

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Selpercatinib (Retsevmo<sup>®</sup>)*

Lilly Deutschland GmbH

### **Modul 3B**

*Fortgeschrittenes MTC mit RET-Mutation nach  
Cabozantinib und/oder Vandetanib*

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
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	58
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	60
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	61
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	62
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	63
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	63
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	68
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	69
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	70
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	72
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	72
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	73
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	73
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	76

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib) .....	11
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Schilddrüsenkarzinoms, 8. Auflage [29] .....	19
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung der medullären Schilddrüsenkarzinome [29] .....	20
Tabelle 3-4: Geschlechtsspezifische Inzidenz und Mortalität bösartiger Neubildungen der Schilddrüse (C73) in den Jahren von 2010 bis 2016.....	25
Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Schilddrüse in den Jahren 2010 bis 2016 .....	26
Tabelle 3-6: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms (C73) in den Jahren 2021 bis 2026 .....	27
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	29
Tabelle 3-8: Umrechnung auf die Prävalenz im Verlauf der Zeit.....	33
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	47
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	57
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	58
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	59
Tabelle 3-18: Empfehlungen zur gewichtsabhängigen Dosisanpassung bei unerwünschten Ereignissen [1].....	64
Tabelle 3-19: Empfohlene Dosisanpassungen bei unerwünschten Ereignissen [1].....	65
Tabelle 3-20: Zusammenfassung der routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC .....	70
Tabelle 3-21: Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ [2].....	72

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 74

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1 Verteilung der Schilddrüsenkarzinome nach Histologie, Abbildung angelehnt an [5].....	16
Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C73, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020 (je 100.000, alter Europastandard) [3].....	26

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BSC	Best Supportive Care
CCDC6	Coiled-Coil Domain Containing 6
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CYP	Cytochrome P450 und Isoformen
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTC	Differenzierte Schilddrüsenkarzinome
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EURD	European Union Reference Dates
FMTC	Familiäres MTC
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)
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, German Modification
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IU	International Unit
JAK	Januskinase
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KIF5B	Kinesin Family Member 5B
MAH	Marketing Authorisation Holder
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MATE1	multidrug and toxin extrusion protein 1
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
mg	Milligramm
MKI	Multikinase-Inhibitor
ms	Millisekunde
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
NCOA4	Nuclear receptor coactivator 4
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PDTC	Gering differenzierten Schilddrüsenkarzinome
P-gp	P-Glykoprotein
pH	Pondus Hydrogenii
PI3K	Phosphatidylinositol-3 kinase
PKA/PKC	Protein kinase A/C
PSUR	Periodic Safety Update Report
PTC	Papillary thyroid carcinoma
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QTcF	QT-Intervall corrected according to Fridericia's formula
RAS	Rat sarcoma
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RET	Rearranged During Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SmPC	Summary of Product Characteristics
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for Internationale Contre le Cancer
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WHO	World Health Organisation
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 und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem *RET*-(*RET*-rearranged during transfection)-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen [1].

Selpercatinib ist außerdem zugelassen bei Erwachsenen mit [1]:

- fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen (siehe Modul 3A)
- fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen (siehe Modul 3C)

Das vorliegende Modul 3B des Dossiers bezieht sich lediglich auf das Anwendungsgebiet der erwachsenen und jugendlichen Patienten (ab 12 Jahren) mit fortgeschrittenem MTC und bestehender Mutation der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase, die eine systemische Therapie nach vorheriger Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen. Das Anwendungsgebiet wird im Folgenden vereinfacht als Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib bezeichnet.

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

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Selpercatinib werden für das im Folgenden betrachtete Anwendungsgebiet der Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib die in Tabelle 3-1 genannten Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt.

Dabei wurde die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) genannte ZVT um weitere Therapien ergänzt. Entsprechende Erläuterungen finden sich in Abschnitt 3.1.2.

Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib)

Anwendungsgebiet (Subpopulation B)	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib	Best-Supportive-Care (BSC) oder <i>Cabozantinib<sup>a</sup></i> oder <i>Vandetanib<sup>a</sup></i>
a: Die <i>kursiv dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie</i> wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) ergänzt, siehe dazu auch Abschnitt 3.1.2.	

### 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 erstes Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 12. September 2019 statt (Beratungsanforderung 2019-B-131) [2]. Basierend auf dem im Dezember 2019 zur Zulassung eingereichten Anwendungsgebiet fand am 11. März 2020 ein weiteres Gespräch mit dem G-BA statt [3]. Das initial zur Zulassung eingereichte Anwendungsgebiet unterscheidet sich von dem Anwendungsgebiet, für das die Zulassung letztlich erteilt wurde. Der G-BA passte die ZVT mit seinem Schreiben vom 10. Februar 2021 an das Anwendungsgebiet an [4].

Die vom G-BA festgelegte ZVT für das betrachtete Anwendungsgebiet ist in Tabelle 3-1 aufgeführt. Dabei wurde die Auflistung des G-BA um weitere Therapien ergänzt, die aus Sicht des pU als ZVT in Frage kommen. Eine entsprechende Erläuterung findet sich im folgenden Abschnitt.

*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.*

Zur Therapie des progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC sind in Europa Vandetanib und Cabozantinib zugelassen [5, 6].

Da auf nationaler Ebene bisher keine einheitliche Versorgungsleitlinie auf der Entwicklungsstufe S3 für Schilddrüsenkarzinome existiert, müssen zur Darstellung der aktuellen Evidenz zur Behandlung des MTC andere Quellen herangezogen werden. Entsprechend der aktuellen ESMO Leitlinie [7] werden für medulläre Schilddrüsenkarzinome im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinie Multikinaseinhibitoren (MKI) wie Cabozantinib und Vandetanib empfohlen, da sich die klassische Chemotherapie als wenig effektiv erwiesen hat [7, 8].

Nach der Erstlinienbehandlung mit einem MKI sind keine klaren Therapieempfehlungen bei gegebener Progression vorhanden [9], auch wenn davon ausgegangen wird, dass MKI auch als Zweitlinientherapie wirken [7]. In der Stellungnahme der DGHO zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß §35a SGB V von Cabozantinib wird zudem erwähnt, dass Vandetanib durch die vorhandene Wirksamkeit auch nach Vorbehandlung mit anderen MKI als Zweitlinientherapie geeignet ist [10]. Des Weiteren wird von Tiedje et al. [11] beschrieben, dass im Falle eines

eindeutigen Progresses nach RECIST derzeit, aufgrund von mangelnden Alternativen, am ehesten ein Wechsel des MKIs empfohlen wird.

In einer aktuellen Registerstudie der deutschen Studiengruppe für Seltene Tumore der Schilddrüse wurden Daten von Patienten, die zwischen 1990 und 2018 mit MTC diagnostiziert und mit Cabozantinib und/oder Vandetanib behandelt wurden, analysiert [12]. 47 der 48 untersuchten Patienten wurden mit Vandetanib behandelt (98%), ca. die Hälfte dieser Patienten erhielten zusätzlich Cabozantinib. Lediglich ein Patient wurde mit Cabozantinib allein behandelt. 40 der 48 Patienten wurde mit 2 oder mehreren MKIs (u.a. Lenvatinib, Nintedanib, Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib) behandelt (83,3%). Der Einsatz eines weiteren TKI in der Zweitlinie findet sich also im deutschen Versorgungskontext wieder.

Dies unterstreicht die Eignung von Cabozantinib und Vandetanib als ZVT im betrachteten Anwendungsgebiet.

### **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 entnommen [1]. Die Niederschriften der beiden Beratungsgespräche mit dem G-BA zu Selpercatinib (Vorgänge: 2019-B-131 und 2020-B-001) liegen dem Dossier bei [2, 3]. Die Therapieempfehlungen wurden den aktuellen internationalen Leitlinien entnommen. Zudem wurde eine orientierende Literaturrecherche in PubMed durchgeführt.

### **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 2019-B-131 (Selpercatinib, MTC). 2019.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-001 (Selpercatinib, MTC). 2020.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beratungsanforderung 2020-B-001. Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge der Positive Opinion. 10. Februar 2021.
5. GENZYME Europe B.V. Fachinformation Caprelsa® 100 mg/-300 mg Filmtabletten (Vandetanib). Stand: Januar 2020.
6. IPSEN PHARMA. Fachinformation COMETRIQ® 20 mg/80 mg Hartkapseln (Cabozantinib). Stand: April 2020.
7. Filetti, S., Durante, C., Hartl, D., Leboulleux, S., Locati, L. D. et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-updagger. Ann Oncol 2019; 30(12): 1856-1883.
8. Schlumberger, M., Bastholt, L., Dralle, H., Jarzab, B., Pacini, F. et al. 2012 European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. Eur Thyroid J 2012; 1(1): 5-14.
9. Links, T. P., Verbeek, H. H., Hofstra, R. M., Plukker, J. T. Endocrine tumours: progressive metastatic medullary thyroid carcinoma: first- and second-line strategies. Eur J Endocrinol 2015; 172(6): R241-51.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Stellungnahme der DGHO zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V Cabozantinib, 2014. <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/cabozantinib/cabozantinib-dgho-stellungnahme-20141124.pdf/view>. Abgerufen am 15.12.2020.
11. Tiedje, V., Ting, S., Dralle, H., Schmid, K. W., Fuhrer, D. [Medullary thyroid carcinoma]. Internist (Berl) 2015; 56(9): 1019-31.
12. Koehler, V. F., Adam, P., Frank-Raue, K., Raue, F., Berg, E. et al. Real-World Efficacy and Safety of Cabozantinib and Vandetanib in Advanced Medullary Thyroid Cancer. Thyroid 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 und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem *RET*-mutierten MTC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen [1].

