für Wirkstoffe nach einer Erstlinien-Behandlung mit MKI aus. Für die betroffenen Patienten sollte ein integraler Managementplan entwickelt werden, der außer dem medizinische Management einschließlich symptomatischer und palliativer Behandlung („Best Supportive Care“) auch die sozialen, emotionalen und spirituellen Bedürfnisse des Patienten berücksichtigt [4].

Es besteht also weiterhin eine große medizinischer Notwendigkeit, die Therapieoptionen zu erweitern und das Fortschreiten der Erkrankung durch neue und gezielte Behandlungsansätze so lange wie möglich zu verzögern.

Bedeutung der RET-Alterationen für die Behandlung

RET-Fusionen sind bekannte onkogene Treiber, insbesondere bei den PTC. In der Literatur wird die Häufigkeit von RET-Fusionen bei den PTC mit etwa 10-20% angegeben [22].

Die systemischen Therapieoptionen für Patienten mit DTC sind sehr beschränkt, selektive RET-Inhibitoren standen bisher nicht zur Behandlung zur Verfügung. Die Leitlinie der ESMO benennt zur Therapie die MKI Lenvatinib und Sorafenib [9]. Trotz einer niedrigen Ansprechrate von 12% konnte für Sorafenib eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens auf 10,8 Monate gegenüber 5,8 Monaten für Placebo gezeigt werden [31]. Auch unter Lenvatinib war das progressionsfreie Überleben länger als unter Placebo [32]. Die Ansprechrate war mit 64,8% höher, und ein Ansprechen auf die Therapie war meist schnell zu beobachten (im Median nach 2 Monaten). Metastasen in Lunge und Lymphknoten sprachen dabei besser an als solche in der Leber oder im Skelett [33].

Die mangelnde Spezifität von Lenvatinib und Sorafenib zeigt sich im Nebenwirkungsprofil: Unter Sorafenib traten bei fast allen Patienten (98,6%) Nebenwirkungen auf, typischerweise ein Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhoen, Haarausfall, Hautausschläge oder Abschuppungen, Müdigkeit, Gewichtsverlust und Hypertension. Bei mehr als einem Drittel der Patienten (37,2%, 70 von 207) kam es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen. Bei jeweils etwa zwei Dritteln der Patienten musste die Behandlung unterbrochen (66,2%) oder die Dosis reduziert (64,3%) werden, 18,8% der Patienten brachen die Behandlung ab [31]. Unter Lenvatinib trat bei jedem Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf, am häufigsten waren Bluthochdruck, Diarrhoe, Fatigue, Proteinurie, Hautausschlag und das Hand-Fuß-Syndrom [32, 34]. Zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Lenvatinib gehören ein erhöhtes Thromboserisiko sowie ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte und Apoplex [30].

Deckung des medizinischen Bedarfs durch Selpercatinib

Bei Selpercatinib handelt es sich um einen zielgerichteten onkologischen Wirkstoff, der hochselektiv die durch Veränderungen im RET-Gen konstitutiv aktivierte RET-Rezeptor-Tyrosinkinase inhibiert [35]. In Abgrenzung zu den o.g. MKI wurde Selpercatinib also

spezifisch für Tumoren mit RET-Alterationen entwickelt. Somit bietet Selpercatinib eine neue, wichtige Ergänzung im Portfolio der onkologischen Präzisionsmedizin.

In der Studie LIBRETTO-001 "*Phase 1/2 Study of LOXO-292 in Patients With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer*" zeigt sich für Patienten, deren Tumor eine RET-Fusion oder RET-Mutation aufweist, eine hohe Wirksamkeit von Selpercatinib bei günstigem Nutzen/Risiko-Profil [36], die sich deutlich von den bereits vorhandenen systemischen Therapien abhebt. Zudem zeigt ein intraindividueller Vergleich der Ansprechraten, dass die Ansprechraten der Patienten unter einer Therapie mit Selpercatinib deutlich höher ausfallen als unter der Vortherapie [37].

RET-Fusionen spielen eine Rolle bei der Entstehung von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. Mit der Einführung von Selpercatinib steht für vorbehandelte Patienten mit DTC nun eine neue wirksame und verträgliche Therapieoption aus der Präzisionsonkologie zur Verfügung, die hoch-selektiv die konstitutiv aktivierte RET-Rezeptor-Tyrosinkinase inhibiert und das Fortschreiten der Erkrankung verzögert.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Selpercatinib als Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen [1].

Das Schilddrüsenkarzinom wird gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) unter der Kategorie C73, bösartige Neubildung der Schilddrüse, kodiert [38].

Internationale Daten für das Schilddrüsenkarzinom

Das Schilddrüsenkarzinom wird mit weltweit 586.202 Neuerkrankungen im Jahr 2020 zu den selteneren Tumoren gerechnet. Die Erkrankungsrate bei Frauen ist mit 448.915 Fällen für 2020 etwa dreimal so hoch wie bei Männern (137.287 Neuerkrankungen) [39].

Mit 43.646 Todesfällen im gleichen Jahr (2020) ist die Prognose günstig, die Sterblichkeit zeigt mit 27.740 Todesfällen bei Frauen gegenüber 15.906 Todesfällen bei Männern einen weniger stark ausgeprägten Geschlechterunterschied an als die Neuerkrankungsrate. Allerdings scheint die Sterblichkeit bei den Männern höher zu sein. Die 5-Jahres-Prävalenz lag bei 1.984.927 Fällen weltweit [39].

In einer 2016 erschienenen Übersichtsarbeit wurde ein weltweiter Anstieg der Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen beobachtet, jedoch wurde aus der zunehmenden Anzahl diagnostizierter kleiner Karzinome und insgesamt verbesserten oder gleichbleibenden Überlebensdaten gefolgert, dass die erhöhte Inzidenz vor allem das Ergebnis einer verbesserten bildgebenden Diagnostik sei [40]. Diese Tendenz bestätigten 2020 Li et al., die anhand von Daten aus 24 Ländern auf fünf Kontinenten ebenfalls eine abnehmende Schilddrüsenkarzinombedingte Sterberate fanden und diese hauptsächlich auf die verbesserte Diagnostik zurückführen [41].

Epidemiologische Maßzahlen für das Schilddrüsenkarzinom in Deutschland

Nach Tumorhistologie und Treibermutationen differenzierte Zahlen der Neuerkrankungen und Sterbefälle liegen für das Schilddrüsenkarzinom in Deutschland nicht vor. Die Darstellungen zu Prävalenz, Inzidenz und Mortalität beziehen sich in diesem einleitenden Abschnitt 3.2.3 auf das Schilddrüsenkarzinom insgesamt.

Die Maßzahlen für die Inzidenz, Prävalenz und Mortalität des Schilddrüsenkarzinoms für Deutschland wurden aus Datenbankabfragen beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert-Koch-Institut (RKI) sowie der gemeinsam mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) zweijährlich publizierten Berichte "Krebs in Deutschland" herangezogen [3]. Die vom RKI herausgegebenen Daten zur Krebsmortalität stammen aus der amtlichen Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes. In der 2019 erschienenen aktuellen Auflage (korrigiert im Jahr 2020) des Berichts, der auf Daten aus den Jahren 2015 bis 2016 basiert, wird für den Zeitraum 1999-2016 eine steigende Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen bei sinkenden Sterberaten beobachtet, was mit den oben vorgestellten internationalen epidemiologischen Entwicklungen übereinstimmt. Die größte Zunahme zeigte das prognostisch günstige PTC. Aufgrund der geringeren Sterberate bei steigender Inzidenz wird die Zunahme der Inzidenz, übereinstimmend mit der Arbeit zur weltweiten Statistik des Schilddrüsenkarzinoms, vor allem der verbesserten bildgebenden Diagnostik zugeschrieben [3].

