



IQWiG-Berichte – Nr. 1132

**Selpercatinib
(RET-mutiertes medulläres
Schilddrüsenkarzinom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A21-28
Version: 1.0
Stand: 11.06.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Selpercatinib (RET-mutiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.03.2021

Interne Auftragsnummer

A21-28

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jörg Trojan, Universitätsklinik Frankfurt, Frankfurt am Main

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Helmut Hörn
- Nadia Abu Rajab
- Reza Fathollah-Nejad
- Ulrich Grouven
- Michaela Florina Kerekes
- Marco Knelangen
- Katrin Nink
- Daniela Preukschat

Schlagwörter

Selpercatinib, Schilddrüsentumoren, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT03157128

Keywords

Selpercatinib, Thyroid Neoplasms, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT03157128

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Informationsbeschaffung	8
2.3.2 Vom pU vorgelegte Evidenz	9
2.3.2.1 Evidenz zu Selpercatinib	10
2.3.2.2 Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC).....	13
2.3.3 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz	15
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	20
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	20
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	21
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	21
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	21
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	21
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	29
3.2.1 Behandlungsdauer	30
3.2.2 Verbrauch	30
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	31
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	31

3.2.6	Versorgungsanteile	31
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	32
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	32
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	32
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	33
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35
5	Literatur	37
Anhang A	Studien- und Interventionscharakteristika der Studie LIBRETTO-001	41
Anhang B	Übersicht über nicht kontrollierte Studien auf der Vergleichsseite	45
Anhang C	Suchstrategien.....	46
Anhang D	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	47

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selpercatinib	3
Tabelle 3: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selpercatinib	8
Tabelle 5: Abweichung von Einschlusskriterien im Placeboarm der RCTs EXAM und Wells 2012	17
Tabelle 6: Ergebnisse zum Gesamtüberleben, Studie LIBRETTO-001 vs. Studie EXAM.....	18
Tabelle 7: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	20
Tabelle 8: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	32
Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	33
Tabelle 10: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr	34
Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie mit Selpercatinib.....	42
Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention in der vom pU eingeschlossene Studie mit Selpercatinib	44
Tabelle 13: Einschränkung der Verwertbarkeit der weiteren nicht kontrollierten Studien.....	45

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)..... 22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
DLT	Dose Limiting Toxicity
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MKI	Multikinaseinhibitor
MTC	medulläres Schilddrüsenkarzinom
MTD	maximal tolerierbare Dosis
PFS	progression free Survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RET	Rearranged During Transfection
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.03.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.03.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich zu Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Rearranged During Transfection(RET)-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib benötigen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selpercatinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Rearranged During Transfection(RET)-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib benötigen	BSC ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen nicht mehr angezeigt sind. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection</p>	

Der pU weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, indem er neben BSC noch Vandetanib und Cabozantinib als Vergleichstherapie berücksichtigt. Den vom pU vorgelegten Argumenten zur Begründung seiner Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie lässt sich nicht entnehmen, dass Cabozantinib und Vandetanib Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein müssten.

Die Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab in Übereinstimmung mit dem pU keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zum direkten Vergleich oder zum adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Selpercatinib gegenüber BSC.

Der pU führt zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen durch und legt die nicht kontrollierte Studie LIBRETTO-001 zu Selpercatinib vor. Zudem führt er Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien durch, wobei er für BSC 2 RCTs heranzieht, die jeweils einen Placeboarm mit adäquater Umsetzung der BSC enthalten (siehe unten).

Vom pU vorgelegte Evidenz zu Selpercatinib

Die Basket-Studie LIBRETTO-001 ist eine noch laufende, nicht kontrollierte, prospektive Studie in 2 Phasen. In der bereits abgeschlossenen Phase 1 wurde die maximal tolerierbare Dosis (MTD) bestimmt. In der noch laufenden Phase 2 wurde die MTD angewendet.

Phase 1 der Studie LIBRETTO-001

In Phase 1 der Studie LIBRETTO-001 wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren unabhängig vom RET-Status und der Vorbehandlung eingeschlossen, die einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorhergehenden Standardtherapien hatten, für die es keine Standardtherapie gab, für die die Standardtherapie aus Sicht des Prüfarztes nicht angezeigt war, oder die die Standardtherapie ablehnten. Das Vorliegen einer Alteration des RET-Gens war erst Einschlusskriterium, nachdem die laut Studienprotokoll vorgegebene minimale Plasmakonzentration von Selpercatinib erreicht worden war. Eine Vorbehandlung mit bestimmten Wirkstoffen, z. B. Cabozantinib und / oder Vandetanib, war zwar erlaubt aber kein Einschlusskriterium.

Ziel der Phase 1 war die Bestimmung der MTD.

Phase 2 der Studie LIBRETTO-001

In Phase 2 der Studie LIBRETTO-001 wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit einer RET-Alteration eingeschlossen in 6 verschiedene Kohorten mit den im Basket enthaltenen Tumorentitäten eingeschlossen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Kohorte mit fortgeschrittenem MTC mit einer RET-Mutation und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie maßgeblich relevant.

Die Behandlung wurde für alle Patientinnen und Patienten der Phase 2 unabhängig vom Körpergewicht mit 160 mg 2-mal am Tag in Zyklen zu 28 Tagen begonnen; dies entspricht für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg nicht den Vorgaben der Fachinformation. Die Behandlung wurde zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Ereignisses, das zum Behandlungsabbruch führte (z. B. Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung), fortgeführt. Beim Auftreten einer Progression konnte die

Behandlung bei gegebener Verträglichkeit und unterstelltem klinischen Nutzen in Abstimmung mit dem pU fortgeführt werden.