### **Definition und Häufigkeit von Schilddrüsenkarzinomen**

Als Schilddrüsenkarzinome werden bösartige Neubildungen der Schilddrüse bezeichnet [2]. Es ist der häufigste maligne Tumor des endokrinen Systems, im Vergleich zu anderen soliden Tumoren handelte es sich jedoch um eine seltene Tumorerkrankung. Die Zahl an 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 55 Jahren bei Männern [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.

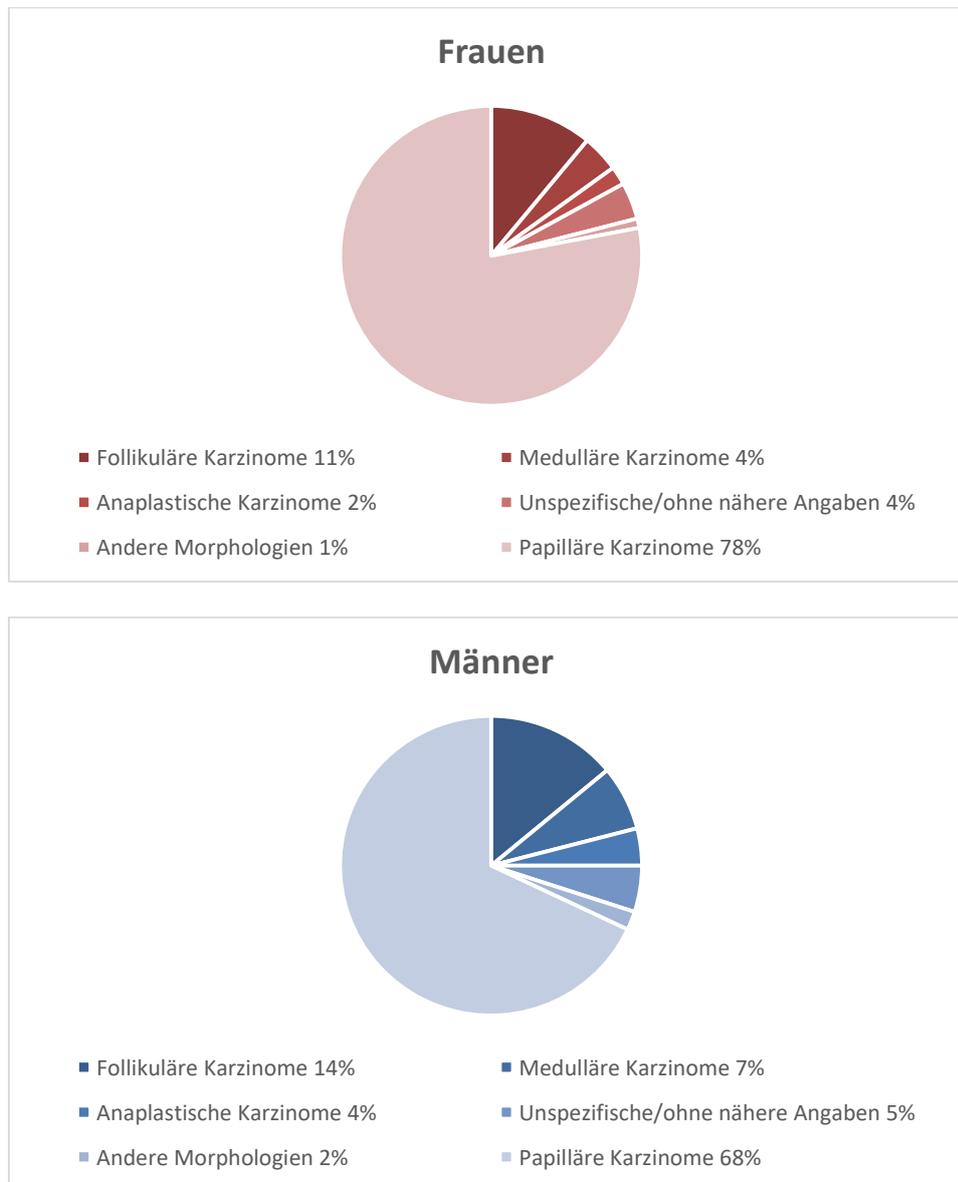


Abbildung 3-1 Verteilung der Schilddrüsenkarzinome nach Histologie, Abbildung angelehnt an [5].

Die Mehrheit der Schilddrüsenkarzinome, nämlich die papillären und die follikulären Karzinome, zählen zu den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (DTC). PDTC liegen morphologisch gesehen zwischen den differenzierten und den anaplastischen Karzinomen [4], werden im Folgenden jedoch den differenzierten Karzinomen hinzugerechnet.

Im vorliegenden Modul 3B wird lediglich das medulläre Schilddrüsenkarzinom betrachtet, alle übrigen Formen des Schilddrüsenkarzinoms sind Gegenstand von Modul 3C.

## Das medulläre Schilddrüsenkarzinom

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) leitet sich nicht vom hormonaktiven Schilddrüsenepithel her, sondern von den parafollikulären, Calcitonin produzierenden C-Zellen. Durch seinen Ursprung unterscheidet es sich wesentlich von anderen Subtypen des Schilddrüsenkarzinoms. C-Zellen sind neuroektodermalen Ursprungs und finden sich nur aufgrund eines entwicklungsgeschichtlichen "Zufalls" in der Schilddrüse. Mit der Regulation der Schilddrüsenhormone stehen sie in keinem Zusammenhang [6].

Innerhalb der Entität MTC wird zwischen der spontanen („sporadischen“) und der hereditären Form unterschieden [7].

### *Sporadisches MTC*

Die sporadische Form macht etwa drei Viertel aller MTC aus [8]. Sporadische MTC treten meist zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr auf und entstehen durch spontane somatische Mutationen in den C-Zellen der Schilddrüse. Häufig finden sich diese Mutationen im RET-Gen. Insbesondere die M918T Mutation des RET-Gens scheint mit einer erhöhten Aggressivität des Tumors und damit einer ungünstigeren Prognose assoziiert zu sein [7].

### *Hereditäres MTC*

Beim hereditären MTC liegt die onkogene Mutation in der Keimbahnebene, C-Zelltumore können sich daher an verschiedenen Stellen der Schilddrüse unabhängig voneinander entwickeln. Die Mutationen in der Keimbahn entstehen polyklonal und können im Rahmen einer vererbten Multiplen Endokrinen Neoplasie (MEN) – MEN 2 Typ A oder MEN 2 Typ B – oder als familiäres MTC (FMTC) vorkommen. Alle drei Syndrome werden autosomal dominant vererbt [6, 7, 9, 10]. In praktisch allen hereditären Fällen findet sich eine Mutation im RET-Protoonkogen [11].

Die hereditären MTC mit RET-Alterationen manifestieren sich bereits in der Kindheit oder im jungen Erwachsenenalter [12]. Etwa 90-95% aller MTC bei Kindern stehen im Zusammenhang mit MEN2A und 5-10% mit MEN2B [7]. Medulläre Schilddrüsenkarzinome, die im Rahmen von MEN2B auftreten, werden meist in den ersten zehn Lebensjahren diagnostiziert. Ihnen liegt in 95% der Fälle die Mutation M918T im RET-Gen zugrunde. Diese Mutation ist wie auch bei den sporadischen MTC durch einen aggressiven Krankheitsverlauf gekennzeichnet.

## Risikofaktoren

Für ein medulläres Schilddrüsenkarzinom ist die genetische Disposition der wichtigste Risikofaktor [7]. Ionisierende Strahlung aus der Umwelt kann das Risiko für Schilddrüsenkarzinome erhöhen, insbesondere wenn diese in der Kindheit auftrat. 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 [13].

Erhöhte Serum-Calcitoninspiegel sind ein typischer und gelegentlich diagnoseweisender Befund beim MTC. Sie korrelieren mit der Ausdehnung des Tumors und dienen zur Verlaufskontrolle nach Thyreoidektomie [14]. Klinische Symptome der Hypercalcitoninämie sind Durchfälle und Flush-Syndrom. Bei sehr hohen Calcitoninspiegeln können die Durchfälle gravierende Ausmaße annehmen und schwer therapierbar sein [15, 16].

Neben Calcitonin sezernieren die C-Zellen u.a. das carcinoembryonale Antigen (CEA) [17]. Auch CEA kann als Marker für den Krankheitsverlauf herangezogen werden, erhöhte Plasmakonzentrationen deuten auf eine fortschreitende Erkrankung und die Entstehung von Metastasen hin [18-22].

Ein fortschreitendes MTC breitet sich in der Mehrzahl aller Fälle auf regionale Lymphknoten aus und metastasiert bevorzugt in Leber, Lunge und Knochen. Metastasen in den lateralen bzw. zentralen Lymphknoten finden sich bei einem Primärtumor der Größe T1 gemäß TNM bei 14% und 11% der Patienten; hat der Tumor die Organgrenzen überschritten (T4), sind 86% und 93% der Patienten betroffen [23]. Sobald die Knoten in der Schilddrüse eine tastbare Größe erreicht haben, finden sich bei 70% der Patienten bereits zervikale Metastasen und bei 10% Fernmetastasen [24]. Bei den Patienten tritt in der Folge eine Vielzahl an Symptomen auf. Durch Knochenmetastasen können Schmerzen und Instabilitäten der Knochensubstanz bis hin zu Kompressionsfrakturen verursacht werden. Durch Metastasen können zudem auch Schmerzen und Störungen der Leber verursacht werden [7, 13].