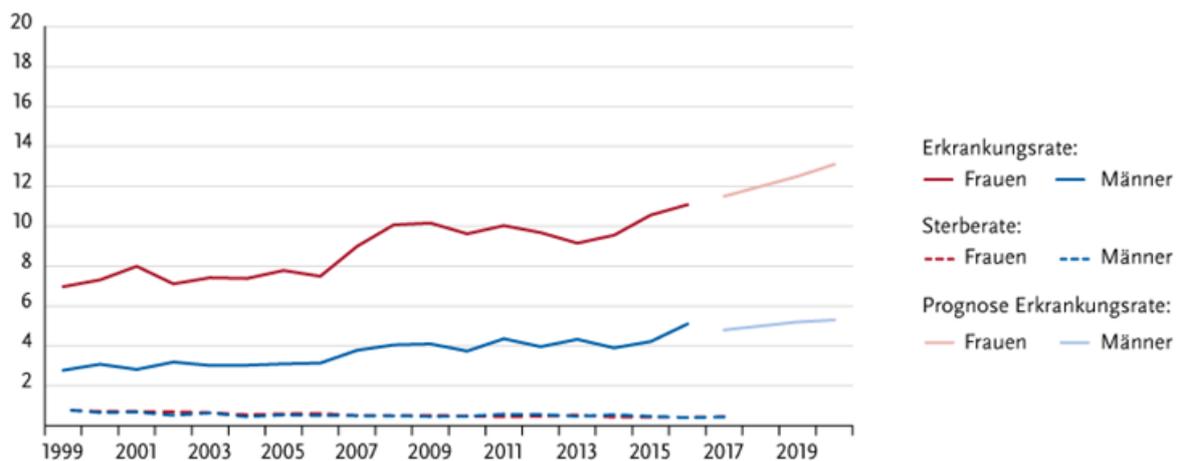
Im Jahr 2016 erkrankten 5.281 Frauen und 2.502 Männer an einer bösartigen Neubildung der Schilddrüse (ICD-10-GM: C73), die Anzahl der Sterbefälle lag bei 390 bzw. 286 [42, 43]. Die epidemiologischen Maßzahlen für das Schilddrüsenkarzinom für die Jahre 2010 bis 2016 sind in den Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-4: Geschlechtsspezifische Inzidenz und Mortalität bösartiger Neubildungen der Schilddrüse (C73) in den Jahren von 2010 bis 2016

Diagnose	Geschlecht	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland ^a								
Schilddrüse (C73)	weiblich	4.624	4.726	4.637	4.372	4.533	5.065	5.281
	männlich	1.817	2.067	1.903	2.080	1.901	2.071	2.502
	gesamt	6.441	6.793	6.540	6.452	6.434	7.136	7.783
Mortalität, Fallzahlen in Deutschland ^b								
Schilddrüse (C73)	weiblich	431	388	419	479	390	416	390
	männlich	275	336	330	297	342	300	286
	gesamt	706	724	749	776	732	716	676
Quellen: a.[42]; Datenstand: 17.12.2019. b. [43]; Datenstand: 17.12.2019.								

Abbildung 3-2 zeigt die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten (nach Europabevölkerung bzw. Europastandard) jeweils pro 100.000 Personen auf. An dieser lässt sich der bereits erwähnte geschlechtsübergreifende Trend beobachten, dass von 1999 bis 2016 die Sterberaten bei steigenden Erkrankungsraten abgenommen haben [3].

Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C73, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020
je 100.000 (alter Europastandard)



© Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut

Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C 73, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020 (je 100.000, alter Europastandard) [3]

Prävalenz

Die 5-Jahres-Prävalenz beim Schilddrüsenkarzinom lag nach Angaben des RKI im Jahr 2016 in Deutschland bei 22.065 für Frauen und 9.068 für Männer (gesamt: 31.133) (siehe Tabelle 3-5) [44]. Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet in diesem Zusammenhang die Zahl der zu einem gegebenen Stichtag (hier 31.12.2016) lebenden Personen, die innerhalb der fünf vorangehenden Jahre neu an bösartigen Tumoren der Schilddrüse erkrankt sind. Berechnet wurde die Prävalenz nach der Methode von Pisani [45] aus den geschätzten Inzidenzraten für Deutschland und den absoluten Überlebensraten [46].

Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Schilddrüse in den Jahren 2010 bis 2016

Diagnose	Geschlecht	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Schilddrüse (C 73)	weiblich	20.650	21.675	21.929	21.434	21.112	21.549	22.065
	männlich	7.823	8.318	8.382	8.514	8.439	8.654	9.068
	gesamt	28.473	29.993	30.311	29.948	29.551	30.203	31.133
Quelle: [44]; Datenstand: 17.12.2019								

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Um für die nächsten fünf Jahre die zu erwartende Änderung der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz zu prognostizieren, werden die Angaben des ZfKD im RKI herangezogen. Basierend auf den derzeit verfügbaren Daten der Jahre 2010 bis 2016 und der durchschnittlichen jährlichen Steigerungsrate wird die Entwicklung der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz bis zum Jahr 2026 prognostiziert.

Extrapolation der Patientenzahlen

Aus den Daten der Jahre 2010 bis 2016 werden die jeweiligen jährlichen Steigerungsrate ermittelt und anschließend der Mittelwert gebildet:

$$\frac{(\text{Fallzahl} - \text{Fallzahl vorheriges Jahr})}{\text{Fallzahl vorheriges Jahr}} \times 100 = \text{Steigerungsrate}$$

Daraus ergeben sich für die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz mittlere Steigerungsrate von 3,35% und 1,53%. Unter der Annahme einer gleichbleibenden Wachstumsrate werden die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz anschließend für die nächsten Jahre linear fortgeschrieben:

$$\begin{aligned} &\text{Fallzahl vorheriges Jahr} \times (1 + \text{mittlere jährliche Steigerungsrate}) \\ &= \text{Fallzahl des jeweils betrachteten Jahres} \end{aligned}$$

Tabelle 3-6: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms (C73) in den Jahren 2021 bis 2026

	Jahr	Inzidenz (C 73)	5-Jahres-Prävalenz (C 73)
Historische RKI-Daten (ZfKD)	2010	6.441	28.473
	2011	6.793	29.993
	2012	6.540	30.311
	2013	6.452	29.948
	2014	6.434	29.551
	2015	7.136	30.203
	2016	7.783	31.133
Prognose ^a	2017	8.044	31.608
	2018	8.313	32.091
	2019	8.591	32.581
	2020	8.879	33.078
	2021	9.176	33.583
	2022	9.484	34.096
	2023	9.801	34.617
	2024	10.130	35.145
	2025	10.469	35.682
	2026	10.819	36.227

^a Fortschreibung der historischen Zahlen des RKI mit Hilfe der mittleren jährlichen Steigerungsrate aus den Jahren 2010 bis 2016 (Inzidenz: 3,35%, 5-Jahres-Prävalenz: 1,53%). Die prognostizierten Patientenzahlen wurden auf ganze Zahlen gerundet. Die Berechnungen sind jeweils mit den nicht-gerundeten Werten erfolgt.

Unter der Annahme einer mittleren jährlichen Steigerungsrate der Inzidenz von 3,35% ergeben sich 9.176 Neuerkrankungen für das Jahr 2021. Bis zum Jahr 2026 ist ein Anstieg der Anzahl der neuerkrankten Patienten auf 10.819 zu erwarten (Tabelle 3-6) [47].

Unter der Annahme einer mittleren jährlichen Steigerungsrate der 5-Jahres-Prävalenz von 1,53% lässt sich für das Jahr 2021 eine 5-Jahres-Prävalenz von 33.583 Erkrankten und für das Jahr 2026 von 36.227 Erkrankten prognostizieren [47].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation

kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)		Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Selpercatinib als Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen	Subpopulation C: Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom und RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib	2 - 16	2 - 14

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für Deutschland liegen zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Selpercatinib, „erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen“, keine öffentlichen Daten vor. Daher werden die Zielpopulation bzw. die Subpopulationen im Folgenden schrittweise hergeleitet. Die prognostizierte Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms für das Jahr 2021 wird als Grundlage der Berechnungen herangezogen.

Für das Jahr 2021 ergibt sich eine prognostizierte Anzahl von 9.176 Patienten, die neu an einem Schilddrüsenkarzinom erkranken (siehe Tabelle 3-6). Über mehrere Rechenschritte wird die Größe der Zielpopulation eingegrenzt [47]. Das DTC wird bei der Herleitung zwischen dem papillärem Schilddrüsenkarzinom (PTC) und dem follikulären Schilddrüsenkarzinom (FTC) unterschieden. Medulläre Schilddrüsenkarzinome werden bei der Herleitung der Zielpopulation im vorliegenden Modul nicht berücksichtigt, da hier keine treibenden Fusionen der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase vorliegen.

Schritte zur Herleitung der Subpopulation C

- Schritt 1: Ermittlung des Anteils der DTC-Patienten (getrennt nach PTC und FTC)
- Schritt 2: Ermittlung des Anteils der fortgeschrittenen DTC-Patienten (Stadium III/IV) (getrennt nach PTC und FTC)
- Schritt 3: Ermittlung des Anteils der DTC-Patienten mit RET-Fusion (getrennt nach PTC und FTC)
- Schritt 4: Umrechnung von inzidenten auf prävalente Fälle (getrennt nach PTC und FTC)
- Schritt 5: Patienten nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib
- Schritt 6: Berechnung des Anteils der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Schritt 1: Ermittlung des Anteils der DTC-Patienten

Entsprechend der Zulassung ist Selpercatinib zur Behandlung von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom, worunter das DTC fällt, indiziert. Zu dem DTC wird sowohl das papilläre als auch das follikuläre Schilddrüsenkarzinom gezählt [48]. Zur Ermittlung des Anteils von Patienten mit den histologischen Subtypen PTC und FTC wird auf verschiedene Publikationen und Registerdatenanalysen des Tumorregisters München (TRM) zurückgegriffen.