Der primäre Endpunkt in der Phase 2 war die objektive Ansprechrates. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Vom pU vorgelegte Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC)

Studie EXAM

Die Studie EXAM ist eine doppelblinde, internationale, multizentrische RCT zum Vergleich von Cabozantinib mit Placebo. 330 erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC, die einen radiografisch diagnostizierten Progress innerhalb der letzten 14 Monate vor Studieneinschluss hatten, wurden randomisiert im Verhältnis 2:1 zugeteilt auf eine Interventionsgruppe (Cabozantinib) oder eine Kontrollgruppe (Placebo). Die Intention-to-Treat (ITT)-Population besteht aus 219 Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe und 111 Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe. Das Vorliegen einer RET-Alteration war kein Einschlusskriterium. Daher liegt eine RET-Mutation nicht bei allen Patientinnen und Patienten vor. In der Kontrollgruppe lag bei 62 (56 %) Patientinnen und Patienten eine RET Mutation vor, davon 45 (41 % der ITT-Population) mit M918T RET-Mutation. Von den 111 Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe waren 64 (58 %) mit keiner und 47 (42 %) mit ≥ 1 systemischen Therapie vorbehandelt. 9 (8 %) Patientinnen und Patienten waren mit Vandetanib vorbehandelt. Eine Vorbehandlung mit Cabozantinib war Ausschlusskriterium. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), die sekundären Endpunkte beinhalteten das Gesamtüberleben, die objektive Ansprechrates, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Studie Wells 2012

Die Studie Wells 2012 ist eine doppelblinde, internationale, multizentrische RCT zum Vergleich von Vandetanib mit Placebo; für die Gegenüberstellung der Ergebnisse (Gesamtüberleben und PFS) der Studie LIBRETTO 001 mit der Studie Wells 2012 führt der pU jedoch ausschließlich deskriptive Vergleiche durch, da keine Auswertungen zu Patientinnen und Patienten mit einer RET-Mutation vorliegen.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Keine Aussagen zum Zusatznutzen möglich auf Basis der nicht kontrollierten Studie LIBRETTO-001

Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem MTC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib benötigen, relevant. Der pU stellt die Ergebnisse der diesen Kriterien entsprechenden Teilpopulation der Studie LIBRETTO-001 dar. Diese Teilpopulation besteht aus 153 Patientinnen und Patienten.

Aus Sicht des pU zeigen die intraindividuellen Veränderungen im Verlauf der Studie LIBRETTO-001 eine Verringerung der Symptomlast und eine Verbesserung der Lebensqualität. Zum anderen verweist der pU darauf, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten unter einer Therapie mit Selpercatinib ein besseres Gesamtansprechen erreicht habe als unter der Therapie unmittelbar vor Studieneinschluss.

Die Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 allein sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Für die Bewertung des Zusatznutzens sind vergleichende Daten notwendig.

Einschlusskriterien nicht für alle Patientinnen und Patienten erfüllt

In der Studie LIBRETTO-001 und den Studien EXAM und Wells 2012 erfüllen nicht alle Patientinnen und Patienten die Einschlusskriterien der vorliegenden Fragestellung. Die Abweichungen in der Studie LIBRETTO-001 betreffen die Dosierung und die Behandlung über die Progression hinaus. Die Abweichungen betreffen mindestens 26 % der Patientinnen und Patienten. Auf Vergleichsseite (Studien zu BSC) liegt in den Studien EXAM und Wells 2012 nur bei etwa 50 % der Patientinnen und Patienten eine RET-Mutation vor. Des Weiteren ist jeweils der Anteil der Patientinnen und Patienten im Placeboarm, die eine Vortherapie mit Cabozantinib bzw. Vandetanib erhalten hatten, sehr gering.

Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet

Für den Vergleich von Selpercatinib mit BSC stellt der pU für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS und objektive Ansprechrates die mit Cabozantinib und / oder Vandetanib vorbehandelte Population der Studie LIBRETTO-001 der Studie EXAM gegenüber. Dabei berücksichtigt er für die Berechnung der Effektschätzungen zum Gesamtüberleben verschiedene Analysepopulationen (z. B. mit und ohne Vorbehandlung).

Für die Endpunkte der Nebenwirkungen legt der pU deskriptive Vergleiche zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis vor, wobei er in den Kontrollarmen jeweils alle Patienten unabhängig vom RET-Mutationsstatus berücksichtigt.

Der Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet, weil:

- die Patientinnen und Patienten auf der Vergleichsseite (Studie EXAM) nicht den Einschlusskriterien der Fragestellung entsprechen, insbesondere keine Beschränkung auf mit Vandetanib und / oder Cabozantinib vorbehandelte Patientinnen und Patienten, weitgehend keine vergleichbare Operationalisierung des RET-Mutationsstatus
- die Richtung und Größe potenzieller Verzerrungen durch bekannte (insbesondere Vorbehandlung und RET-Mutationsstatus) wie auch unbekannte Störgrößen anders als vom pU postuliert nicht einschätzbar sind und zudem

- Zweifel daran bestehen, dass die Patientinnen und Patienten in den Studien LIBRETTO und EXAM in ihrer Prognose vergleichbar sind.

Die im Vergleich beobachteten Effekte beim Gesamtüberleben sind in der vorliegenden Datensituation insgesamt nicht so groß, dass sie nicht allein durch Verzerrung erklärbar wären.

Keine verwertbaren Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Die vom pU vorgelegten Betrachtungen zu Nebenwirkungen auf Basis der Anteile der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sind in der vorliegenden Situation nicht interpretierbar, da die Behandlungs- und Beobachtungsdauer zwischen den Studien stark variierten.