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 [25-27].

### **Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten**

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

Hereditären Karzinome treten in deutlich jüngerem Alter auf als somatische, schon Kinder können betroffen sein [28].

### **Diagnosestellung und klinische Stadieneinteilung**

Die Stadieneinteilung des Schilddrüsenkarzinoms folgt der TNM-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC)/ Union International Contre le Cancer (UICC) für Tumorgröße (T), Lymphknotenbeteiligung (N) und Fernmetastasen (M) [29].

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.

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Schilddrüsenkarzinoms, 8. Auflage [29]

<b>Primärtumor</b>	
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	Ausdehnung >4 cm T3a: Begrenzt auf Schilddrüse T3b: Extrathyreoidale Ausbreitung, begrenzt auf die infrahyale Muskulatur
T4	Infiltration jenseits der Schilddrüse
T4a	kapselüberschreitend
T4b	ausgedehnt organübergreifend
<b>Regionäre Lymphknoten</b>	
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Prä- oder paratracheale, präalaryngeale oder (vordere) mediastinale Lymphknoten
N1b	Zervikale oder retropharyngeale Lymphknoten
<b>Fernmetastasen</b>	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Hämatogene Metastasen oder Befall nicht-regionärer Lymphknoten

Auf der Grundlage dieser Festlegungen werden MTC den Stadien I bis IV mit Untergruppen nach WHO zugeordnet (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung der medullären Schilddrüsenkarzinome [29]

Stadium	TNM
I	T1a, T1b, N0, M0
II	T2, N0, M0 T3, N0, M0
III	T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0
IV	
IVa	T1-T3, N1b, M0 T4a, jedes N, M0
IVb	T4b, jedes N, M0
IVc	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 generell im Vergleich zu anderen Krebsarten 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.

Die Prognose beim MTC hängt vom Zeitpunkt der Diagnose ab. Wird die Diagnose in einem frühen Krankheitsstadium gestellt, also ehe der Tumor metastasiert ist, ist die Prognose des MTC gut. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt je nach Stadium bei 100% (Stadium I), 93% (Stadium II), 71% (Stadium III) und 21% (Stadium IV) [7]. In etwa 35-50% der Fälle hat der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose ein fortgeschrittenes Stadium erreicht, die Prognose für den Patienten ist damit deutlich schlechter [30]. 10-15% der Patienten haben bei Diagnosestellung bereits Fernmetastasen, die bei etwa 90% der betroffenen Patienten zum Tod führen [31]. Die 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate bei Auftreten von Fernmetastasen liegt bei 25% bzw. 10% [7].

Im Einzelfall kann ein Befund jahrelang unverändert bleiben, es gibt aber auch sehr kurze, aggressive Verläufe [32, 33].

MTC-Patienten, die eine Mutation des RET-Rezeptors aufweisen, zeigen ein signifikant kürzeres Überleben, was sowohl für die hereditäre als auch die somatische Form gilt [34].

### Molekularpathologische bzw. genetische Veränderungen beim MTC

RET- und RAS-Mutationen sind bekannte Treiber der Erkrankung [35]. Aufgrund der Bedeutung von solchen Mutationen im Zusammenhang mit dem Auftreten von MTC ist eine molekularpathologische Untersuchung des Tumors, insbesondere der Nachweis einer RET-Mutation, von zentraler Bedeutung [13]. Von der ESMO sind kürzlich detaillierte Empfehlungen für den routinemäßigen klinischen Nachweis von Alterationen des RET-Gens publiziert worden [36].

Mit Blick auf die hereditären MTC sollte grundsätzlich bei allen Patienten mit einem MTC eine Untersuchung auf RET-Mutationen auf Keimbahnebene durchgeführt werden. Auch sollte allen betroffenen Patienten eine genetische Beratung angeboten werden [29, 37].

## **RET als Treibermutation beim MTC**

### *Medizinischer Hintergrund*

Das RET (rearranged during transfection) Proto-Onkogen wurde erstmals 1985 im Rahmen von Versuchen identifiziert, bei denen DNA aus einem humanen T-Zell-Lymphom auf Fibroblasten von NIH/3T3-Mäusen übertragen wurde, welche daraufhin eine maligne Transformation erfuhren [38]. 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 nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen und papillären Schilddrüsenkarzinomen nachgewiesen und als Keimbahnmutationen oder somatische Mutationen im medullären Schilddrüsenkarzinom gefunden [39].

RET kann im Wesentlichen über zwei Mechanismen aktiviert werden und darüber das Krebszellwachstum treiben [40, 41]:

- 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 [42].
- über **Punktmutationen** (im Folgenden bezeichnet als **RET-Mutationen**) und Indels (Insertionen und Deletionen).

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 zellulärer Entdifferenzierung zur Folge hat [41].

RET-Mutationen spielen bei der Entstehung der medullären Schilddrüsenkarzinome eine zentrale Rolle [13].

### *Häufigkeit*

Fast alle hereditären und 40-80% der sporadischen MTC sind RET-positiv [43, 44]. Besonders häufig ist die Mutation M918T, die mit einem aggressiven Erkrankungsverlauf verbunden ist [44, 45].

Wie bei anderen onkogenen Mutationen ist davon auszugehen, dass RET-Alterationen weitere Treibermutationen ausschließen [46].

### **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 und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem *RET*-mutierten MTC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen [1].

### **Die therapeutischen Möglichkeiten für einen Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom**

Die primäre Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms ist die Thyreoidektomie. Im Fall des hereditären medullären Karzinoms kann eine prophylaktische Thyreoidektomie bereits im Kindesalter indiziert sein. Nach der Operation wird der Mangel an Schilddrüsenhormonen durch Einnahme von L-Thyroxin substituiert [2]. Eine Radioiodtherapie zur Zerstörung verbliebenen Gewebes ist für das MTC keine Option, da die parafollikulären C-Zellen nicht am Jodstoffwechsel teilnehmen [47]. Bei der Hälfte der Patienten, die in kurativer Intention operiert wurden, treten Rezidive oder Fernmetastasen auf, dann ist eine Heilung nicht mehr möglich [32].

Die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien beschränken sich die Möglichkeiten bisher im Wesentlichen auf eine systemische Therapie mit den Multikinase-Inhibitoren Cabozantinib oder Vandetanib [29]. Im Einzelfall können auch eine Strahlentherapie, regionale Embolisationen oder eine Tracheostomie angezeigt sein, ohne dass dadurch das Tumorwachstum vermindert wird. Die Chemotherapie spielt aufgrund der geringen Wirksamkeit eine untergeordnete Rolle [7, 29].

Sofern keine palliative systemische Behandlung (mehr) möglich ist, beschränkt sich die weitere Therapie auf „Best Supportive Care“. Zu deren Zielen gehören die Erhaltung der Mobilität, Symptomlinderung und eine Optimierung der Ernährung. Wo erforderlich, werden Diarrhoe, Schmerzen und Fatigue behandelt. Knochenmetastasen können medikamentös behandelt werden [48].

Es besteht also weiterhin eine große medizinischer Notwendigkeit, die Therapieoptionen für Patienten mit MTC 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-Mutationen sind bekannte onkogene Treiber des MTC [35]. Fast alle hereditären und 40-80% der sporadischen MTC sind RET-positiv [43, 44].

Die systemischen Therapieoptionen für Patienten mit MTC sind sehr beschränkt, selektive RET-Inhibitoren standen bisher nicht zur Behandlung zur Verfügung. Die Leitlinie der ESMO benennt zur Therapie die Multikinase-Inhibitoren Cabozantinib oder Vandetanib [29]. Sie blockieren zahlreiche Tyrosinkinase, u.a. RET, doch vorrangig VEGFR2-Rezeptoren. Zusammenfassend konnten durch die Medikamente beim RET-mutierten MTC moderate Ansprechraten von 28% bzw. 45% erreicht werden, die progressionsfreie Überlebenszeit wurde im Vergleich zu Placebo um 7,2 und 11,2 Monate verlängert [37, 49]. Jedoch sind die therapieassoziierten Nebenwirkungen wie Diarrhöe, Kopfschmerzen, Fatigue, Gewichtsabnahme, Infektionen, Bluthochdruck, Hornhautveränderungen, erheblich [41, 50, 51]. Dieses wird auch durch die häufig erforderlichen Dosisreduktionen während der Behandlung (35% Vandetanib, 79% Cabozantinib) und Therapieabbrüche (12% Vandetanib, 16% Cabozantinib) deutlich. Dies schränkt den Einsatz von Cabozantinib und Vandetanib bei Patienten mit MTC und RET-Mutation ein [52].

### **Deckung des therapeutischen 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 [53]. 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 [54], die sich deutlich von den bereits vorhandenen systemischen Therapien abhebt (siehe auch Modul 4B). Zudem zeigt ein intraindividuelle Vergleich der Ansprechraten, dass die Ansprechraten der Patienten unter einer Therapie mit Selpercatinib deutlich höher ausfallen als unter der Vortherapie [55].

RET-Mutationen sind die häufigste Ursache für medulläre Schilddrüsenkarzinome. Mit der Einführung von Selpercatinib steht also für die Mehrzahl der vorbehandelten Patienten mit MTC 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 und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem *RET*-mutierten MTC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib 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 [56].