In einer deutschen Übersichtsarbeit wird der Anteil von PTC an allen Schilddrüsenkarzinomen mit 80% bis 84% und der Anteil von FTC mit 6% bis 10% benannt [48]. In einer populationsbasierten europäischen Studie, in der 86.690 Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen analysiert wurden, wird für Deutschland der Anteil von PTC an allen Schilddrüsenkarzinomen mit 66% und der Anteil von FTC mit 16% beziffert [49].

Des Weiteren werden Auswertungen des TRM für den Erhebungszeitraum von 1998 bis 2019 herangezogen. Von 7.610 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und dokumentierter Histologie wiesen 78,9% ein papilläres und 9,9% ein follikuläres Schilddrüsenkarzinom auf [50].

Aus den oben genannten Quellen ergibt sich eine Spanne für den Anteil von PTC an allen Schilddrüsenkarzinomen von 66% bis 84%. Bei einer prognostizierten Inzidenz von 9.176 Schilddrüsenkarzinompatienten im Jahr 2021 ergeben sich 6.056 bis 7.708 Patienten mit einem PTC in Deutschland.

Für das FTC wird aufgrund der oben genannten Quellen eine Spanne von 6% bis 16% angenommen. Bei einer prognostizierten Inzidenz von 9.176 Schilddrüsenkarzinompatienten im Jahr 2021 ergeben sich 551 bis 1.468 Patienten mit einem FTC in Deutschland.

Schritt 2: Ermittlung des Anteils der DTC-Patienten mit fortgeschrittenem DTC (Stadium III/IV) (getrennt nach PTC und FTC)

Entsprechend der Zulassung ist Selpercatinib zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom indiziert. Da keine öffentlichen Daten zu Patienten mit einem fortgeschrittenen PTC bzw. FTC identifiziert werden konnten, werden zur Operationalisierung der Patienten sowohl Angaben aus einer niederländischen Publikation als auch Angaben aus dem TRM zu Patienten mit einem Progressionsereignis herangezogen.

In einer retrospektiven monozentrischen niederländischen Studie wurden sowohl PTC-Patienten (n=628) als auch FTC-Patienten (n=164) analysiert, die zwischen den Jahren 2002 und 2016 diagnostiziert wurden. Von den eingeschlossenen PTC-Patienten wiesen 7,8% ein fortgeschrittenes Stadium auf (Stadium III: 3,7%, Stadium IV: 4,1%). Bei Betrachtung der FTC-Patienten ergab sich ein Anteil von Patienten im fortgeschrittenen Stadium von 23,8% (Stadium III: 4,3%, Stadium IV: 19,5%) [51].

Laut den Ergebnissen des TRM haben 6,0% der Patienten mit einem PTC (358 von 5.928 auswertbaren Personen) und 22,8% der Patienten mit einem FTC (196 von 859 ausgewerteten Personen) zwischen 1998 und 2019 ein Progressionsereignis im Krankheitsverlauf gehabt. Unter einem Progressionsereignis werden hier Lokalrezidive, regionäre Lymphknotenrezidive oder neu auftretende Metastasen verstanden [52, 53].

Es wird angenommen, dass Progressionsereignisse im Krankheitsverlauf (Fortschreiten der Erkrankung nach vorhergehender Therapie) eher in den fortgeschrittenen Stadien auftreten, sodass die Angaben des TRM als Untergrenze für Patienten mit einem fortgeschrittenen FTC bzw. PTC verwendet wird. Als Obergrenze werden die Angaben zum Anteil von Patienten in den fortgeschrittenen Stadien aus der oben vorgestellten retrospektiven monozentrischen Studie herangezogen (Spanne FTC: 22,8% bis 23,8%; Spanne PTC: 6,0% bis 7,8%).

Werden diese Anteile auf die prognostizierten und geschätzten Patienten aus Schritt 1 angewandt, ergeben sich 363 bis 601 Patienten mit einem fortgeschrittenen PTC bzw. 126 bis 349 Patienten mit fortgeschrittenem FTC.

Schritt 3: Ermittlung des Anteils der DTC-Patienten mit RET-Fusion (getrennt nach PTC und FTC)

Selpercatinib ist zur Behandlung von Schilddrüsenkarzinom-Patienten mit bestehender Fusion der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase indiziert. Zur Bestimmung des Anteils von Patienten mit PTC und FTC mit RET-Fusion wird auf verschiedene Publikationen zurückgegriffen.

In einem Übersichtsartikel zum RET-Protoonkogen wird die Häufigkeit von RET-Fusionen und Mutationen bei unterschiedlichen Indikationen und histologischen Subtypen dargestellt. Zurückgegriffen wurde dabei auf die Datenbank des Projekt Genie (n=70.679) und die TCGA

(The Cancer Genome Atlas) PanCancer Atlas Studien (n=10.967). Für das PTC wird die Häufigkeit von RET-Fusionen mit 2,3% (13 von 560 analysierten Fällen) bis 7,2% (36 von 500 analysierten Fällen) benannt [21].

In einer weiteren Publikation werden die Ergebnisse einer genetischen Analyse von 583 fortgeschrittenen DTCs mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) Panels berichtet. RET-Fusionen wurden hier bei 7% der PTC-Proben detektiert [54]. Ein ähnlicher RET-Fusionsanteil beim PTC von 6,8 % [55] wird in einer Publikation des Cancer Genome Atlas Research Networks berichtet. Daher wird für die folgenden Berechnung eine Spanne von 2,3% bis 7,2% zugrunde gelegt.

In der COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer) Datenbank sind 118 FTC-Patienten mit RET-Test dokumentiert, von denen 3,4% (4 von 118) eine RET-Fusion aufwiesen [56]. In der oben vorgestellten Übersichtsarbeit für das Hürthle-Zell-Karzinom (Unterform des FTC) wird eine RET-Fusionsrate von 1,85% angegeben [21]. Allerdings wurde in Studien mit FTC-Patienten teilweise auch keine RET-Fusionen gefunden oder berichtet, dass RET-Fusionen generell nicht bei diesem histologischen Subtyp auftauchen [54, 57]. Für die weiteren Berechnung wird eine Spanne von 1,85% bis 3,4% zugrunde gelegt.

Werden diese Anteile auf die prognostizierten und geschätzten Patienten aus Schritt 2 angewandt, ergeben sich 8 bis 43 Patienten mit einem PTC mit RET-Fusion, bzw. 2 bis 12 Patienten mit FTC mit RET-Fusion.

Schritt 4: Umrechnung von inzidenten auf prävalente Fälle (getrennt nach PTC und FTC)

Da keine Daten zur Prävalenz des PTC bzw. FTC in der Indikation von Selpercatinib vorliegen, wird zur Berechnung der Prävalenz auf den Ansatz analog zur Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 5b (Sozialgesetzbuch) SGB V von Lenvatinib (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-428) zurückgegriffen [58]. Eine Umrechnung der Inzidenz auf die Prävalenz ist aufgrund der geringen 1-Jahres-Sterberaten beim Schilddrüsenkarzinom erforderlich, da eine solitäre Herleitung der Zielpopulation über die jährliche Inzidenz die Zielpopulation stark unterschätzen würde.

Den nachfolgenden Berechnungen liegt zum einen die Anzahl der Patienten aus Schritt 3 (fortgeschrittene PTC-Patienten bzw. FTC-Patienten mit einer RET-Fusion) zugrunde als auch eine 1-Jahres-Sterberate von rund 16%, die analog im Nutzenbewertungsverfahren von Lenvatinib gewählt wurde. Diese basiert auf der Annahme, dass das mediane Überleben von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom nach der ersten Progression bei ca. vier Jahren liegt [58].

Um die Entwicklung der Prävalenz (in Abhängigkeit von der Inzidenz und Sterberate) über die Zeit abzurechnen, wird nachfolgende Formel verwendet.

$$P_{n+1} = P_n + I - (P_n + I) \times \text{Sterberate}$$

(P_n =Prävalenz nach n Jahren; I = Jahresinzidenz)

Die Hochrechnung wird dabei so lange durchgeführt, bis sich konstante Grenzwerte für P (Schätzung für die Prävalenz) ergeben.

Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9 stellen das Vorgehen bei der Umrechnung von Inzidenz auf Prävalenz dar. Im ersten Jahr wird die Inzidenz gleich der Prävalenz gesetzt.