Fazit

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) geeignet. Zum einen sind die Ergebnisse aus der nicht kontrollierten Studie LIBRETTO-001 allein nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Zum anderen sind die vom pU vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet. Schließlich wäre eine Abwägung von Nutzen und Schaden nicht möglich, da die Ergebnisse zu Nebenwirkungen nicht interpretierbar sind.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Selpercatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie in Tabelle 3 dargestellt bewertet:

Tabelle 3: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib benötigen	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen nicht mehr angezeigt sind. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich zu Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Rearranged During Transfection(RET)-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib benötigen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selpercatinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Rearranged During Transfection(RET)-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib benötigen	BSC ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen nicht mehr angezeigt sind. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection</p>	

Der pU weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, indem er neben BSC zusätzlich Vandetanib und Cabozantinib als Vergleichstherapie berücksichtigt. Den vom pU vorgelegten Argumenten zur Begründung seiner Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie lässt sich nicht entnehmen, dass Cabozantinib und Vandetanib Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein müssten.

Die Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

2.3.1 Informationsbeschaffung

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Selpercatinib (Stand zum 23.02.2021)
- bibliografische Recherche zu Selpercatinib (letzte Suche am 23.02.2021)

- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Selpercatinib (letzte Suche am 23.02.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Selpercatinib (letzte Suche am 24.02.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 23.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 23.02.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 24.02.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Selpercatinib (letzte Suche am 23.03.2021), Suchstrategien siehe Anhang C

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich oder zum adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC).

Da der pU keine RCTs für direkte Vergleiche oder adjustierte indirekte Vergleiche identifiziert, führt er zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen durch und legt neben einer nicht kontrollierten Studie auf Interventionsseite auch Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU wurden keine zusätzlichen, potenziell relevanten weiteren Untersuchungen zu Selpercatinib identifiziert. Die Vollständigkeit des Studienpools zu BSC wurde nicht überprüft.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu BSC abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

2.3.2 Vom pU vorgelegte Evidenz

Zu Selpercatinib schließt der pU die nicht kontrollierte Basket-Studie LIBRETTO-001 [3-7] ein und zieht die Teilpopulation erwachsener Patientinnen und Patienten mit RET-mutierten, fortgeschrittenem MTC, die zuvor eine Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib erhalten haben, heran.

Zudem zieht der pU Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien heran. Für diese Vergleiche identifiziert der pU unter Berücksichtigung von BSC, Vandetanib und Cabozantinib 6 Studien. 4 der Studien sind nicht kontrollierte Studien zu Vandetanib oder Cabozantinib (3 Vandetanib [8-10] und 1 Cabozantinib [11]), diese eignen sich nicht für Aussagen zum

Zusatznutzen, da sie keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten. Darüber hinaus liegen bei vielen Patientinnen und Patienten Abweichungen von den Einschlusskriterien (RET-Mutationsstatus, Vorbehandlung, Dosis) vor (siehe Tabelle 13 in Anhang B). Die verbleibenden 2 Studien (EXAM [12] und Wells 2012 [13]) sind RCTs, die jeweils einen Placeboarm enthalten, wobei BSC (also die zweckmäßige Vergleichstherapie) in beiden Studienarmen adäquat umgesetzt ist. Im Folgenden werden nur die 2 Studien zu BSC beschrieben (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

2.3.2.1 Evidenz zu Selpercatinib

Studie LIBRETTO-001

Die Studie LIBRETTO-001 ist eine noch laufende nicht kontrollierte, prospektive Basket-Studie in 2 Phasen. In der bereits abgeschlossenen Phase 1 wurde die maximal tolerierbare Dosis (MTD) bestimmt. In der noch laufenden Phase 2 wurde die MTD in mehreren Patientenkohorten angewendet. Die beiden Phasen werden im Folgenden beschrieben. Tabelle 11 und Tabelle 12 in Anhang A beschreiben die Studie LIBRETTO-001.

Phase 1 der Studie LIBRETTO-001

In Phase 1 der Studie LIBRETTO-001 wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren unabhängig vom RET-Status und der Vorbehandlung eingeschlossen, die einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorhergehenden Standardtherapien hatten, für die es keine Standardtherapie gab, für die die Standardtherapie aus Sicht des Prüfarztes nicht angezeigt war, oder die die Standardtherapie ablehnten. Das Vorliegen einer Alteration des RET-Gens war erst Einschlusskriterium, nachdem die laut Studienprotokoll vorgegebene minimale Plasmakonzentration von Selpercatinib erreicht worden war. Eine Vorbehandlung mit bestimmten Wirkstoffen, z. B. Cabozantinib und / oder Vandetanib, war zwar erlaubt aber kein Einschlusskriterium.

Die Bestimmung der MTD erfolgte gemäß einem 3 + 3 Algorithmus auf Basis des Auftretens von dosislimitierenden Toxizitäten (DLTs), wobei die Behandlung beim Auftreten einer DLT abubrechen war. DLTs waren vorab im Studienprotokoll definiert und umfassten bestimmte unerwünschte Ereignisse (UEs), z. B. febrile Neutropenie des Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Grads ≥ 3 , die im Zyklus 1, also innerhalb von 28 Tagen nach Gabe der 1. Dosis, auftraten. Die zu verabreichenden Dosisstufen (siehe Tabelle 12) und die Länge der Zyklen pro Dosisstufe (28 Tage) waren ebenfalls im Studienprotokoll definiert.

Zur Bestimmung der MTD wurden pro Dosisstufe 3 bis 6 Patientinnen und Patienten behandelt. Die MTD war erreicht, wenn mindestens 2 der 3 bis 6 Patientinnen und Patienten jeweils mindestens eine DLT hatten. Pro Dosisstufe konnten zur weiteren Untersuchung der Sicherheit, der Pharmakokinetik und der biologischen Aktivität zusätzlich bis zu 15 weitere Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden.