#### Internationale Daten für das Schilddrüsenkarzinom

Das Schilddrüsenkarzinom gehört mit weltweit 586.202 Neuerkrankungen im Jahr 2020 zu den selteneren Tumoren. Die Erkrankungsrate bei Frauen ist mit 448.915 Fällen für 2020 etwa dreimal so hoch wie bei Männern (137.287 Neuerkrankungen)[57]

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 als die Neuerkrankungsrate. Allerdings scheint die Sterblichkeit bei den Männern höher zu sein. Die 5-Jahres-Prävalenz lag bei 1.984.927 Fällen weltweit [57].

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 [58]. 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 [59].

## Epidemiologische Maßzahlen für das Schilddrüsenkarzinom in Deutschland

Nach Tumorhistologie oder 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 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 2015/2016 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 in der Inzidenz zeigte das prognostisch günstige papilläre Schilddrüsenkarzinom. 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, die Anzahl der Sterbefälle lag bei 390 bzw. 286 [60, 61]. Die epidemiologischen Maßzahlen für das Schilddrüsenkarzinom für die Jahre 2010 bis 2016 sind in 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
<b>Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland <sup>a</sup></b>								
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
<b>Mortalität, Fallzahlen in Deutschland <sup>b</sup></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. [60]; Datenstand: 17.12.2019.								
b. [61]; 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].

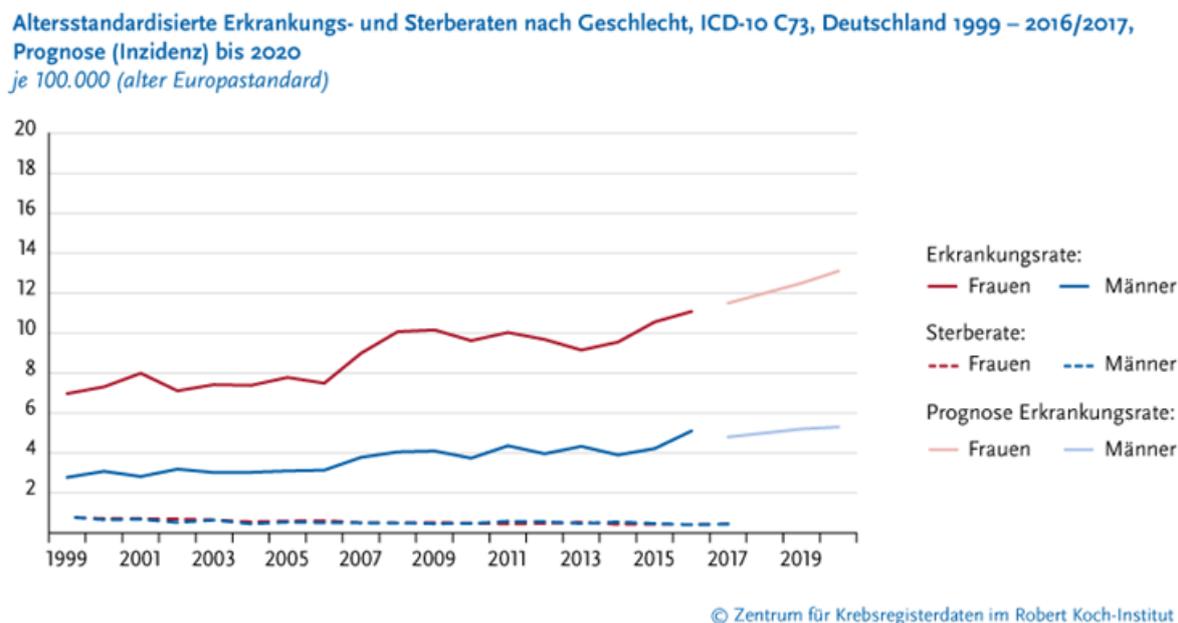


Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C73, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020 (je 100.000, alter Europastandard) [3]

### Prävalenz

Die 5-Jahres-Prävalenz beim Schilddrüsenkarzinom lag nach Angaben des RKI im Jahr 2016 in Deutschland bei 22.065 Fällen für Frauen und 9.068 Fällen für Männer (gesamt: 31.133) (siehe Tabelle 3-5) [62]. 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 [63] aus den geschätzten Inzidenzraten für Deutschland und den absoluten Überlebensraten [64].

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: [62]; 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 mit untenstehender Formel ermittelt und hieraus 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 <sup>a</sup>	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
<sup>a</sup> 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 Personen auf 10.819 zu erwarten (Tabelle 3-6) [65].

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 [65].

### 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](http://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 und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem <i>RET</i> -mutierten MTC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen	<b>Subpopulation B:</b> Patienten mit fortgeschrittenem MTC und <i>RET</i> -Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib	4-87	4-77

*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 „Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem *RET*-mutierten MTC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen“ keine öffentlichen Daten vor. Daher wird die Subpopulation von Selpercatinib in der Indikation des MTC schrittweise hergeleitet. Die prognostizierte Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms für das Jahr 2021, welche sowohl Neuerkrankungen von Erwachsenen als auch von Kindern/Jugendlichen umfasst, wird als Grundlage der Berechnungen herangezogen.

Für das Jahr 2021 ergibt sich eine prognostizierte Anzahl von 9.176 Patienten, die neu am Schilddrüsenkarzinom erkranken (siehe Tabelle 3-6). Über mehrere Rechenschritte wird die Größe der Subpopulation eingegrenzt [65]:

Schritt 1: Ermittlung des Anteils der MTC-Patienten

- Schritt 2: Ermittlung des Anteils der fortgeschrittenen MTC-Patienten (Stadium III/IV)
- Schritt 3: Ermittlung des Anteils an Patienten, die für eine Erstlinientherapie geeignet sind
- Schritt 4: Ermittlung des Anteils an Patienten mit bestehender Mutation der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase
- Schritt 5: Umrechnung von inzidenten auf prävalente Patienten
- Schritt 6: Ermittlung des Anteils an Patienten, die eine systemische Therapie nach vorheriger Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen
- Schritt 7: Berechnung des Anteils der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

### **Schritt 1: Ermittlung des Anteils der MTC-Patienten**

Entsprechend des oben erwähnten Zulassungstextes ist Selpercatinib zur Behandlung von Patienten mit MTC indiziert. Zur Ermittlung des Anteils von Patienten mit dem histologischen Subtyp MTC wird auf verschiedene Publikationen und Registerdatenanalysen des Tumorregisters München (TRM) zurückgegriffen.

In verschiedenen Publikationen wird der Anteil von MTC an allen Schilddrüsenkarzinomen mit ca. 3% bis 5% [66-68] benannt. Diese Annahme bestätigen auch Auswertungen des Tumorregisters München (TRM) für die Jahre 1998 bis 2019. Von 7.610 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und dokumentierter Histologie wiesen 4,6% ein medulläres Schilddrüsenkarzinom auf [69].

Aus den oben genannten Quellen ergibt sich eine Spanne für den Anteil von MTC an allen Schilddrüsenkarzinomen von 3% bis 5%. Bei einer prognostizierten Inzidenz von 9.176 Patienten im Jahr 2021 ergeben sich 275 bis 459 Patienten mit einem MTC in Deutschland. Hierunter fallen sowohl Kinder, Jugendliche als auch erwachsene Patienten mit einem MTC.

### **Schritt 2: Ermittlung des Anteils der MTC-Patienten mit fortgeschrittenem MTC (Stadium III/IV)**

Entsprechend der Zulassung ist Selpercatinib nur zur Behandlung von MTC-Patienten mit einem fortgeschrittenem Tumorstadium (Stadium III/IV) indiziert. Zur Ermittlung des Anteils von Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC wird auf verschiedene deutsche bzw. europäische Publikationen zurückgegriffen.

Eine deutsche Registerdatenauswertung, die 1.217 MTC-Patienten aus den Jahren 1988 bis 1997 untersucht, enthält Daten zur Verteilung der Tumorstadien bei Diagnosestellung eines MTC [70]. Von 764 Patienten, bei denen ein Tumorstadium zur Diagnosestellung dokumentiert war, wurden 406 Patienten in den Tumorstadien III (n=344) oder IV (n=62) diagnostiziert [70], was einem Anteil von fortgeschrittenem MTC von 53,1% entspricht.

Im Rahmen eines deutschen Delphi-Panels, an dem klinische MTC-Experten teilgenommen haben, wurde unter anderem geschätzt, wie viele diagnostizierte MTC-Patienten einen aggressiven und symptomatischen Tumor haben, der nicht-resektabel, lokal fortgeschritten oder metastasiert ist. Die konsolidierte Expertenmeinung war, dass 32% aller MTC-Patienten einen symptomatischen oder aggressiven Tumor und damit ein fortgeschrittenes MTC aufweisen [48].

Ergebnisse einer monozentrischen Studie aus Finnland mit 54 MTC-Patienten, die zwischen 1990 und 2009 behandelt wurden, zeigen, dass sich 50% der Patienten bei Diagnose in UICC Stadium III (6%) oder IV (44%) befanden [71]. In einer retrospektiven populationsbasierten Kohortenstudie aus Norwegen wird berichtet, dass zwischen 2005 und 2016 45,5% der eingeschlossenen MTC-Patienten ein fortgeschrittenes MTC-Stadium bei initialer Operation aufwiesen (Stadium III: 10%, Stadium IV: 35,5%) [72].

Aus den oben genannten Quellen ergibt sich eine Spanne für den Anteil von fortgeschrittenem MTC an allen Schilddrüsenkarzinomen von 32% bis 53,1%. Bei einer prognostizierten und geschätzten Inzidenz von 275 bis 459 MTC-Patienten im Jahr 2021 ergeben sich 88 bis 244 Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC in Deutschland.