Tabelle 3-8: Umrechnung auf die Prävalenz im Verlauf der Zeit (PTC)

Jahr (n)	Untere Grenze Inzidenz	Untere Grenze Prävalenz	Rechnung	Abs. Wert (P)	Obere Grenze Inzidenz	Obere Grenze Prävalenz	Rechnung	Abs. Wert (P)
1	8	8	$P_1 = 8+8 - (8+8) \times 0,16$	13	43	43	$P_1 = 43+43 - (43+43) \times 0,16$	72
2	8	13	$P_2 = 8+13 - (8+13) \times 0,16$	18	43	72	$P_2 = 43+72 - (43+72) \times 0,16$	97
...
14	8	39	$P_{14} = 8+39 - (8+39) \times 0,16$	39	43	207	$P_{14} = 43+207 - (43+207) \times 0,16$	210
...
24	8	39	$P_{14} = 8+39 - (8+39) \times 0,16$	39	43	223	$P_{24} = 43+223 - (43+223) \times 0,16$	223

Tabelle 3-9: Umrechnung auf die Prävalenz im Verlauf der Zeit (FTC)

Jahr (n)	Untere Grenze Inzidenz	Untere Grenze Prävalenz	Rechnung	Abs. Wert (P)	Obere Grenze Inzidenz	Obere Grenze Prävalenz	Rechnung	Abs. Wert (P)
1	2	2	$P_1 = 2+2 - (2+2) \times 0,16$	3	12	12	$P_1 = 12+12 - (12+12) \times 0,16$	20
2	2	3	$P_2 = 2+3 - (2+3) \times 0,16$	4	12	20	$P_2 = 12+20 - (12+20) \times 0,16$	27
...

Jahr (n)	Untere Grenze Inzidenz	Untere Grenze Prävalenz	Rechnung	Abs. Wert (P)	Obere Grenze Inzidenz	Obere Grenze Prävalenz	Rechnung	Abs. Wert (P)
7	2	8	$P_7 = 2+8 - (2+8) \times 0,16$	8	12	45	$P_7 = 12+45 - (12+45) \times 0,16$	48
...
17	2	8	$P_{17} = 2+8 - (2+8) \times 0,16$	8	12	60	$P_{17} = 12+60 - (12+60) \times 0,16$	60

Bei der Hochrechnung ergeben sich laut Tabelle 3-8 bei der unteren Grenze der Prävalenz ab $n=14$ und bei der oberen Grenze der Prävalenz ab $n=24$ konstante Grenzwerte für P beim PTC und somit eine Spanne von 39 bis 223 Patienten in der Zielpopulation.

Bei der Hochrechnung ergeben sich laut Tabelle 3-9 bei der unteren Grenze der Prävalenz ab $n=7$ und bei der oberen Grenze der Prävalenz ab $n=17$ konstante Grenzwerte für P beim FTC und somit eine Spanne von 8 bis 60 Patienten in der Zielpopulation.

Insgesamt ergeben sich für das DTC (PTC und FTC zusammen) 47 bis 283 Patienten in der Zielpopulation.

Schritt 5: Patienten nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib

Zur Ermittlung der Patienten, die nach vorheriger Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib eine weitere systemische Therapie benötigen, wird der Anteil an Patienten herangezogen, die in der Erstlinientherapie oder in einer weiteren Therapielinie mit Sorafenib oder Lenvatinib therapiert wurden und eine weitere systemische Therapie erhalten haben.

Sorafenib und/oder Lenvatinib in der Erstlinientherapie

Im Rahmen des Arztsurveys von Kantar Health, welches 2020 in Westeuropa durchgeführt wurde [59], wurden Patienten mit DTC hinsichtlich ihrer Behandlungsmuster analysiert. Befragt wurden 100 Ärzte im April 2020 (22 Ärzte aus Deutschland, jeweils 21 aus Spanien und Frankreich, 20 aus Italien und 16 aus Großbritannien), die insgesamt 4.454 Schilddrüsenkarzinom-Patienten behandelt haben. Gemäß der Analyse haben 36,5% der Patienten mit lokalem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem PTC oder FTC (DTC) eine Erstlinientherapie erhalten. Von diesen wurden 14,9% mit Sorafenib und 25,3% mit Lenvatinib behandelt. Von den Patienten, die mit einer systemischen Erstlinientherapie behandelt wurden, wurden demnach 40,2% mit Sorafenib und/oder Lenvatinib therapiert. Bezogen auf die Patienten aus Schritt 4 führt dies zu 7 bis 42 Patienten, die Sorafenib und/oder Lenvatinib in der Erstlinientherapie erhalten. Des Weiteren wird in dem Report von Kantar Health angegeben,

wie viele Patienten weitere Therapielinien aufweisen, diese sind allerdings nur noch auf metastasierte DTC-Patienten bezogen. Demnach bekommen 34% aller metastasierter DTC-Patienten mit einer systemischen Erstlinientherapie eine systemische Zweitlinientherapie [59]. Aufgrund fehlender spezifischer Angaben zu Patienten, die in der Erstlinientherapie Lenvatinib oder Sorafenib angewandt haben, wird der Anteil von 34% zur weiteren Berechnung verwendet. Hieraus ergeben sich 2 bis 14 Patienten, die in der Erstlinientherapie Sorafenib und/oder Lenvatinib erhalten haben und eine Zweitlinientherapie benötigen.

Sorafenib und/oder Lenvatinib in der Zweitlinientherapie

Patienten, die zwar nicht in der Erstlinientherapie Lenvatinib oder Sorafenib erhalten haben, allerdings in späteren Therapielinien, sind für die Zielpopulation ebenso relevant. Der Arztsurvey von Kantar Health liefert hierzu Daten. Diese beziehen sich allerdings nicht mehr allein auf Patienten mit metastasiertem DTC, sondern ebenso auf Patienten mit metastasiertem MTC und anaplastischem Schilddrüsenkarzinom (ATC). Im Bericht wird angegeben, dass in der Zweitlinientherapie 12,7% der Patienten Lenvatinib und 11,8% der Patienten Sorafenib erhalten haben [59]. Es wird angenommen, dass diese Patienten die entsprechenden Therapien nicht schon in der Erstlinie erhalten haben. Aus den Angaben des Arztsurveys ergeben sich 1 bis 9 Patienten, die in der Zweitlinientherapie mit Sorafenib oder Lenvatinib behandelt werden. Des Weiteren wird in dem Report von Kantar Health angegeben, dass 24% aller metastasierter Patienten mit Schilddrüsenkarzinom mit einer systemischen Zweitlinientherapie eine systemische Drittlinientherapie bekommen haben [59]. Hieraus ergeben sich 0 bis 2 Patienten, die in der Zweitlinientherapie Sorafenib und/oder Lenvatinib erhalten haben und für eine Drittlinientherapie infrage kommen.

Sorafenib und/oder Lenvatinib in der Drittlinientherapie

Im Kantar Health Arztsurvey wird darüber hinaus angegeben, dass in der systemischen Drittlinientherapie 8% der Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom mit Lenvatinib und 12% mit Sorafenib behandelt werden. Hieraus ergeben sich 0 bis 2 Patienten, die in der Drittlinientherapie mit den beiden genannten Wirkstoffen behandelt wurden. Des Weiteren wird angegeben, dass 17% aller metastasierter Patienten, die eine Drittlinientherapie erhalten haben, eine Viertlinientherapie bekommen haben. Bezogen auf genannte Spanne, ergibt dies keine Patienten, die in der Drittlinientherapie Sorafenib oder Lenvatinib erhalten haben und für eine weitere systemische Therapie infrage kommen.

Die Angaben zu den Patienten, die mit Sorafenib und/oder Lenvatinib in der Zweit- oder Drittlinie behandelt wurden sind, sind mit Unsicherheiten behaftet. Diese entstehen zum einen aus der fehlenden Spezifikation auf DTC-Patienten, zum anderen kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die Patienten mit den genannten Wirkstoffen in der Zweit- oder Drittlinientherapie diese nicht doch schon bereits in einer vorangegangenen Therapielinie erhalten haben. Daher fließen die Angaben zu den Patienten, die Sorafenib und/oder Lenvatinib in der Zweit- oder Drittlinie erhalten haben und für eine weitere systemische Therapie infrage kommen, lediglich in die Obergrenze der Spanne der Zielpopulation ein.

Es ergeben sich 2 bis 16 Patienten, die bereits Sorafenib und/oder Lenvatinib erhalten haben und für eine weitere systemische Therapielinie in Betracht kommen.

Schritt 6: Berechnung des Anteils der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Für die Berechnung der Anzahl an Patienten der Zielpopulation in der GKV, die für eine Behandlung mit Selpercatinib in Frage kommen, wurde die Anzahl der GKV-Versicherten zum 1. Juli 2020 in Relation zur Bevölkerungszahl zum selben Zeitpunkt (30. Juni 2020) gestellt. Bei 73.357.859 GKV-Versicherten [60] und 83.122.889 Einwohnern in der Bundesrepublik [61] im Jahr 2020 ergibt sich ein GKV-Anteil von 88,3%. Dieser Anteil von GKV-Versicherten wird auch für die Jahre nach 2020 angekommen.