Nach Zyklus 1 wurde die Behandlung bis zum Eintreten eines Abbruchkriteriums (z. B. Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung) fortgeführt. Dabei konnte die Dosis im Rahmen der als sicher erachteten Dosisstufen erhöht werden, bis die MTD erreicht war. Beim Auftreten einer Progression sollte die Behandlung zwar abgebrochen werden; sie konnte jedoch bei gegebener Verträglichkeit und unterstelltem klinischen Nutzen in Abstimmung mit dem pU fortgeführt werden.

Die in Phase 1 identifizierte MTD beträgt 160 mg Selpercatinib, oral 2-mal am Tag, in Zyklen zu 28 Tagen. Diese Dosis entspricht der in der Fachinformation empfohlenen Dosis für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg. Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 hingegen sollen laut Fachinformation 120 mg Selpercatinib, oral 2-mal am Tag, in Zyklen zu 28 Tagen gegeben werden [14].

In Phase 1 wurden tumorübergreifend 92 Patientinnen und Patienten mit einer Startdosis behandelt, die nicht der MTD entspricht. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die in der Phase 1 eine Startdosis von 160 mg 2-mal am Tag erhielten, lässt sich den Angaben in Modul 4 B nicht entnehmen. Gemäß Angaben im Studienprotokoll konnten die Patientinnen und Patienten, die eine Startdosis von 160 mg 2-mal am Tag erhielten und die Einschlusskriterien zu Phase 2 erfüllten, für die Auswertungen der jeweiligen Kohorte der Phase 2 berücksichtigt werden. Es ist ebenfalls unklar, wie viele Patientinnen und Patienten dies betrifft.

Phase 2 der Studie LIBRETTO-001

In Phase 2 der Studie LIBRETTO-001 wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit einer RET-Alteration in die in Tabelle 11 dargestellten Kohorten eingeschlossen. In die für das vorliegende Anwendungsgebiet maßgeblich relevante Kohorte 3 wurden Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem MTC mit RET-Mutation und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie aufgenommen.

Die Behandlung wurde für alle Patientinnen und Patienten der Phase 2 unabhängig vom Körpergewicht mit 160 mg 2-mal am Tag in Zyklen zu 28 Tagen begonnen, was für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg nicht den Vorgaben der Fachinformation entspricht. Die Behandlung wurde bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Ereignisses, das zum Behandlungsabbruch führte (z. B. Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung) fortgeführt. Beim Auftreten von UEs konnte die Dosis 2 Mal in Schritten von 80 mg am Tag reduziert werden. Beim Auftreten einer Progression sollte die Behandlung zwar abgebrochen werden; sie konnte jedoch bei gegebener Verträglichkeit und unterstelltem klinischen Nutzen in Abstimmung mit dem pU fortgeführt werden.

Der primäre Endpunkt in der Phase 2 war die objektive Ansprechrate. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Die Rekrutierung für die Studie LIBRETTO-001 läuft noch; laut dem Registereintrag mit Stand vom 20.04.2021 [5] sollen 989 Patientinnen und Patienten rekrutiert werden.

Datenschnitte, Auswertungspopulationen und vorgelegte Ergebnisse

Für die Studie LIBRETTO-001 liegen laut pU 3 Datenschnitte vor:

- Datenschnitt 1: 17.06.2019 mit 531 Patientinnen und Patienten (Interimsanalyse, auf die gemäß Angaben des pU der Studienbericht basiert)
- Datenschnitt 2: 16.12.2019 mit 702 Patientinnen und Patienten (Interimsanalyse, die die Grundlage für die europäische Zulassung ist [15])
- Datenschnitt 3: 30.03.2020 mit 746 Patientinnen und Patienten (angeforderter Datenschnitt der japanischen Zulassungsbehörde; konfirmatorischer Datenschnitt bei der europäischen Zulassung [15])

Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib benötigen, relevant. Der pU stellt in Modul 4 B die Ergebnisse der diesen Kriterien entsprechenden Teilpopulation der Studie LIBRETTO-001 dar. Die vom pU vorgelegten Daten umfassen Patientinnen und Patienten sowohl aus Phase 1 als auch aus Phase 2, der pU gibt jedoch nicht an, wie viele Patientinnen und Patienten aus Phase 1 berücksichtigt wurden und welchen Kohorten die berücksichtigten Patientinnen und Patienten aus Phase 2 zugeordnet worden waren. Da die Kohorte 3 zum Datenschnitt 2 nur 118 Patientinnen und Patienten umfasst und zwischen dem Datenschnitt 2 und dem Datenschnitt 3 nur 3 Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation hinzugekommen sind, kommen die Patientinnen und Patienten der vom pU herangezogenen Teilpopulation (siehe nachfolgende Beschreibung der Teilpopulation) nicht ausschließlich aus Kohorte 3.

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet stellt der pU in Modul 4 B die Ergebnisse des Datenschnitts 2 (150 Patientinnen und Patienten) und im Anhang zu Modul 4 B die Ergebnisse des Datenschnitts 3 (153 Patientinnen und Patienten) dar. Die folgenden Betrachtungen gelten für den Datenschnitt 3, da dieser mehr Informationen enthält als der Datenschnitt 2.