### **Schritt 3: Ermittlung des Anteils an Patienten, die für eine Erstlinientherapie geeignet sind**

Entsprechend der Zulassung ist Selpercatinib zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem MTC indiziert, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist. Zur Ermittlung des Anteils von Patienten, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist, wird sowohl auf eine retrospektive Chart-Review-Studie zurückgegriffen, die die Eignung für eine systemische Therapie nach Krankheitscharakteristika operationalisiert hat, als auch auf Ergebnisse von Kantar Health (Report eines Arztsurveys in Westeuropa, welches 2020 durchgeführt wurde), die anzeigen, wie viele Patienten mit einer systemischen Erstlinientherapie behandelt werden.

In einer retrospektiven Chart-Review Studie wurden 98 Patienten untersucht, die zwischen 1991 und 2013 von der British Columbia Cancer Agency behandelt wurden. Die Autoren der Studie schließen, dass 38% der eingeschlossenen Patienten aufgrund ihrer Krankheitscharakteristika geeignet für eine systemische Therapie wären (operationalisiert über eine metastasierte Erkrankung bei Erstvorstellung oder eine im Verlauf progrediente/metastasierte Erkrankung) [73].

Im Rahmen des Arztsurveys von Kantar Health, welches 2020 in Westeuropa durchgeführt wurde, wurde der Anteil an MTC-Patienten mit einer systemischen Therapie ermittelt. Befragt wurden 100 Ärzte im April 2020 (22 Ärzte aus Deutschland, 21 aus Spanien, 21 aus Frankreich, 20 aus Italien und 16 aus Großbritannien), die insgesamt 4.454 Schilddrüsenkarzinom-Patienten behandelt haben [74].

Die befragten Ärzte gaben an, dass 36% der Patienten mit lokaler oder lokal fortgeschrittener Erkrankung und 66% der metastasierten MTC-Patienten eine systemische Therapie erhalten.

Da sich die berichteten Patienten auf 61% lokalisierte oder lokal fortgeschrittene und 39% metastasierte Patienten aufteilen [74], ergibt sich ein Anteil von 47,7%.

Aus den oben genannten Quellen ergibt sich eine Spanne für den Anteil von fortgeschrittenen MTC-Patienten mit Eignung für eine systemische Erstlinientherapie von 38% bis 47,7%. Bei einer prognostizierten und geschätzten Inzidenz von 88 bis 244 fortgeschrittenen MTC-Patienten im Jahr 2021 ergeben sich 33 bis 116 Patienten mit einem MTC in Deutschland, die für eine systemische Erstlinientherapie geeignet sind.

#### **Schritt 4: Ermittlung des Anteils an Patienten mit bestehender Mutation der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase**

Entsprechend der Zulassung ist Selpercatinib zur Behandlung von RET-Patienten mit bestehender Mutation der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase indiziert. Zur Ermittlung des Anteils der Patienten mit bestehender Mutation der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase wird auf verschiedene Publikationen zurückgegriffen.

In mehreren Publikationen wird angegeben, dass ca. 25% aller MTC-Patienten ein hereditäres und ca. 75% aller MTC-Patienten ein somatisches MTC aufweisen [8, 75]. Nahezu alle Patienten mit einem hereditären MTC weisen Keimbahnmutationen im RET-Gen auf [76]. Beim sporadischen/somatischen MTC werden RET-Mutationsraten zwischen 41,0% [77], 55,8% [78] und 66,7% [75] berichtet.

Aus den oben genannten Angaben ergibt sich bezogen auf alle MTC-Patienten eine Spanne von 55,8% bis 75% für Patienten mit MTC und einer RET-Mutation, die Rechnung hierfür wird nachfolgend aufgeführt.

- Untere Spanne:  
(25% hereditäre Patienten x 100% RET-Mutation) + (75% sporadische Patienten x 41,0% RET-Mutation) = 56%
- Obere Spanne:  
(25% hereditäre Patienten x 100% RET-Mutation) + (75% sporadische Patienten x 66,7% RET-Mutation) = 75%

Werden die Patientenzahlen aus Schritt 3 herangezogen, ergeben sich 19 bis 87 fortgeschrittene MTC-Patienten mit einer RET-Mutation, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

#### **Schritt 5: Umrechnung von den inzidenten auf prävalente Patienten**

Da keine Daten zur Prävalenz des MTC in der Indikation von Selpercatinib vorliegen, wird zur Berechnung der Prävalenz auf den Ansatz analog zur Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 5b SGB V von Vandetanib (Vorgangsnummer 2013-03-15-D-059) und Cabozantinib (Vorgangsnummer 2014-08-01-D-121), zurückgegriffen [79, 80]. Eine Umrechnung der Inzidenz auf die Prävalenz ist aufgrund der geringen 1-Jahres-Sterberaten beim MTC 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 4 (fortgeschrittene MTC-Patienten mit einer RET-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen) zugrunde als auch eine 1-Jahres-Sterberate von 10 bis 30%, die analog zum Vorgehen bei Cabozantinib und Vandetanib gewählt wurde [79, 80]. Diese Spanne wurde im Nutzenbewertungsverfahren von Vandetanib gewählt, um die Unsicherheit der 1-Jahres-Sterberate von 20,6%, die sich lediglich auf einer Delphi-Umfrage stützt, abzubilden [79].

Um die Entwicklung der Prävalenz (in Abhängigkeit von der Inzidenz und Sterberate) über die Zeit zu berechnen, wird die nachfolgende Formel verwendet. Die Hochrechnung wird dabei so lange durchgeführt, bis sich konstante Grenzwerte für P (Schätzung für die Prävalenz) ergeben.

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

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

Tabelle 3-8 stellt 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

Jahr (n)	Untere Grenze Inzidenz	Untere Grenze Prävalenz	Rechnung	Abs. Wert (P)	Obere Grenze Inzidenz	Obere Grenze Prävalenz	Rechnung	Abs. Wert (P)
1	19	19	$P_1 = 19 + 19 - (19 + 19) \times 0,3$	27	87	87	$P_1 = 87 + 87 - (87 + 87) \times 0,1$	157
2	19	27	$P_2 = 27 + 19 - (27 + 19) \times 0,3$	32	87	157	$P_2 = 157 + 87 - (157 + 87) \times 0,1$	220
...	...	...	...	...	...	...	...	...
8	19	43	$P_8 = 43 + 19 - (43 + 19) \times 0,3$	43	87	451	$P_8 = 451 + 87 - (451 + 87) \times 0,1$	484
...	...	...	...	...	...	...	...	...
47	19	43	$P_{47} = 43 + 19 - (43 + 19) \times 0,3$	43	87	779	$P_{47} = 779 + 87 - (779 + 87) \times 0,1$	779

Bei der Umrechnung ergeben sich laut Tabelle 3-8 bei der unteren Grenze der Prävalenz ab n=8 und bei der oberen Grenze der Prävalenz ab n=47 konstante Grenzwerte für P und somit eine Spanne von 43 bis 779 Patienten für diesen Teilschritt in der Zielpopulation.

### **Schritt 6: Ermittlung des Anteils an Patienten, die eine systemische Therapie nach vorheriger Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen**

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

#### Cabozantinib und/oder Vandetanib in der Erstlinientherapie

Kantar Health liefert Daten zu metastasierenden MTC-Patienten. In der Erstlinientherapie haben 14,8% der Patienten Vandetanib erhalten und 10,8% Cabozantinib. Dies ergibt 25,6% Patienten, die mit Vandetanib oder Cabozantinib in der Erstlinie therapiert wurden [74]. Überträgt man diesen Anteil der Patienten auf die Patientenzahlen aus Schritt 5, ergeben sich 11 bis 199 Patienten.

Unabhängig einer spezifischen Therapie in der Erstlinie, erhalten 37% der metastasierenden MTC-Patienten mit Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie [74]. Aufgrund fehlender Daten zum Erhalt einer Zweitlinientherapie bei Patienten, die initial mit Vandetanib oder Cabozantinib behandelt wurden, wird dieser Wert für die weitere Berechnung herangezogen und auf die vorherige Spanne von 11 bis 199 Patienten übertragen.

Daraus ergibt sich eine Anzahl von 4 bis 74 Patienten, die in der Erstlinientherapie Vandetanib oder Cabozantinib erhalten und den Bedarf einer weiteren systemischen Therapie aufweisen [74].

#### Cabozantinib und/oder Vandetanib in der Zweitlinientherapie

Patienten, die zwar nicht in der Erstlinientherapie Vandetanib oder Cabozantinib 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 MTC, sondern ebenso auf Patienten mit metastasiertem DTC und ATC. Aufgrund fehlender spezifischer Daten zu MTC-Patienten, werden diese Angaben dennoch berücksichtigt. Im Bericht wird angegeben, dass in der Zweitlinientherapie 11,6% der Patienten Cabozantinib und 5,6% der Patienten Vandetanib erhalten haben. Es wird angenommen, dass diese Patienten die entsprechenden Therapien nicht schon in der Erstlinie erhalten haben. Aus den Angaben des Arztsurveys ergeben sich 3 bis 50 Patienten, die in der Zweitlinientherapie mit Vandetanib oder Cabozantinib 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 [74]. Hieraus ergeben sich 1 bis 12 Patienten, die in der

Zweitlinientherapie Vandetanib oder Cabozantinib erhalten haben und für eine Drittlinientherapie infrage kommen.