Die prognostizierte Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2021 für die Behandlung mit Selpercatinib in der durch den G-BA definierten Population in Frage kommen, beträgt somit:

Subpopulation C: Patienten nach vorheriger Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib

2 bis 14 Patienten

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Selpercatinib als Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen	Subpopulation C: Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom und RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib	Nicht quantifizierbar	2- 14

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis der epidemiologischen Herleitung (siehe Abschnitt 3.2.4) wurden die in Tabelle 3-10 GKV-versicherten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom und RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib in den einzelnen Subgruppen ermittelt. Alle zur Herleitung verwendeten Quellen sind in Abschnitt 3.2.4 beschrieben und zitiert.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche

sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Ermittlung der epidemiologischen Daten erfolgte über eine Datenbankabfrage beim ZfKD am RKI sowie auf Basis der gemeinsam mit der GEKID zweijährlich publizierten Berichte „Krebs in Deutschland“. Darüber hinaus wurden Veröffentlichungen des TRM und über eine orientierende Recherche identifizierte Publikationen herangezogen. Des Weiteren wurden auch Quellen aus anderen Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Verfahren in der Indikation Schilddrüsenkarzinom herangezogen. Der Anteil der in der GKV-versicherten Patienten wurde den „Zahlen und Fakten zur Krankenversicherung“ des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen, die Angaben zu den Bevölkerungszahlen wurden von der Webseite des Statistischen Bundesamtes abgerufen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland, B. V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Februar 2021.

2. Dralle, H., Machens, A. Surgical approaches in thyroid cancer and lymph-node metastases. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008; 22(6): 971-87.

3. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) und dem Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Korrigierte Fassung vom 17.08.2020. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile. Abgerufen am 15.12.2021.

4. Fugazzola, L., Elisei, R., Fuhrer, D., Jarzab, B., Leboulleux, S. et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J* 2019; 8(5): 227-245.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI). Schilddrüsenkrebs. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs_node.html. Abgerufen am: 22.01.2021.
6. Tiedje, V., Schmid, K. W., Weber, F., Bockisch, A., Fuhrer, D. Differenzierte Schilddrüsenkarzinome. *Der Internist* 2015; 56(2): 153-168.
7. Dettmer, M. S., Schmitt, A., Komminoth, P., Perren, A. [Poorly differentiated thyroid carcinoma : An underdiagnosed entity. German version]. *Pathologie* 2019; 40(3): 227-234.
8. Karges, W., Brabant, G. Schilddrüsenkarzinom – Klinik und Diagnostik. *Der Onkologe* 2010; 16(7): 657-665.
9. Filetti, S., Durante, C., Hartl, D., Leboulleux, S., Locati, L. D. et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30(12): 1856-1883.
10. Durante, C., Haddy, N., Baudin, E., Leboulleux, S., Hartl, D. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8): 2892-9.
11. Applewhite, M. K., James, B. C., Kaplan, S. P., Angelos, P., Kaplan, E. L. et al. Quality of Life in Thyroid Cancer is Similar to That of Other Cancers with Worse Survival. *World J Surg* 2016; 40(3): 551-61.
12. Tan, L. G., Nan, L., Thumboo, J., Sundram, F., Tan, L. K. Health-related quality of life in thyroid cancer survivors. *Laryngoscope* 2007; 117(3): 507-10.
13. Goswami, S., Mongelli, M., Peipert, B. J., Helenowski, I., Yount, S. E. et al. Benchmarking health-related quality of life in thyroid cancer versus other cancers and United States normative data. *Surgery* 2018; 164(5): 986-992.
14. Ruegemer, J. J., Hay, I. D., Bergstralh, E. J., Ryan, J. J., Offord, K. P. et al. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67(3): 501-8.

15. Belli, C., Penault-Llorca, F., Ladanyi, M., Normanno N, Scoazec J-Y et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 2021; article in press.
16. Takahashi, M., Ritz, J., Cooper, G. M. Activation of a novel human transforming gene, *ret*, by DNA rearrangement. *Cell* 1985; 42(2): 581-8.
17. Bronte, G., Ulivi, P., Verlicchi, A., Cravero, P., Delmonte, A. et al. Targeting RET-rearranged non-small-cell lung cancer: future prospects. *Lung Cancer (Auckl)* 2019; 10: 27-36.
18. Mulligan, L. M. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer* 2014; 14(3): 173-86.
19. Drilon, A., Hu, Z. I., Lai, G. G. Y., Tan, D. S. W. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15(3): 151-167.
20. Arighi, E., Borrello, M. G., Sariola, H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16(4-5): 441-67.
21. Kohno, T., Tabata, J., Nakaoku, T. REToma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. *Carcinogenesis* 2020; 41(2): 123-129.
22. Subbiah, V., Yang, D., Velcheti, V., Drilon, A., Meric-Bernstam, F. State-of-the-Art Strategies for Targeting RET-Dependent Cancers. *J Clin Oncol* 2020; 38(11): 1209-1221.
23. Grieco, M., Santoro, M., Berlingieri, M. T., Melillo, R. M., Donghi, R. et al. PTC is a novel rearranged form of the *ret* proto-oncogene and is frequently detected in vivo in human thyroid papillary carcinomas. *Cell* 1990; 60(4): 557-63.
24. Nikiforov, Y. E. RET/PTC rearrangement in thyroid tumors. *Endocr Pathol* 2002; 13(1): 3-16.
25. Romei, C., Ciampi, R., Elisei, R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12(4): 192-202.

26. Fenton, C. L., Lukes, Y., Nicholson, D., Dinauer, C. A., Francis, G. L. et al. The *ret*/PTC mutations are common in sporadic papillary thyroid carcinoma of children and young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(3): 1170-5.
27. Unger, K., Zitzelsberger, H., Salvatore, G., Santoro, M., Bogdanova, T. et al. Heterogeneity in the distribution of RET/PTC rearrangements within individual post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(9): 4272-9.
28. Ricarte-Filho, J. C., Li, S., Garcia-Rendueles, M. E., Montero-Conde, C., Voza, F. et al. Identification of kinase fusion oncogenes in post-Chernobyl radiation-induced thyroid cancers. *J Clin Invest* 2013; 123(11): 4935-44.
29. Kato, S., Subbiah, V., Marchlik, E., Elkin, S. K., Carter, J. L. et al. RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients. *Clinical Cancer Research* 2017; 23(8): 1988.
30. Brandenburg, T., Fuhrer, D. [Systemic treatment of metastasized thyroid cancer-approved treatments and new approaches]. *Chirurg* 2020; 91(12): 1038-1043.
31. Brose, M. S., Nutting, C. M., Jarzab, B., Elisei, R., Siena, S. et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384(9940): 319-28.
32. Schlumberger, M., Tahara, M., Wirth, L. J., Robinson, B., Brose, M. S. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(7): 621-30.
33. Robinson, B., Schlumberger, M., Wirth, L. J., Dutcus, C. E., Song, J. et al. Characterization of Tumor Size Changes Over Time From the Phase 3 Study of Lenvatinib in Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(11): 4103-4109.
34. Haddad, R. I., Schlumberger, M., Wirth, L. J., Sherman, E. J., Shah, M. H. et al. Incidence and timing of common adverse events in Lenvatinib-treated patients from the SELECT trial and their association with survival outcomes. *Endocrine* 2017; 56(1): 121-128.
35. Subbiah, V., Velcheti, V., Tuch, B. B., Ebata, K., Busaidy, N. L. et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. *Ann Oncol* 2018; 29(8): 1869-1876.
36. Wirth, L. J., Sherman, E., Robinson, B., Solomon, B., Kang, H. et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 2020; 383(9): 825-835.

37. Eli Lilly and Company. Regulatory Response to D120 List of Questions. LY3527723(selpercatinib). 2020.
38. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM Version 2020. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/>. Abgerufen am 23.01.2021.
39. International Agency for Research on Cancer Cancer fact sheets: Thyroid. 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/32-Thyroid-fact-sheet.pdf>. Abgerufen am 23.01.2021.
40. Wiltshire, J. J., Drake, T. M., Uttley, L., Balasubramanian, S. P. Systematic Review of Trends in the Incidence Rates of Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26(11): 1541-1552.
41. Li, M., Brito, J. P., Vaccarella, S. Long-Term Declines of Thyroid Cancer Mortality: An International Age-Period-Cohort Analysis. *Thyroid* 2020; 30(6): 838-846.
42. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage: Schilddrüse (C73). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Datenstand: 17.12.2019. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Abgerufen am 23.01.2021.
43. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage: Schilddrüse (C73). Mortalität, Fallzahlen in Deutschland. Datenstand: 17.12.2019. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Abgerufen am 23.01.2021.
44. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) Datenbankabfrage: Schilddrüse (C73). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. Datenstand: 17.12.2019. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Abgerufen am 23.01.2021.
45. Pisani, T., Bononi, M., Pantellini, F., Vecchione, A., Giovagnoli, M. R. Thyroiditis and oncocytic carcinoma: incidental association? A case report. *Anticancer Res* 2002; 22(6B): 3525-7.
46. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) Wie wurde die 5-Jahres-Prävalenz berechnet?

https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Praevalenzsschaetzung/praevalenzschaetzung_node.html. Abgerufen am 15.12.2020.