Der pU unterscheidet in Modul 4 B des Dossiers 2 Analysepopulationen, das Safety Analysis Set (153 Patientinnen und Patienten) und das Efficacy Analysis Set (143 Patientinnen und Patienten). Während im Safety Analysis Set alle Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden, die mindestens 1 Dosis Selpercatinib erhalten hatten, enthält das Efficacy Analysis Set nur Patientinnen und Patienten, die entweder ≥ 6 Monate behandelt worden waren oder deren Behandlung innerhalb von 6 Monaten nach Beginn abgebrochen wurde. Diese Definition findet

sich nicht im Studienprotokoll oder im statistischen Analyseplan; dort gibt es zwar eine ähnliche Analysepopulation; diese wird aber einzig den zusätzlichen Analysen zum Tumorsprechen zugrunde gelegt. Der pU berücksichtigt für die Analysen der Nutzenendpunkte die Patientinnen und Patienten des Efficacy Analysis Sets. Dieses Vorgehen hat in der vorliegenden Datensituation keine Konsequenz, da keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vorliegen.

Der pU stellt in Modul 4 B Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 dar. Aus seiner Sicht zeigen die intraindividuellen Veränderungen im Verlauf der Behandlung mit Selpercatinib gegenüber dem Behandlungsbeginn eine Verringerung der Symptomlast und eine Verbesserung der Lebensqualität (bei sehr niedrigen Rücklaufquoten der Fragebogen). Zum anderen verweist der pU darauf, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten unter einer Therapie mit Selpercatinib ein besseres Gesamtsprechen erreicht habe als unter der Therapie unmittelbar vor Studieneinschluss.

2.3.2.2 Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC)

Der pU legt 2 Studien vor (EXAM [12,16] und Wells 2012 [13]), dies sind RCTs, die jeweils einen Placeboarm enthalten, wobei BSC (die zweckmäßige Vergleichstherapie) in beiden Studienarmen adäquat umgesetzt ist. Diese beiden Studien waren bereits Gegenstand von Nutzenbewertungen (siehe [17-20]), und der pU gibt die jeweiligen Module 4 zusätzlich zu den Publikationen als Quellen an.

EXAM

Die Studie EXAM ist eine doppelblinde, internationale, multizentrische RCT zum Vergleich von Cabozantinib mit Placebo. In die Studie wurden 330 erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC, die einen radiografisch diagnostizierten Progress innerhalb der letzten 14 Monate vor Studieneinschluss hatten, randomisiert im Verhältnis 2:1 zugeteilt auf eine Interventionsgruppe, in der Cabozantinib gegeben wurde, oder eine Kontrollgruppe, in der Placebo gegeben wurde. Stratifizierungsfaktoren waren Alter zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (≤ 65 Jahre vs. > 65 Jahre) und Vorbehandlung mit TKI (ja vs. nein). Die Intent-to-Treat (ITT)-Population besteht aus 219 Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe und 111 Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe. Das Vorliegen einer RET-Alteration war kein Einschlusskriterium. Daher liegt eine RET-Mutation des Tumors nicht bei allen Patientinnen und Patienten vor. In der Kontrollgruppe lag bei 62 (56 %) Patientinnen und Patienten eine RET Mutation des Tumors vor, davon 45 (41 % der ITT-Population) mit M918T RET-Mutation. Von den 111 Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe waren 64 (58 %) mit keiner und 47 (42 %) mit ≥ 1 systemischen Therapie vorbehandelt. 9 (8 %) Patientinnen und Patienten waren mit Vandetanib vorbehandelt. Eine Vorbehandlung mit Cabozantinib war Ausschlusskriterium. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), die sekundären Endpunkte beinhalteten das Gesamtüberleben, die objektive Ansprechrates, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Vom pU herangezogene Auswertungen

Der pU beschreibt in Modul 4 B, dass er – soweit verfügbar – Kaplan-Meier-Kurven, die für einen auf patientenindividuellen Daten basierenden Vergleich notwendig sind, aus der Studie EXAM für das Gesamtüberleben und das PFS (Datenschnitt vom 28.08.2014) den zur Verfügung stehenden Quellen entnommen hat. Die Kaplan-Meier-Kurven wurden vom pU zur Extraktion der zugrunde liegenden patientenindividuellen Daten digitalisiert und für Ereigniszeitanalysen herangezogen. Für das Gesamtüberleben im Placeboarm der Studie EXAM liegen ausschließlich Ergebnisse für die Patientinnen und Patienten mit M918T RET-Mutation des Tumors (n = 45; mit und ohne Vorbehandlung mit Vandetanib) bzw. für Patientinnen und Patienten mit und ohne RET-Mutation des Tumors (n = 111; mit und ohne Vorbehandlung mit Vandetanib). Für die Patientinnen und Patienten mit einer RET-Mutation des Tumors sowie mit und ohne Vorbehandlung mit Vandetanib (n = 62) liegen in den vom pU verwendeten Quellen keine Kaplan-Meier-Kurven vor. Für die relevante Teilpopulation (RET-Mutation des Tumors und Vorbehandlung mit Vandetanib) liegen Kaplan-Meier-Kurven weder für das Gesamtüberleben noch das PFS vor.

Wells 2012

Die Studie Wells 2012 ist eine doppelblinde, internationale, multizentrische RCT zum Vergleich von Vandetanib mit Placebo. In die Studie wurden 331 erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC randomisiert im Verhältnis 2:1 zugeteilt auf eine Interventionsgruppe, in der Vandetanib gegeben wurde, oder eine Kontrollgruppe, in der Placebo gegeben wurde. Eine Stratifizierung wurde nicht vorgenommen. Die ITT-Population besteht aus 231 Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe und 100 Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe. Das Vorliegen einer RET-Alteration war kein Einschlusskriterium. Daher liegt eine RET-Mutation des Tumors nicht bei allen Patientinnen und Patienten vor. In der Kontrollgruppe lag bei 50 (50 %) Patientinnen und Patienten eine RET-Mutation des Tumors vor, davon ≥ 41 (≥ 41 % der ITT-Population) mit M918T RET-Mutation. Von den 100 Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe waren 58 (58 %) mit keiner und 42 (42 %) mit ≥ 1 systemischen Therapie vorbehandelt. Angaben zur Vorbehandlung mit Cabozantinib liegen nicht vor. Da Cabozantinib nach Vandetanib zugelassen wurde, ist der Anteil wahrscheinlich sehr gering. Primärer Endpunkt war das PFS, die sekundären Endpunkte beinhalteten das Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Vom pU herangezogene Auswertungen

Der pU beschreibt in Modul 4 B, dass für die 50 Patientinnen und Patienten des Placeboarms mit RET-Mutation des Tumors keine Kaplan Meier Kurven zu den verschiedenen Endpunkten vorliegen. Der pU führt entsprechend für die Studie Wells 2012 ausschließlich deskriptive Vergleiche durch, in denen er die Mediane des PFS und die objektive Ansprechrates gegenüberstellt.