#### Cabozantinib und/oder Vandetanib in der Drittlinientherapie

Im Kantar Health Arztsurvey wird darüber hinaus angegeben, dass in der systemischen Drittlinientherapie 6,3% der Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom mit Cabozantinib und 7% mit Vandetanib behandelt werden. Hieraus ergeben sich 1 bis 9 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 0 bis 2 Patienten, die in der Drittlinientherapie Cabozantinib oder Vandetanib erhalten haben und für eine weitere systemische Therapie infrage kommen.

Die Angaben zu den Patienten, die mit Cabozantinib und/oder Vandetanib in der Zweit- oder Drittlinie behandelt wurden, sind mit Unsicherheiten behaftet. Diese entstehen zum einen aus der fehlenden Spezifikation auf MTC-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 Cabozantinib und/oder Vandetanib in der Zweit- oder Drittlinie erhalten haben und für eine weitere systemische Therapie infrage kommen, lediglich in die Obergrenze der Spanne der Zielpopulation ein.

Damit ergeben sich 4 bis 87 Patienten in der Zielpopulation von Selpercatinib in Deutschland.

#### **Schritt 7: Berechnung des Anteils der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)**

Zur Berechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation 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 [81] und 83.122.889 Einwohnern in der Bundesrepublik Deutschland [82] im Jahr 2020 ergibt sich ein GKV-Anteil von 88,3%. Dieser Anteil von GKV-Versicherten wird auch für die Jahre nach 2020 angenommen.

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:

Patienten, die eine systemische Therapie nach vorheriger Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen:

4 bis 77 Patienten

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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 und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem <i>RET</i> -mutierten MTC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen	<b>Subpopulation B:</b> Patienten mit fortgeschrittenem MTC und <i>RET</i> -Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib	Nicht quantifizierbar	44 – 77

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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 3-9 GKV-versicherten Erwachsenen und jugendlichen Patienten (ab 12 Jahren) mit fortgeschrittenem MTC und bestehender Mutation der *RET*-Rezeptor-Tyrosinkinase, die eine systemische Therapie nach vorheriger Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen, 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 Tumorregisters München und über eine orientierende Recherche identifizierte Publikationen herangezogen. Des Weiteren wurden auch Quellen aus anderen 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](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile). Abgerufen am 15.12.2020.
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](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs_node.html). Abgerufen am: 21.01.2021.
6. Schmid, K. W., Ting, S., Sheu, S. Y. [Familial thyroid carcinomas]. *Pathologie* 2010; 31(6): 485-8.
7. Wells, S. A., Jr., Asa, S. L., Dralle, H., Elisei, R., Evans, D. B. et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25(6): 567-610.
8. Larouche, V., Akirov, A., Thomas, C. M., Krzyzanowska, M. K., Ezzat, S. A primer on the genetics of medullary thyroid cancer. *Current oncology (Toronto, Ont.)* 2019; 26(6): 389-394.
9. Assmann, P. F., Nearey, T. M. Identification of frequency-shifted vowels. *J Acoust Soc Am* 2008; 124(5): 3203-12.
10. Frank-Raue, K., Rybicki, L. A., Erlic, Z., Schweizer, H., Winter, A. et al. Risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germline RET mutations located in exon 10. *Hum Mutat* 2011; 32(1): 51-8.
11. Ji, J. H., Oh, Y. L., Hong, M., Yun, J. W., Lee, H. W. et al. Identification of Driving ALK Fusion Genes and Genomic Landscape of Medullary Thyroid Cancer. *PLoS Genet* 2015; 11(8): e1005467.

12. Roman, S., Lin, R., Sosa, J. A. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer* 2006; 107(9): 2134-42.
13. Karges, W., Brabant, G. Schilddrüsenkarzinom – Klinik und Diagnostik. *Der Onkologe* 2010; 16(7): 657-665.
14. Costante, G., Meringolo, D., Durante, C., Bianchi, D., Nocera, M. et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2): 450-5.
15. Karges, W. [Calcitonin determination for early diagnosis of medullary thyroid cancer]. *Chirurg* 2010; 81(7): 620, 622-6.
16. Brabant, G. [Clinical relevance of new normative data for TSH]. *MMW Fortschr Med* 2010; 152(13): 37-9.
17. Mann B, K. C., Hotz H, Buhr H J, Medulläres Schilddrüsenkarzinom. *Der Onkologe* 2000; 7/2000.
18. Barbet, J., Campion, L., Kraeber-Bodere, F., Chatal, J. F., Group, G. T. E. S. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11): 6077-84.
19. Giraudet, F., Avan, P. Auditory neuropathies: understanding their pathogenesis to illuminate intervention strategies. *Curr Opin Neurol* 2012; 25(1): 50-6.
20. Meijer, J. A., le Cessie, S., van den Hout, W. B., Kievit, J., Schoones, J. W. et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72(4): 534-42.
21. Giraudet, A. L., Taïeb, D. PET imaging for thyroid cancers: Current status and future directions. *Ann Endocrinol (Paris)* 2017; 78(1): 38-42.
22. Elisei, R., Romei, C. Calcitonin estimation in patients with nodular goiter and its significance for early detection of MTC: european comments to the guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid Res* 2013; 6 Suppl 1: S2.

23. Machens, A., Hinze, R., Thomusch, O., Dralle, H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002; 26(1): 22-8.
24. Moley, J. F. Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8(5): 549-56.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Raue, F., Frank-Raue, K. Epidemiology and Clinical Presentation of Medullary Thyroid Carcinoma. *Recent Results Cancer Res* 2015; 204: 61-90.
29. 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.
30. Hadoux, J., Pacini, F., Tuttle, R. M., Schlumberger, M. Management of advanced medullary thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(1): 64-71.
31. Cohen, R., Buchsenschutz, B., Estrade, P., Gardet, P., Modigliani, E. [Causes of death in patients with medullary cancer of the thyroid. GETC. Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine]. *Presse Med* 1996; 25(37): 1819-22.
32. Sippel, R. S., Kunnimalaiyaan, M., Chen, H. Current management of medullary thyroid cancer. *Oncologist* 2008; 13(5): 539-47.
33. Modigliani, E., Cohen, R., Campos, J. M., Conte-Devolx, B., Maes, B. et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'etude des tumeurs a calcitonine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48(3): 265-73.

34. Romei, C., Casella, F., Tacito, A., Bottici, V., Valerio, L. et al. New insights in the molecular signature of advanced medullary thyroid cancer: evidence of a bad outcome of cases with double RET mutations. *J Med Genet* 2016; 53(11): 729-734.
35. Agrawal, N., Jiao, Y., Sausen, M., Leary, R., Bettegowda, C. et al. Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in RET and RAS. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(2): E364-9.
36. 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.
37. Elisei, R., Lorusso, L., Romei, C., Bottici, V., Mazzeo, S. et al. Medullary thyroid cancer secreting carbohydrate antigen 19-9 (Ca 19-9): a fatal case report. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(9): 3550-4.
38. Takahashi, M., Ritz, J., Cooper, G. M. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell* 1985; 42(2): 581-8.
39. 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.
40. Mulligan, L. M. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer* 2014; 14(3): 173-86.
41. 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.
42. 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.
43. Eng, C., Foster, K. A., Healey, C. S., Houghton, C., Gayther, S. A. et al. Mutation analysis of the c-mos proto-oncogene and the endothelin-B receptor gene in medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma. *Br J Cancer* 1996; 74(3): 339-41.
44. Elisei, R., Cosci, B., Romei, C., Bottici, V., Renzini, G. et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(3): 682-7.

45. Santoro, M., Carlomagno, F., Melillo, R. M., Fusco, A. Dysfunction of the RET receptor in human cancer. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61(23): 2954-64.
46. 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.
47. Brierley, J., Tsang, R., Simpson, W. J., Gospodarowicz, M., Sutcliffe, S. et al. Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid* 1996; 6(4): 305-10.
48. Kreissl, M. C., Jacob, C., Führer, D., Karges, W., Luster, M. et al. Best Supportive Care from the Conservative/Non-Surgical Perspective and Its Costs in the Treatment of Patients with Advanced Medullary Thyroid Cancer: Results of a Delphi Panel. *Oncology Research and Treatment* 2014; 37(6): 316-322.
49. Wells, S. A., Jr., Robinson, B. G., Gagel, R. F., Dralle, H., Fagin, J. A. et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(2): 134-41.
50. GENZYME Europe B.V. Fachinformation Caprelsa® 100 mg/-300 mg Filmtabletten (Vandetanib). Stand: Januar 2020.
51. IPSEN PHARMA. Fachinformation COMETRIQ® 20 mg/80 mg Hartkapseln (Cabozantinib). Stand: April 2020.
52. Huang, L., Jiang, S., Shi, Y. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001–2020). *Journal of Hematology & Oncology* 2020; 13(1): 143.
53. 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.
54. 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.
55. Eli Lilly and Company. Regulatory Response to D120 List of Questions. LY3527723(selpercatinib). 2020.

56. 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.

57. International Agency for Research on Cancer Cancer fact sheets: Thyroid. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/32-Thyroid-fact-sheet.pdf>. Abgerufen am 23.01.2021.2020.

58. 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.

59. 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.

60. 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](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html). Abgerufen am 23.01.2021.

61. 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](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html). Abgerufen am 23.01.2021.

62. 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](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html). Abgerufen am 23.01.2021.

63. 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.

64. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) Prävalenzschätzung. Wie wurde die 5-Jahres-Prävalenz berechnet? [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Praevalenzsschaetzung/praevalenzschaetzung\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Praevalenzsschaetzung/praevalenzschaetzung_node.html). Abgerufen am 15.12.2020.

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

66. Fagin, J. A., Wells, S. A. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer 2016; 375(11): 1054-1067.
67. Accardo, G., Conzo, G., Esposito, D., Gambardella, C., Mazzella, M. et al. Genetics of medullary thyroid cancer: An overview. International Journal of Surgery 2017; 41: S2-S6.
68. Kuhlen, M., Frühwald, M. C., Dunstheimer, D. P. A., Vorwerk, P., Redlich, A. Revisiting the genotype-phenotype correlation in children with medullary thyroid carcinoma: A report from the GPOH-MET registry 2020; 67(4): e28171.
69. 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](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73_G-ICD-10-C73-Schilddruesenkarzinom-Survival.pdf). Abgerufen am 23.01.2021.
70. Raue, F. German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry. German MTC/MEN Study Group (Medullary Thyroid Carcinoma/Multiple Endocrine Neoplasia Type 2). Langenbecks Arch Surg 1998; 383(5): 334-6.
71. Siironen, P., Hagström, J., Mäenpää, H. O., Louhimo, J., Arola, J. et al. Lymph node metastases and elevated postoperative calcitonin: Predictors of poor survival in medullary thyroid carcinoma. Acta Oncol 2016; 55(3): 357-64.
72. Opsahl, E. M., Akslen, L. A., Schlichting, E., Aas, T., Brauckhoff, K. et al. Trends in Diagnostics, Surgical Treatment, and Prognostic Factors for Outcomes in Medullary Thyroid Carcinoma in Norway: A Nationwide Population-Based Study. European Thyroid Journal 2019; 8(1): 31-40.
73. Geller, G., Laskin, J., Cheung, W. Y., Ho, C. A retrospective review of the multidisciplinary management of medullary thyroid cancer: eligibility for systemic therapy. Thyroid research 2017; 10: 6-6.
74. Kantar Health CancerMPact® Treatment Architecture. Thyroid Framework EU5.2020.
75. Kohno, T., Tabata, J., Nakaoku, T. REToma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. Carcinogenesis 2020; 41(2): 123-129.
76. Baumgartner-Parzer, S. Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2). Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel 2018; 11(1): 23-26.

77. 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.
78. Ciampi, R., Romei, C., Ramone, T., Prete, A., Tacito, A. et al. Genetic Landscape of Somatic Mutations in a Large Cohort of Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas Studied by Next-Generation Targeted Sequencing. *iScience* 2019; 20: 324-336.
79. AstraZeneca GmbH. Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vandetanib (Caprelsa®). Modul 3A. 2013. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-242/2013-03-07\\_Modul3A\\_Vandetanib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-242/2013-03-07_Modul3A_Vandetanib.pdf). Abgerufen am 15.12.2020.
80. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (Cometriq®). Modul 3A. 2014. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-571/2014-07-21\\_Modul3A\\_Cabozantinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-571/2014-07-21_Modul3A_Cabozantinib.pdf). Abgerufen am 15.12.2020.
81. 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.
82. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 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 3-10 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 3.2). 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 3-10: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Selpercatinib	Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib	kontinuierlich (zweimal täglich)	365	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Subpopulation B</b>				
Best Supportive Care	Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib	patientenindividuell unterschiedlich		
Cabozantinib		kontinuierlich	365	1
Vandetanib		kontinuierlich	365	1
<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 3-10 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 fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib (Subpopulation B)

#### *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.

Auch wenn BSC patientenindividuell bestimmt und im nachfolgenden Verlauf nicht weiter quantifiziert wird, soll im Folgenden kurz beschrieben werden, welche BSC-Maßnahmen beim MTC in Betracht kommen. Schwerpunktmäßig konzentriert sich BSC beim MTC auf die Linderung von Tumor- oder Metastasen-bedingten Symptomen, um die Lebensqualität der Patienten zu erhalten [2]. BSC-Maßnahmen bei MTC-Patienten können beispielsweise umfassen: schmerztherapeutische Maßnahmen, Ernährungsberatung, antidiarrhöische Behandlung, Psychotherapie, Physiotherapie, lokale Strahlentherapie bei Knochenmetastasen oder transarterielle Chemoembolisation (TACE) bei hepatischen Metastasen [2].

### ***Cabozantinib***

Cabozantinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten wird einmal täglich oral eingenommen [3]. Laut Fachinformation soll die Behandlung so lange fortgesetzt werden, bis klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert wird oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt. Für die Behandlungsdauer von Cabozantinib wird daher rechnerisch ein Jahr angenommen und der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von 365 Tagen zugrunde gelegt.

### ***Vandetanib***

Vandetanib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit MTC wird einmal täglich oral eingenommen [4]. Für die Behandlungsdauer von Vandetanib bei erwachsenen MTC-Patienten wird daher rechnerisch ein Jahr angenommen und der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von 365 Tagen zugrunde gelegt.

Die Dosierung und Behandlungsdauer von Vandetanib bei Kindern und Jugendlichen richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) [4]. Die KOF wird mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung des durchschnittlichen Körpergewichts bzw. der durchschnittlichen Körpergröße eines 12-jährigen Jugendlichen von 47,1 kg bzw. 1,56 m = 1,44 m<sup>2</sup> berechnet [5]. Da die durchschnittliche KOF bis zum 18. Lebensjahr ansteigt, werden nachfolgend nur Dosierungsschemata betrachtet, die ab einer KOF von 1,44 m<sup>2</sup> gelten.

Laut Fachinformation wird Vandetanib bei Jugendlichen mit einer KOF zwischen 1,2 m<sup>2</sup> bis 1,6 m<sup>2</sup> bzw. ab 1,6 m<sup>2</sup> einmal täglich oral eingenommen [4]. Für die Behandlungsdauer von Vandetanib bei jugendlichen MTC-Patienten wird daher rechnerisch ein Jahr angenommen und der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von 365 Tagen zugrunde gelegt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-11: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Selpercatinib	Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib	kontinuierlich (zweimal täglich)	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Subpopulation B</b>			
Best Supportive Care	Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib	patientenindividuell unterschiedlich	
Cabozantinib		kontinuierlich	365
Vandetanib		kontinuierlich	365
<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>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Selpercatinib	Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib	365	<p><i>Unter 50 kg:</i> 120 mg pro Gabe (2 x 120 mg pro Tag)</p> <p>entsprechend: 2 x 40 mg 2 x 80 mg</p> <p><i>Ab 50 kg:</i> 320 mg pro Gabe (2 x 160 mg pro Tag)</p> <p>entsprechend: 4 x 80 mg</p>	<p><i>Unter 50 kg:</i> 730 x 40 mg + 730 x 80 mg</p> <p><i>Ab 50 kg:</i> 1.460 x 80 mg</p>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Subpopulation B</b>				
Best Supportive Care	Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib	patientenindividuell unterschiedlich		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cabozantinib	Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib	365	<u>Erwachsene:</u> 140 mg täglich  entsprechend 1 x 80 mg + 3 x 20 mg  <u>Jugendliche:</u>  <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cabozantinib bei Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen (keine Zulassung)</i>	<u>Erwachsene</u> 365 x 80 mg + 1.095 x 20 mg  <u>Jugendliche:</u>  <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cabozantinib bei Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen (keine Zulassung)</i>
Vandetanib	Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib	365	<u>Erwachsene:</u> 300 mg täglich  <u>Jugendliche KOF</u> 1,2 m <sup>2</sup> bis < 1,6 m <sup>2</sup> :  <u>Erstes Behandlungsjahr:</u>  Woche 1-8: 1 x täglich im Wechsel 100 mg/ 200 mg  ab Woche 9: 1 x täglich 200 mg  <u>Folgejahr:</u> 1 x täglich 200 mg	<u>Erwachsene:</u> 365 x 300 mg  <u>Jugendliche KOF</u> 1,2 m <sup>2</sup> bis < 1,6 m <sup>2</sup> :  <u>Erstes Behandlungsjahr:</u>  702 x 100 mg  <u>Folgejahr:</u> 730 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			<u>Jugendliche KOF ab 1,6 m<sup>2</sup>:</u>  <u>Erstes Behandlungsjahr:</u>  Woche 1-8: 1 x täglich 200 mg  ab Woche 9: 1 x täglich 300 mg  <u>Folgejahr:</u> 1 x täglich 300 mg	<u>Jugendliche KOF ab 1,6 m<sup>2</sup>:</u>  <u>Erstes Behandlungsjahr:</u>  112 x 100 mg + 309 x 300 mg  <u>Folgejahr:</u> 365 x 300 mg

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 wurden.

### 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 fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib (Subpopulation B)**

#### ***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.

#### ***Cabozantinib***

Die empfohlene Dosis von Cabozantinib beträgt 140 mg einmal täglich, eingenommen als eine orangefarbene 80-mg-Kapsel und drei graue 20-mg-Kapseln [3]. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 365 x 80 mg-Kapseln und 1.095 x 20 mg-Kapseln pro Patient pro Jahr (51.100 mg).

#### ***Vandetanib***

Die empfohlene Dosis von Vandetanib bei erwachsenen Patienten mit MTC beträgt einmal täglich 300 mg, eingenommen unabhängig von den Mahlzeiten zu ungefähr derselben Tageszeit [4]. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 365 x 300 mg-Kapseln (109.500 mg pro Patient pro Jahr).