47. Lilly Deutschland GmbH Berechnungsschritte der Angaben in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 des Moduls 3C im Rahmen der Nutzenbewertung von Selpercatinib.2021.

48. Paschke, R., Lincke, T., Müller, S. P., Kreissl, M. C., Dralle, H. et al. The Treatment of Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. *Deutsches Arzteblatt international* 2015; 112(26): 452-458.

49. Dal Maso, L., Tavilla, A., Pacini, F., Serraino, D., van Dijk, B. A. C. et al. Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: A population-based study in 29 European countries from EURO CARE-5. *European Journal of Cancer* 2017; 77: 140-152.

50. Tumorregister München (TRM) ICD-10 C73: Schilddrüsenkarzinom. Survival. Stand: 05.11.2020. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73_G-ICD-10-C73-Schilddruesenkarzinom-Survival.pdf. Abgerufen am 23.01.2021.

51. van Velsen, E. F. S., Stegenga, M. T., van Kemenade, F. J., Kam, B. L. R., van Ginhoven, T. M. et al. Comparing the Prognostic Value of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer/Tumor Node Metastasis Staging System Between Papillary and Follicular Thyroid Cancer. *Thyroid* 2018; 28(8): 976-981.

52. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C73: Papilläres Schilddrüsenca. Survival. Stand: 05.11.2020. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73P_G-ICD-10-C73-Papillaeres-Schilddruesenca.-Survival.pdf. Abgerufen am 23.01.2021.

53. Tumorregister München (TRM) ICD-10 C73: Follikuläres Schilddrüsenca. Survival. Stand: 05.11.2020. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73F_G-ICD-10-C73-Follikulaeres-Schilddruesenca.-Survival.pdf. Abgerufen am 23.01.2021.

54. Pozdeyev, N., Gay, L. M., Sokol, E. S., Hartmaier, R., Deaver, K. E. et al. Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. *Clin Cancer Res* 2018; 24(13): 3059-3068.

55. Cancer Genome Atlas Research Network Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014; 159(3): 676-690.

56. Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer (COSMIC). COSMIC v92, released 27-AUG-20. Cancer Browser. Tissue selection: thyroid; sub-histology selection: follicular carcinoma. <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/browse/tissue>. Abgerufen am 05.01.2021.

57. Santoro, M., Moccia, M., Federico, G., Carlomagno, F. RET Gene Fusions in Malignancies of the Thyroid and Other Tissues. *Genes (Basel)* 2020; 11(4).

58. Eisai GmbH Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lenvatinib (Lenvima®). Modul 3A. Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat. 2019. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2954/2019-02-14_Modul%203A_Lenvatinib.pdf. Abgerufen am 23.01.2021.

59. Kantar Health CancerMPact® Treatment Architecture. Thyroid Framework EU5.2020.

60. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 1. Juli 2020). <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>. Abgerufen am 08.01.2021.

61. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand (Deutschland). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf, <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html> Stichtag: 30.06.2020. Abgerufen am: 08.01.2021.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib	Patienten mit fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen und RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib	kontinuierlich (zweimal täglich)	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Subpopulation C				
Best Supportive Care	Patienten mit fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen und RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib	patientenindividuell unterschiedlich		
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Selpercatinib

Selpercatinib als Monotherapie wird zweimal täglich oral eingenommen [1]. Für die Behandlungsdauer von Selpercatinib wird daher rechnerisch ein Jahr angenommen und der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von 365 Tagen zugrunde gelegt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen und RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib (Subpopulation C)

Best Supportive Care

Da BSC patientenindividuell bestimmt wird, wird auf die Quantifizierung der Kosten für Arzneimittel und darüberhinausgehende Behandlungen, die im Rahmen von BSC angewendet werden, verzichtet. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird daher im Folgenden eine patientenindividuell unterschiedliche und kontinuierliche BSC-Versorgung angenommen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch

bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Selpercatinib	Patienten mit fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen und RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib	kontinuierlich (zweimal täglich)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Subpopulation C			
Best Supportive Care	Patienten mit fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen und RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib	patientenindividuell unterschiedlich	
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel,	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen
--	---	--	----------------------------------	---

zweckmäßige Vergleichstherapie)				Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib	Patienten mit fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen und RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib	365	Unter 50 kg: 120 mg pro Gabe (2 x 120 mg pro Tag) entsprechend: 2 x 40 mg 2 x 80 mg Ab 50 kg: 320 mg pro Gabe (2 x 160 mg pro Tag) entsprechend: 4 x 80 mg	Unter 50 kg: 730 x 40 mg + 730 x 80 mg Ab 50 kg: 1.460 x 80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Subpopulation C				
Best Supportive Care	Patienten mit fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen und RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib	patientenindividuell unterschiedlich		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Grundlagen der Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patient ergeben sich aus der eingesetzten Dosis des jeweiligen Arzneimittels, welche der aktuell gültigen Fachinformation entnommen wurde.

Zu bewertendes Arzneimittel

Selpercatinib

Die empfohlene Dosis von Selpercatinib unter 50 kg Körpergewicht beträgt 120 mg zweimal täglich, entsprechend 2 x 40 mg und 2 x 80 mg (87.600 mg pro Patient pro Jahr). Ab 50 kg Körpergewicht beträgt die empfohlene Dosierung 160 mg zweimal täglich, entsprechend 4 x 80 mg [1]. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 1.460 x 80 mg (116.800 mg pro Patient pro Jahr).

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen und RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib (Subpopulation C)

Best Supportive Care

Da BSC patientenindividuell bestimmt wird, wird auf die Quantifizierung des Jahresverbrauches für Arzneimittel und darüberhinausgehende Behandlungen, die im Rahmen von BSC angewendet werden, verzichtet. Es wird daher eine patientenindividuell unterschiedliche und kontinuierliche BSC-Versorgung angenommen.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Selpercatinib	Retsevmo (PZN 16929933) 60 Hartkapseln à 40 mg 3.719,15 €	3.508,26 € (209,13 €; 1,77 €)
	Retsevmo (PZN 16929910) 60 Hartkapseln à 80 mg 7.380,94 €	6.960,92 € (418,25 €; 1,77 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Subpopulation C		
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die angenommene Behandlungsdauer von einem Jahr wird grundsätzlich das wirtschaftlichste Arzneimittel in der entsprechenden Packungsgröße ausgewählt. Für die oral verabreichten Arzneimittel, für die keine maximal vorgegebene Behandlungsdauer vorliegt, erfolgt die Berechnung der Jahrestherapiekosten tablettengenau, und es wird kein Verwurf berücksichtigt.

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, wie der Herstellerrabatt (§ 130a Sozialgesetzbuch V [SGB V]), wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.01.2021) [2] entnommen. Vom AVP wurden anschließend die vom Hersteller zu gewährenden Rabatte (§ 130a Abs. 1 SGB V) sowie der Apothekenabschlag für verschreibungspflichtige Arzneimittel in Höhe von derzeit 1,77 € (§ 130 Abs. 1 SGB V) abgezogen [3].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen

Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib	Patienten mit fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen und RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Subpopulation C				
Best Supportive Care	Patienten mit fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen und RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib	patientenindividuell unterschiedlich		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden anhand der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen ermittelt. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels im Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt und das nur, sofern regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Testung auf eine RET-Fusion

Die Testung des Mutationsstatus stellt eine generelle Voraussetzung für die Einleitung einer Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Von der ESMO sind kürzlich detaillierte Empfehlungen für den routinemäßigen klinischen Nachweis von Alterationen des RET-Gens publiziert worden [4]. Die Testung des Mutationsstatus kann somit als Routineuntersuchung vor Beginn jedweder Therapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen/metastasiertem NSCLC angesehen werden, die dafür zusätzlich notwendigen GKV-Kosten werden im nachfolgenden nicht aufgeführt.

Selpercatinib

Für Selpercatinib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Best Supportive Care ist patientenindividuell unterschiedlich. Durch die individuelle Variabilität der Behandlungsoptionen ist eine Darstellung der zusätzlichen GKV-Leistungen nicht möglich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Selpercatinib	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Subpopulation C	
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Für das zu bewertende Arzneimittel Selpercatinib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care ist patientenindividuell unterschiedlich, weswegen die Kosten nicht operationalisiert werden können.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Selpercatinib	Patienten mit fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen und RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Subpopulation C			
Best Supportive Care	Patienten mit fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen und RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib	patientenindividuell unterschiedlich	

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede

Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib	Patienten mit fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen und RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib	Unter 50 kg:	-	-	Unter 50 kg:
		127.374,96 €			127.374,96 €
		Ab 50 kg:			Ab 50 kg:
		169.382,39 €			169.382,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Subpopulation C					
Best Supportive Care	Patienten mit fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen und RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib	patientenindividuell unterschiedlich			

Die in Tabelle 3-18 dargestellten Jahrestherapiekosten für die GKV basieren auf der Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten [3].