2.3.3 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die vom pU in Modul 4 B vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) nicht geeignet. Dies wird nachfolgend erläutert.

Keine Aussagen zum Zusatznutzen möglich auf Basis der nicht kontrollierten Studie LIBRETTO-001

Der pU legt die Ergebnisse der nicht kontrollierten Studie LIBRETTO-001 vor und führt deskriptive Betrachtungen der Ergebnisse durch. Bei der Beschreibung des Zusatznutzens verweist der pU zusätzlich auf intraindividuelle Vergleiche zum besten Ansprechen gemäß bildgebenden Verfahren unter der letzten Therapie vor Studieneinschluss und unter der Therapie mit Selpercatinib.

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

Abweichungen von den Vorgaben der Fachinformation

In den vom pU vorgelegten Ergebnissen liegen zudem Abweichungen von den Vorgaben der Fachinformation für die vom pU operationalisierte Teilpopulation der Studie LIBRETTO-001 (153 Patientinnen und Patienten des Datenschnitts 3) vor:

- Die Startdosis wich bei 40 (26 %) der Patientinnen und Patienten von der in der Fachinformation empfohlenen Dosis ab.
- Es fehlen Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine zulassungsgemäße Erhaltungsdosis (160 mg 2-mal am Tag bzw. 120 mg 2-mal am Tag) erhalten haben. Aus den vorliegenden Angaben lässt sich schätzen, dass zwischen 9 (5,9 %) und 32 (20,9 %) Patientinnen und Patienten nicht die richtige Erhaltungsdosis erhalten haben.
- 31 (20,3 %) Patientinnen und Patienten wurden entgegen den Vorgaben der Fachinformation über die Progression hinaus behandelt.

Da der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Abweichungen von den Vorgaben der Fachinformation selbst unter der Annahme der größtmöglichen Überlappung mindestens 26 % beträgt, ist die Interpretierbarkeit der vom pU vorgelegten Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 eingeschränkt.

Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet

Für den Vergleich von Selpercatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) stellt der pU für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS die mit Cabozantinib und / oder Vandetanib

vorbehandelte Population der Studie LIBRETTO-001 (n = 124 [Datenschnitt 2] bzw. n = 143 [Datenschnitt 3]) der Studie EXAM gegenüber und vergleicht die in Tabelle 6 benannten Populationen.

Der pU führt die Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien ungewichtet und zusätzlich unter Verwendung der Propensity-Score-Methode durch (gewichtet nach Alter, Geschlecht, ECOG Status, Raucherstatus, vorliegende RET-Mutation). Dabei führt der pU den Vergleich ausschließlich für die Studie EXAM durch, da für die Studie Wells 2012 ein Vergleich aufgrund fehlender Daten zur geeigneten Teilpopulation nicht möglich ist.

Für die Endpunkte der Nebenwirkungen legt der pU deskriptive Vergleiche zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis vor. Dabei stellt er die Ergebnisse für die Gesamtraten (UEs, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3], SUEs, Abbruch wegen UE) sowie für Diarrhö und Hypertonie aus der Studie LIBRETTO-001 den Kontrollarmen aus EXAM und Wells 2012 gegenüber, wobei er in den Kontrollarmen jeweils alle Patienten unabhängig vom RET-Mutationsstatus berücksichtigt.

Aus den vorgelegten Ergebnissen leitet der pU in einer Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz (Studie LIBRETTO-001 sowie Vergleich einzelner Arme) einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Selpercatinib ab.

Der Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet, weil:

- die Patientinnen und Patienten auf der Vergleichsseite (Studie EXAM) nicht den Einschlusskriterien der Fragestellung entsprechen, insbesondere keine Beschränkung auf mit Vandetanib und / oder Cabozantinib vorbehandelte Patientinnen und Patienten, weitgehend keine vergleichbare Operationalisierung des RET-Mutationsstatus
- die Richtung und Größe potenzieller Verzerrungen durch bekannte (insbesondere Vorbehandlung und RET-Mutationsstatus) wie auch unbekannte Störgrößen anders als vom pU postuliert nicht einschätzbar sind und zudem
- Zweifel daran bestehen, dass die Patientinnen und Patienten in den Studien LIBRETTO und EXAM in ihrer Prognose vergleichbar sind.

Die im Vergleich beobachteten Effekte beim Gesamtüberleben sind in der vorliegenden Datensituation insgesamt nicht so groß, dass sie nicht allein durch Verzerrung erklärbar wären.

Dies wird nachfolgend im Detail erläutert.

Abweichungen von den Einschlusskriterien in den vom pU vorgelegten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

In den 2 RCTs (EXAM [12] und Wells 2012 [13]), die im Placeboarm jeweils Daten zu BSC enthalten, liegen große Abweichungen von den Einschlusskriterien hinsichtlich des RET-

Mutationsstatus und der systemischen Vortherapie mit Cabozantinib oder Vandetanib vor (siehe Tabelle 5), so sind die Patienten in den Studien auf Vergleichsseite mehrheitlich nicht vorbehandelt. Es liegen in den vom pU herangezogenen Quellen keine Auswertungen für die der vorliegenden Fragestellung entsprechenden Teilpopulationen der vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit RET-Mutation vor.