Die Dosierung bei Jugendlichen mit MTC sollte laut Fachinformation auf Basis der KOF nach einem festen Dosierungsregime erfolgen. Bei Jugendlichen mit einer KOF von 1,2 bis < 1,6 m<sup>2</sup> sollte die Anfangsdosis in den ersten acht Wochen abwechselnd 100 mg bzw. 200 mg betragen. Nach 8 Wochen sollten nach guter Verträglichkeit der Anfangsdosis 200 mg täglich eingenommen werden [4]. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 702 x 100 mg-Kapseln im ersten Behandlungsjahr (70.200 mg pro Patient pro Jahr) und 730 x 100 mg-Kapseln (73.000 mg pro Patient pro Jahr) in den folgenden Behandlungsjahren.

Bei Jugendlichen mit einer KOF ab 1,6 m<sup>2</sup> sollte die Anfangsdosis 200 mg täglich betragen, nach 8 Wochen sollte bei guter Verträglichkeit auf 300 mg täglich gewechselt werden [4]. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 112 x 100 mg-Kapseln und 309 x 300 mg-Kapseln (103.900 mg pro Patient pro Jahr) im ersten Behandlungsjahr und 365 x 300 mg-Kapseln (109.500 mg pro Patient pro Jahr) in den folgenden Behandlungsjahren.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
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 €)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<b>Subpopulation B</b>		
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich	
Cabozantinib	COMETRIQ (PZN 10357826) 112 Hartkapseln (28 x 80 mg, 84 x 20 mg) 5.695,60 €	5.371,83 € (322,00 €; 1,77 €)
Vandetanib	CAPRELSA (PZN 09279707) 30 Filmtabletten á 100 mg 2.408,04 €	2.272,02 € (134,25 €; 1,77 €)
	CAPRELSA (PZN 09279713) 30 Filmtabletten á 300 mg 4.758,69 €	4.488,43 € (268,49 €; 1,77 €)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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) [6] 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 [7].

### **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 3-14 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 3.2). 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 3-14: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Selpercatinib	Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Subpopulation B</b>				
Best Supportive Care	Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib	patientenindividuell unterschiedlich		
Cabozantinib		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		
Vandetanib		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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 [8]. 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 Vergleichstherapien**

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

Für die oral verabreichten Wirkstoffe Cabozantinib und Vandetanib entstehen keine zusätzlichen GKV-Leistungen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Selpercatinib	keine
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
<b>Subpopulation B</b>	
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich
Cabozantinib	keine
Vandetanib	keine

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### **Selpercatinib**

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib (Subpopulation B)**

#### **Best Supportive Care**

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

### **Cabozantinib**

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Cabozantinib keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

### **Vandetanib**

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Vandetanib keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

*Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (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 3-16: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Selpercatinib	Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Subpopulation B</b>			
Best Supportive Care	Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib	patientenindividuell unterschiedlich	
Cabozantinib		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
Vandetanib		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	

### **3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten**

*Geben Sie in Tabelle 3-17 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*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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 3-17: 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. Patientengruppe	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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Selpercatinib	Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib	<i>Unter 50 kg:</i> 127.374,96 €  <i>Ab 50 kg:</i> 169.382,39 €	-	-	<i>Unter 50 kg:</i> 127.374,96 €  <i>Ab 50 kg:</i> 169.382,39 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Subpopulation B</b>					
Best Supportive Care	Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib	patientenindividuell unterschiedlich			
Cabozantinib	Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib	70.025,64 €	-	-	70.025,64 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	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
Vandetanib	Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib	<u>Erwachsene:</u> 54.609,23 €  <u>Jugendliche (KOF 1,2 m<sup>2</sup> bis &lt; 1,6 m<sup>2</sup>):</u>  <i>Erstes Behandlungsjahr:</i> 53.165,27 €  <i>Folgejahr:</i> 55.285,82 €  <u>Jugendliche (KOF ab 1,6 m<sup>2</sup>):</u>  <i>Erstes Behandlungsjahr:</i> 54.713,04 €  <i>Folgejahr:</i> 54.609,23 €	-	-	<u>Erwachsene:</u> 54.609,23 €  <u>Jugendliche (KOF 1,2 m<sup>2</sup> bis &lt; 1,6 m<sup>2</sup>):</u>  <i>Erstes Behandlungsjahr:</i> 53.165,27 €  <i>Folgejahr:</i> 55.285,82 €  <u>Jugendliche (KOF ab 1,6 m<sup>2</sup>):</u>  <i>Erstes Behandlungsjahr:</i> 54.713,04 €  <i>Folgejahr:</i> 54.609,23 €

Die in Tabelle 3-17 dargestellten Jahrestherapiekosten für die GKV basieren auf der Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten [7].

### 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 und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem MTC und bestehender RET-Mutation, die eine systemische Therapie nach vorheriger Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen. Die zu erwartenden Marktanteile von Selpercatinib nicht sind zuverlässig abzuschätzen. Bei der Herleitung der Patientenzahlen wurde darüber hinaus nicht berücksichtigt, dass nicht alle MTC-Patienten 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 UE ab [9].

### **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. Kreissl, M. C., Jacob, C., Führer, D., Karges, W., Luster, M. et al. Best Supportive Care from the Conservative/Non-Surgical Perspective and Its Costs in the Treatment of Patients with Advanced Medullary Thyroid Cancer: Results of a Delphi Panel. *Oncology Research and Treatment* 2014; 37(6): 316-322.

3. IPSEN PHARMA. Fachinformation COMETRIQ® 20 mg/80 mg Hartkapseln (Cabozantinib). Stand: April 2020.

4. GENZYME Europe B.V. Fachinformation Caprelsa® 100 mg/-300 mg Filmtabletten (Vandetanib). Stand: Januar 2020.

5. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg/isgbe5.prc/menu/olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=5501936&p\\_sprache=D&p\\_hel p=3&p\\_indnr=223&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg/isgbe5.prc/menu/olap?p_uid=gast&p_aid=5501936&p_sprache=D&p_hel p=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=). Abgerufen am 23.01.2021.

6. WEBAPO Infosystem - Lauer - Fischer. Auszüge aus der Lauer-Taxe für das Nutzendossier Selpercatinib. 2020. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>. Abgerufen zum Stand vom 15.01.2021.

7. Lilly Deutschland GmbH. Herleitungsschritte der Angaben im Abschnitt 3.3. des Moduls 3B im Rahmen der Nutzenbewertung von Selpercatinib.2021.

8. 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.

9. 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 3-18 und in Tabelle 3-19 zusammengefasst.

Tabelle 3-18: 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 3-19: 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>
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 &gt; 500 ms wird die Behandlung unterbrochen, bis das QTcF-Intervall &lt; 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>

<b>Unerwünschte Arzneimittelwirkung</b>		<b>Dosisanpassung</b>
Hypertonie	Grad 3	Vor Beginn der Behandlung sollte der Blutdruck des Patienten kontrolliert sein. 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.
	Grad 4	Selpercatinib sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn der klinisch signifikante Bluthochdruck nicht kontrolliert werden kann.
Hämorrhagische Ereignisse	Grad 3 oder Grad 4	Bis zur Wiederherstellung sollte die Selpercatinib-Behandlung unterbrochen werden. Abbruch von Selpercatinib bei schweren oder lebensbedrohlichen hämorrhagischen Ereignissen.
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  $\geq 65$ -jährigen und jüngeren Patienten beobachtet. Bei den  $\geq 75$ -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. 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 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  $\leq 470$  ms und Serum-Elektrolyte im Normbereich aufweisen. 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. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalzämie sollten vor der Einleitung und während der Behandlung von Selpercatinib korrigiert werden. Das QT-Intervall sollte mit Hilfe von EKGs 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 3-20.

Tabelle 3-20: Zusammenfassung der routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	
Keine	
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>	
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"> <li>• Empfehlungen zur Überwachung der Leberfunktion (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)</li> <li>• Empfehlungen zum Management von erhöhten Transaminasen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)</li> </ul>
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"> <li>• Empfehlungen zur Überwachung des Elektrokardiogramms (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)</li> <li>• Empfehlungen zum Management einer Verlängerung des QT-Intervalls (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)</li> </ul>
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"> <li>• Empfehlungen zur Kontrazeption (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)</li> </ul>
<b>Fehlende Information</b>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
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 3-21.

Tabelle 3-21: 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 medullären 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> -mutierten 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 3-22 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 3-2 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 3-22: 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"> <li>• GPT (=ALT) (GOP 32070)</li> <li>• GOT (=AST) (GOP 32069)</li> </ul>	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 der Behandlung und ansonsten wenn klinisch indiziert  <i>Seite 6, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i>	ja
4	EKG-Monitoring (enthalten in Versichertenpauschale)	Elektrokardiogramme und Serum-Elektrolyte sollten bei allen Patienten überwacht werden: nach 1 Woche Selpercatinib-Therapie, mindestens	ja

	<p>Quantitative Bestimmung von Elektrolyten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kalium (GOP 32081)</li> <li>• Calcium (GOP 32082)</li> <li>• Natrium (GOP 32083)</li> <li>• Eisen (GOP 32085)</li> <li>• Magnesium (GOP 32248)</li> <li>• Chlorid (GOP 32084)</li> <li>• Phosphat (GOP 32086)</li> </ul>	<p>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.</p> <p><i>Seite 7, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i></p>	
<p>ALT: Alaninaminotransferasen (ALT); AST: Aspartataminotransferasen; EKG: Elektrokardiogramm; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom</p>			

*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 3-22 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](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2021.pdf). Abgerufen am 23.01.2021.