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zielpopulation von Selpercatinib umfasst erwachsene Patienten mit bestehender RET-Fusion beim fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach vorheriger Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen. Die zu erwartenden Marktanteile von Selpercatinib sind derzeit nicht zuverlässig abzuschätzen. Bei der Herleitung der Patientenzahlen wurde darüber hinaus nicht berücksichtigt, dass nicht alle Schilddrüsenkarzinompatienten vor Beginn einer systemischen Therapie auf Ihren RET-Mutationsstatus getestet werden.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Selpercatinib nicht angezeigt, wenn eine Überempfindlichkeit gegen Selpercatinib oder eines der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels besteht. Die Behandlung mit Selpercatinib wird während einer Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne effektive Maßnahmen zur Kontrazeption nicht empfohlen [1]. Die Rate an Therapieabbrüchen in der Versorgungsrealität ist zum jetzigen Zeitpunkt schwierig einzuschätzen. In der zulassungsrelevanten Studie Libretto-001 brachen 2% der Patienten die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab [5].

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Es ist zu erwarten, dass die Patienten in der Zielpopulation sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich mit Selpercatinib behandelt werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da zum aktuellen Zeitpunkt eine zuverlässige Schätzung zu den zu erwartenden Versorgungsanteilen nicht möglich ist, können auch keine Änderungen von Jahrestherapiekosten plausibel dargelegt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationen bezüglich des Anwendungsmodus und der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen. Für Informationen zu Preisen wurden die Lauer-Taxe (Stand: 15.01.2021) herangezogen. Die Berechnungen wurden in Excel mit nicht gerundeten Zahlen durchgeführt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland, B. V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Februar 2021.
2. WEBAPO Infosystem - Lauer - Fischer. Auszüge aus der Lauer-Taxe für das Nutzendossier Selpercatinib. 2020. <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>. Abgerufen zum Stand vom 15.01.2021.
3. Lilly Deutschland GmbH Herleitungsschritte der Angaben im Abschnitt 3.3. des Moduls 3C im Rahmen der Nutzenbewertung von Selpercatinib.2021.
4. Belli, C., Penault-Llorca, F., Ladanyi, M., Normanno N, Scoazec J-Y et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. Ann Oncol 2021; article in press.
5. Wirth, L. J., Sherman, E., Robinson, B., Solomon, B., Kang, H. et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. N Engl J Med 2020; 383(9): 825-835.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Selpercatinib wurden der Fachinformation entnommen ([1] Stand: Februar 2021).

Diagnostik

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.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Infrastruktur

Dieses Arzneimittel bedarf keiner besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung. Es bestehen keine weiteren Anforderungen an die Infrastruktur.

Dosierung und Art der Anwendung

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.

Behandlungsdauer

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

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn der Patient sich erbricht oder eine Dosis auslässt, sollte er angewiesen werden, die nächste Dosis wie ursprünglich geplant einzunehmen; eine zusätzliche Dosis sollte nicht eingenommen werden.

Überdosierung

Symptome einer Überdosierung wurden nicht festgestellt. Im Falle einer vermuteten Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung durchgeführt werden.

Dosisanpassungen

Die jeweils vorgesehene Selpercatinib Dosis sollte um 50 % reduziert werden, wenn sie parallel mit einem starken CYP3A-Inhibitor verabreicht wird. Wenn der CYP3A-Inhibitor abgesetzt wird, sollte Selpercatinib auf die Dosis erhöht werden, die vor Einnahme des Inhibitors verwendet wurde (nach 3-5 Halbwertszeiten des CYP3A-Inhibitors).

Bestimmte unerwünschte Ereignisse können eine Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion erforderlich machen. Die Dosisanpassungen sind in Tabelle 3-19 und in Tabelle 3-20 zusammengefasst.

Tabelle 3-19: Empfehlungen zur gewichtsabhängigen Dosisanpassung bei unerwünschten Ereignissen [1]

Dosisanpassung	Erwachsene und Jugendliche ≥ 50 kg	Erwachsene und Jugendliche < 50 kg
Startdosis	160 mg zweimal täglich oral	120 mg zweimal täglich oral
Erste Dosisreduktion	120 mg zweimal täglich oral	80 mg zweimal täglich oral
Zweite Dosisreduktion	80 mg zweimal täglich oral	40 mg zweimal täglich oral
Dritte Dosisreduktion	40 mg zweimal täglich oral	nicht zutreffend

kg: Kilogramm; mg: Milligramm.

Tabelle 3-20: Empfohlene Dosisanpassungen bei unerwünschten Ereignissen [1]

Unerwünschte Arzneimittelwirkung		Dosisanpassung
Erhöhung von ALT oder AST	Grad 3 oder Grad 4	<p>Behandlung unterbrechen bis zum Rückgang der Toxizität auf den Ausgangswert. Wiedereinnahme mit einer um 2 Stufen reduzierten Dosis.</p> <p>Wenn Selpercatinib mindestens 2 Wochen ohne wiederkehrende Erhöhung von ALT oder AST vertragen wurde, Erhöhung der Dosis um 1 Stufe.</p> <p>Wenn Selpercatinib mindestens 4 Wochen ohne wiederkehrende Erhöhung vertragen wurde, Erhöhung der Dosis auf die Dosis, die vor dem Auftreten der Grad 3 oder Grad 4 AST- oder ALT-Erhöhung eingenommen wurde.</p> <p>Dauerhaftes Absetzen von Selpercatinib, wenn ALT oder AST Erhöhung Grad 3 oder 4 wiederholt auftritt trotz Dosisanpassungen.</p>

Unerwünschte Arzneimittelwirkung		Dosisanpassung
Überempfindlichkeit	Alle Grade	<p>Behandlung unterbrechen und Beginn einer Corticosteroid-Gabe von 1 mg/kg bis zum Rückgang der Toxizität. Neustart der Selpercatinib-Gabe mit 40 mg zweimal täglich unter Weiterführung der begleitenden Steroid-Behandlung. Abbruch der Selpercatinib-Einnahme bei wiederkehrender Überempfindlichkeit.</p> <p>Wenn Selpercatinib nach mindestens 7 Tagen ohne wiederkehrende Überempfindlichkeit vertragen wird, wird die Selpercatinib Dosis jede Woche schrittweise um 1 Dosis-Level erhöht, bis die Dosis erreicht ist, die vor Auftreten der Überempfindlichkeit eingenommen wurde. Ausschleichen der Steroid-Dosis, nachdem die Selpercatinib Ziel-Dosis für mindestens 7 Tage vertragen wurde.</p>
QT-Intervall-Verlängerung	Grad 3	<p>Bei einem QTcF-Intervall von > 500 ms wird die Behandlung unterbrochen, bis das QTcF-Intervall < 470 ms ist oder zum Ausgangswert zurückkehrt.</p> <p>Fortsetzen der Selpercatinib Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosis.</p>
	Grad 4	<p>Dauerhaftes Absetzen von Selpercatinib, wenn die QT-Verlängerung nach zwei Dosisreduktionen inakzeptabel bleibt oder der Patient Anzeichen oder Symptome einer schweren Arrhythmie zeigt.</p>
Hypertonie	Grad 3	<p>Vor Beginn der Behandlung sollte der Blutdruck des Patienten kontrolliert sein.</p> <p>Selpercatinib sollte bei klinisch relevanter Hypertonie vorübergehend abgesetzt werden, bis diese mit einer antihypertensiven Therapie kontrolliert ist. Wenn klinisch indiziert, kann die Selpercatinib-Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden.</p>
	Grad 4	<p>Selpercatinib sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn der klinisch signifikante Bluthochdruck nicht kontrolliert werden kann.</p>
Hämorrhagische Ereignisse	Grad 3 oder Grad 4	<p>Bis zur Wiederherstellung sollte die Selpercatinib-Behandlung unterbrochen werden.</p> <p>Abbruch von Selpercatinib bei schweren oder lebensbedrohlichen hämorrhagischen Ereignissen.</p>

Unerwünschte Arzneimittelwirkung		Dosisanpassung
Andere unerwünschte Ereignisse	Grad 3 oder Grad 4	Bis zur Wiederherstellung sollte die Selpercatinib-Behandlung unterbrochen werden. Abbruch von Selpercatinib bei schweren oder lebensbedrohlichen Ereignissen.
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; ms: Millisekunde; QTcF: QT interval corrected according to Fridericia's formula.		

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Dosisanpassungen aufgrund des Alters sind nicht erforderlich.

Es wurden keine relevanten Unterschiede bei den unerwünschten Ereignissen oder der Wirksamkeit von Selpercatinib zwischen ≥ 65 -jährigen und jüngeren Patienten beobachtet. Bei den ≥ 75 -jährigen Patienten sind nur begrenzt Daten verfügbar.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionseinschränkung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder für dialysepflichtige Patienten liegen keine Daten vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung für Patienten mit leichter (Child-Pugh Klasse A) oder moderater (Child-Pugh Klasse B) Leberfunktionseinschränkung erforderlich. Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh Klasse C) sollten mit 80 mg Selpercatinib zweimal täglich behandelt werden.