Tabelle 5: Abweichung von Einschlusskriterien im Placeboarm der RCTs EXAM und Wells 2012

Studie	Design	Population	Abweichung von Einschlusskriterien im Placeboarm
EXAM [12,16]	RCT, Cabozantinib 140 mg/Tag vs. Placebo ^a	219 vs. 111 Patientinnen und Patienten \geq 18 Jahre mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC, die einen radiografisch diagnostizierten Progress innerhalb der letzten 14 Monate vor Studieneinschluss hatten mit und ohne Vorbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RET-Mutationsstatus^b <ul style="list-style-type: none"> ▫ positiv: n = 62 (56 %), davon mit M918T-Mutation: n = 45 (41 %) ▫ negativ: n = 11 (10 %) ▫ unbekannt: n = 38 (34 %) ▪ systemische Vortherapie mit Vandetanib: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gesamtpopulation: n = 9 (8 %) ▫ Teilpopulation mit RET-Mutation: n \leq 9 (\leq 13 %)^c
Wells 2012 (ZETA) [13,21]	RCT, Vandetanib 300 mg/Tag vs. Placebo ^a	231 vs. 100 Patientinnen und Patienten \geq 18 Jahre mit messbarem, nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC mit und ohne Vorbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RET-Mutationsstatus^d <ul style="list-style-type: none"> ▫ positiv: n = 50 (50 %) davon mit M918T-Mutation: n = \geq 41 (\geq 41 %)^c ▫ negativ: n = 33 (33 %) ▫ unbekannt: n = 17 (17 %) ▪ systemische Vortherapie: n = 42 (42 %). Wahrscheinlich nur wenige mit Cabozantinib, da dies nach Vandetanib zugelassen wurde
<p>a. BSC war in beiden Studienarmen adäquat umgesetzt. b. Angaben aus der Supplement Table S1 zu [16] c. eine genauere Angabe ist auf Basis der vorliegenden Ergebnisse nicht möglich d. Angaben aus Post-hoc-Analysen in [21]</p> <p>BSC: Best supportive Care; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl Patientinnen und Patienten pro Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged During Transfection</p>			

Sensitivitätsanalysen zum Vergleich einzelner Arme (LIBRETTO-001 vs. EXAM) nicht aussagekräftig

Da für die Studie EXAM keine Auswertungen für die der vorliegenden Fragestellung entsprechenden Teilpopulationen der mit Cabozantinib und / oder Vandetanib vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit RET-Mutation vorliegen, legt der pU für seine Vergleiche einzelner Arme neben einer Hauptanalyse auch 3 Sensitivitätsanalysen vor (siehe Tabelle 6).

In der Hauptanalyse zieht der pU auf der Placebo-Seite Patientinnen und Patienten mit M918T-Mutation heran, die zum überwiegenden Anteil (ca. 90 %) nicht vorbehandelt sind und damit nicht der vorliegenden Fragestellung entsprechen. Der Vergleich der Hauptanalyse ist daher

aufgrund der großen Unterschiede zwischen den Populationen nicht interpretierbar. Mit der Sensitivitätsanalyse 1 will der pU zeigen, dass die mögliche Verzerrung, die sich aus den Unterschieden in der Vorbehandlung (vorbehandelte Population in der Studie LIBRETTO-001 vs. größtenteils nicht vorbehandelte Population in der Studie EXAM) ergibt, zuungunsten von Selpercatinib ausfällt.

Tabelle 6: Ergebnisse zum Gesamtüberleben, Studie LIBRETTO-001 vs. Studie EXAM

Analyse	Selpercatinib	BSC (EXAM)	Median (Monate) Effekt, HR [95 %-KI]; p-Wert (ungewichtet) ^a
Hauptanalyse	RET-Mutation, vorbehandelt ^b N = 143	M918T-Mutation, ca. 90 % nicht vorbehandelt ^c N = 45	33,2 [33,2; n. b.] vs. 18,7 [14; 35,3] 0,36 [0,21; 0,62] ; p < 0,001
Sensitivitätsanalyse 1	RET-Mutation, mit ^b und ohne Vorbehandlung N = 255	M918T-Mutation, ca. 90 % nicht vorbehandelt ^c N = 45	33,2 [33,2; n. b.] vs. 18,7 [14; 35,3] 0,23 [0,13; 0,39] , p < 0,001
Sensitivitätsanalyse 2	RET-Mutation, vorbehandelt ^b N = 143	Mit und ohne RET-Mutation, 92 % nicht vorbehandelt ^{c, d} 78 % ohne Vorbehandlung mit TKI N = 111	33,2 [33,2; n. b.] vs. 21,2 [17,2; 34,2] 0,40 [0,25; 0,64] ; p < 0,001
Sensitivitätsanalyse 3	M918T-Mutation, vorbehandelt ^b N = 98	M918T-Mutation, ca. 90 % nicht vorbehandelt ^c N = 45	33,2 [33,2 n. b.] vs. 18,7 [14; 35,3] 0,48 [0,27; 0,86] , p = 0,013
<p>a. die Ergebnisse unter Verwendung der Propensity-Score-Methode sind weitgehend vergleichbar b. Cabozantinib und / oder Vandetanib c. Vandetanib d. eigene Berechnung</p> <p>BSC: Best Supportive Care; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p>			