Kinder und Jugendliche

Selpercatinib sollte bei Kindern unter 12 Jahren nicht verwendet werden.

Es sind keine Daten zu Kindern oder Jugendlichen mit RET-Fusions-positivem NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom verfügbar.

Selpercatinib ist für eine Behandlung von RET-mutiertem MTC bei Patienten ab 12 Jahren vorgesehen. Zu RET-mutiertem MTC sind bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nur sehr begrenzt Daten verfügbar. Patienten sollten gewichtsabhängig behandelt werden.

Überwachungsmaßnahmen

Die engmaschige Überwachung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist wichtig. Alaninaminotransferase (ALT) und AST (Aspartataminotransferase) sollten vor Beginn der Selpercatinib-Therapie überprüft werden, alle 2 Wochen während der ersten 3 Monate der

Behandlung, monatlich für die nächsten 3 Monate der Behandlung und ansonsten wenn klinisch indiziert.

Der Blutdruck der Patienten sollte vor und während der Selpercatinib-Behandlung überwacht und je nach Notwendigkeit mit einer antihypertensiven Standardtherapie behandelt werden.

Bevor eine Selpercatinib-Therapie begonnen wird, sollten Patienten ein QTcF-Intervall von ≤ 470 ms und Serum-Elektrolyte im Normbereich aufweisen. Elektrokardiogramme (EKG) und Serum-Elektrolyte sollten bei allen Patienten überwacht werden: nach 1 Woche Selpercatinib-Therapie, mindestens monatlich für die ersten 6 Monate und anderenfalls, wie klinisch indiziert, angepasst an die Häufigkeit von Risikofaktoren wie Durchfall, Erbrechen und/oder Übelkeit. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalzämie sollten vor der Einleitung und während der Behandlung von Selpercatinib korrigiert werden. Das QT-Intervall sollte mit Hilfe von EKG häufiger bei Patienten überwacht werden, die eine Behandlung mit Begleitmedikamenten benötigen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern.

Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Nicht zutreffend.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Selpercatinib wird vorwiegend durch CYP3A4 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.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens eine Woche nach der letzten Selpercatinib-Dosis eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollen eine effektive Kontrazeption während

der Behandlung und für mindestens eine Woche nach der letzten Selpercatinib-Dosis anwenden.

Der Einsatz von Selpercatinib in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne Anwendung eines Verhütungsmittels wird nicht empfohlen. Es darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Ein Risiko für gestillte Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Selpercatinib und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis eingestellt werden.

Sowohl Männer als auch Frauen sollten sich vor der Behandlung Rat über den Erhalt der Fertilität einholen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patientengruppe liegen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Selpercatinib ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (Summary of Product Characteristics, SmPC, Anhang IIB [2]).

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (Periodic Safety Update Report, PSUR) für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG (Europäische Gemeinschaft) vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates; EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt (SmPC, Anhang IIC [2]).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patientengruppe liegen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risk-Management-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (SmPC, Annex IID [2]).

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patientengruppe liegen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der RMP ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen [3]. Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Selpercatinib sieht der RMP routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung vor sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der SmPC [2], siehe Tabelle 3-21.

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Keine	
Wichtige potentielle Risiken	
Leberschädigung	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Empfehlungen zu spezifischen klinischen Maßnahmen, um das Risiko zu beherrschen: <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zur Überwachung der Leberfunktion (Abschnitt 4.3 der Fachinformation) • Empfehlungen zum Management von erhöhten Transaminasen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)
Herzrhythmusstörung aufgrund einer Verlängerung des QT-Intervalls	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Empfehlungen zu spezifischen klinischen Maßnahmen, um das Risiko zu beherrschen: <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zur Überwachung des Elektrokardiogramms (Abschnitt 4.3 der Fachinformation) • Empfehlungen zum Management einer Verlängerung des QT-Intervalls (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Empfehlungen zu spezifischen klinischen Maßnahmen, um das Risiko zu beherrschen: <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zur Kontrazeption (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)
Fehlende Information	
Exposition und Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation
Quelle: [3].	

Es sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung geplant [3].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patientengruppe liegen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

Weitere Maßnahmen

Da es sich um eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ handelt, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 14a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen (SmPC, Anhang IIE [2]), siehe Tabelle 3-22.

Tabelle 3-22: Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ [2]

Beschreibung	Fällig am
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib bei der Behandlung von Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC, RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom und RET-mutiertem MTC weiter zu bestätigen, hat der MAH die finalen Daten der zentralen Studie LIBRETTO-001 vorzulegen bis zum	31. Dezember 2023
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib bei der Behandlung von Patienten mit RET-Fusions-positivem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom weiter zu bestätigen, hat der MAH den klinischen Studienbericht der Phase 3-Studie J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431) von Selpercatinib verglichen mit einer Platin-basierten- und einer Pemetrexed-Therapie mit oder ohne Pembrolizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem <i>RET</i> -Fusions-positivem nicht-platteneitheliales NSCLC vorzulegen. Der CSR ist einzureichen bis zum	31. Oktober 2023
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib bei der Behandlung von Patienten mit RET-mutiertem medulläres Schilddrüsenkarzinom weiter zu bestätigen, hat der MAH den klinischen Studienbericht der Phase 3-Studie J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531) von Selpercatinib verglichen mit der ärztlichen Wahl von Cabozantinib oder Vandetanib bei Patienten mit progressivem, fortgeschrittenem, Kinaseinhibitor-naivem <i>RET</i> -mutiertem MTC vorzulegen. Der CSR ist einzureichen bis zum	28. Februar 2025
CSR: Clinical Study Report; MAH: Marketing Authorisation Holder; MTC: Medullary Thyroid Cancer; NSCLC: Non-small Cell Lung Cancer; RET: Rearranged during Transfection.	

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen als die in Abschnitt 3.4.1 genannten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patientengruppe liegen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben wurden der Fachinformation, der SmPC und dem RMP zu Selpercatinib entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland, B. V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Februar 2021.
2. Eli Lilly Nederland B.V. EPAR Product Information Selpercatinib. 2021.
3. Eli Lilly and Company. EU Risk Management Plan (Version 1.0). 2021.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt

sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Gezielte Untersuchung einer/eines krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden Translokation/Fusionsgens z.B. GOP 19452 (weitere GOP-Ziffern vorhanden)	Das Vorhandensein einer <i>RET</i> -Gen Fusion (NSCLC und nicht-medulläres Schilddrüsenkarzinom) oder Mutation (MTC) sollte vor Beginn der Behandlung mit Retsevmo durch einen validierten Test bestätigt werden. <i>Seite 3, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</i>	ja
2	Messen des Blutdrucks (enthalten in Versichertenpauschale)	Der Blutdruck des Patienten sollte vor und während der Selpercatinib-Behandlung überwacht [werden]. <i>Seite 7, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i>	ja
3	Überprüfung Blutbild und Gerinnungsparameter <ul style="list-style-type: none">• GPT (=ALT) (GOP 32070)• GOT (=AST) (GOP 32069)	ALT und AST sollten vor Beginn der Selpercatinib-Therapie überprüft werden, alle 2 Wochen während der ersten 3 Monate der Behandlung, monatlich für die nächsten 3 Monate	ja

		der Behandlung und ansonsten wenn klinisch indiziert <i>Seite 6, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i>	
4	EKG-Monitoring (enthalten in Versichertenpauschale) Quantitative Bestimmung von Elektrolyten <ul style="list-style-type: none"> • Kalium (GOP 32081) • Calcium (GOP 32082) • Natrium (GOP 32083) • Eisen (GOP 32085) • Magnesium (GOP 32248) • Chlorid (GOP 32084) Phosphat (GOP 32086) 	Elektrokardiogramme und Serum-Elektrolyte sollten bei allen Patienten überwacht werden: nach 1 Woche Selpercatinib-Therapie, mindestens monatlich für die ersten 6 Monate und anderenfalls, wie klinisch indiziert, angepasst an die Häufigkeit von Risikofaktoren wie Durchfall, Erbrechen und/oder Übelkeit. [...] Überwachen Sie das QT-Intervall mit Hilfe von EKGs häufiger bei Patienten, die eine Behandlung mit Begleitmedikamenten benötigen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern. <i>Seite 7, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i>	ja
ALT: Alaninaminotransferasen (ALT); AST: Aspartataminotransferasen; EKG: Elektrokardiogramm; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand: Februar 2021 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23 sind bereits vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2021 [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Eli Lilly Nederland, B. V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Februar 2021.

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 1. Quartal 2021. https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2021.pdf. Abgerufen am 23.01.2021.