Die Sensitivitätsanalyse 1 ist jedoch vor allem deswegen nicht aussagekräftig, da auf Vergleichsseite (EXAM) auch in dieser Analyse weiterhin die zum Großteil nicht vorbehandelten Patienten eingehen. In den Subgruppenanalysen der Gesamtpopulation aus der Studie EXAM [22] zeigt sich zudem, dass im Placeboarm der Studie EXAM 14 (58,3 %) der 24 Patientinnen und Patienten, die eine Vorbehandlung mit TKI erhalten hatten, im Median nach 24,7 Monaten verstarben, während der Tod bei 44 (51,2 %) der 86 Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung mit TKI im Median früher, nämlich bereits nach 20,3 Monaten eintrat. Dies spricht gegen das Postulat des pU, dass eine Vorbehandlung zu einem kürzeren Gesamtüberleben führt. Zudem wird in Sensitivitätsanalyse 1 in Bezug auf die Mutation auf Vergleichsseite (EXAM) die Gruppe mit dem schlechtesten Gesamtüberleben berücksichtigt (die Gruppe mit M918T-Mutation), und somit ist auch Sensitivitätsanalyse 1 durch die Faktoren RET-Mutation sowie Vorbehandlung verzerrt.

Anhand der Sensitivitätsanalysen 2 und 3 versucht der pU zu zeigen, wie sich die in der Studie EXAM vorliegenden Unterschiede im Gesamtüberleben in An- oder Abwesenheit einer RET-Alteration bzw. einer RET-M918T-Mutation auswirken würden. Es fällt jedoch auf, dass der Vergleich in der Sensitivitätsanalyse 3, in der jeweils Patientinnen und Patienten mit RET-M918T-Mutation (d. h. in Bezug auf die Mutation ähnliche Populationen) verglichen werden, in seinem Ergebnis nicht so günstig für Selpercatinib ist wie in der Hauptanalyse, in der Patientinnen und Patienten mit RET-Mutation gegenüber Patientinnen und Patienten mit RET-M918T-Mutation verglichen werden. Abschließend bleibt somit auch anhand der vorgelegten Sensitivitätsanalysen unklar, welche Verzerrung dadurch entsteht, dass aus der Studie EXAM keine Auswertungen für die der vorliegenden Fragestellung entsprechenden Teilpopulationen vorliegen.

Ein weiterer potenziell verzerrender Faktor ist das Vorliegen einer Progression beim Studieneinschluss. Dies war in der Studie EXAM ein Einschlusskriterium (radiologisch dokumentierter Progress innerhalb der letzten 14 Monate) nicht aber in der Studie Wells 2012. Dieser Unterschied zwischen den Studienpopulationen EXAM und Wells 2012 wird unter anderem in der Publikation zur Studie LIBRETTO-001 (Wirth 2020 [3]), in der ESMO-Leitlinie [23] und in einer neueren Übersichtsarbeit zum Einfluss der RET-Alteration (Salvatore 2021 [24]) hervorgehoben. In diesem Zusammenhang wird in den Publikationen auch thematisiert, dass das mediane PFS in der Studie EXAM mit 11 vs. 4 Monaten deutlich kürzer war als der Studie Wells 2012, in der es 30 vs. 19 Monate betrug. Aus den vorliegenden Ergebnissen geht nicht hervor, ob die Studienpopulation der Studie LIBRETTO-001 eher der Studienpopulation der Studie Wells 2012 oder der Studienpopulation der Studie EXAM entspricht. Somit ist unklar, ob der vom pU beschriebene Vorteil von Selpercatinib im Vergleich zu BSC auf Selpercatinib oder auf die Unterschiede in der Studienpopulation zurückzuführen ist.

Zusammenfassend ist der vom pU angestrebte Vergleich von Selpercatinib (LIBRETTO-001) mit BSC (Placeboarm der RCT EXAM) potenziell durch die systemische Vorbehandlung, RET-Mutationsstatus, Progression bei Studieneinschluss sowie durch potenzielle weitere unbekannte konfundierende Faktoren verzerrt.

Keine verwertbaren Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Der pU vergleicht in seinen Betrachtungen zu Nebenwirkungen die Anteile der Patientinnen und Patienten mit Ereignis. Solche Vergleiche sind in der vorliegenden Situation nicht interpretierbar, da die Behandlungs- und Beobachtungsdauer zwischen den Studien stark variierte. Somit wären die vorliegenden Ergebnisse für die Endpunkte der Nebenwirkungen auch dann nicht interpretierbar, wenn die Ähnlichkeit der Studien gegeben wäre.

Fazit

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) geeignet. Zum einen sind die Ergebnisse aus der nicht kontrollierten Studie LIBRETTO-001 allein nicht für

die Nutzenbewertung geeignet, da keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Zum anderen sind die vom pU vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet, da in den beiden vom pU vorgelegten Studien zur Vergleichstherapie nicht alle Einschlusskriterien der Fragestellung erfüllt sind und auch anhand der vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen die sich daraus ergebende Verzerrung hinsichtlich Größe und Richtung nicht einschätzbar ist. Zudem sind die Effekte nicht so groß, als dass sie nicht allein durch Verzerrung erklärbar wären. Schließlich wäre eine Abwägung von Nutzen und Schaden nicht möglich, da die Ergebnisse zu Nebenwirkungen nicht interpretierbar sind.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem MTC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib benötigen, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 7 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 7: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Rearranged During Transfection(RET)-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib benötigen	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen nicht mehr angezeigt sind. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis des Datenschnitts 2 der nicht kontrollierten Studie LIBRETTO-001 und den 6 weiteren Studien einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung des MTC nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Selpercatinib. Demnach wird Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen RET-mutierten MTC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib benötigen [14].

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit fortgeschrittenem MTC als Patientinnen und Patienten im Stadium III oder IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [23].

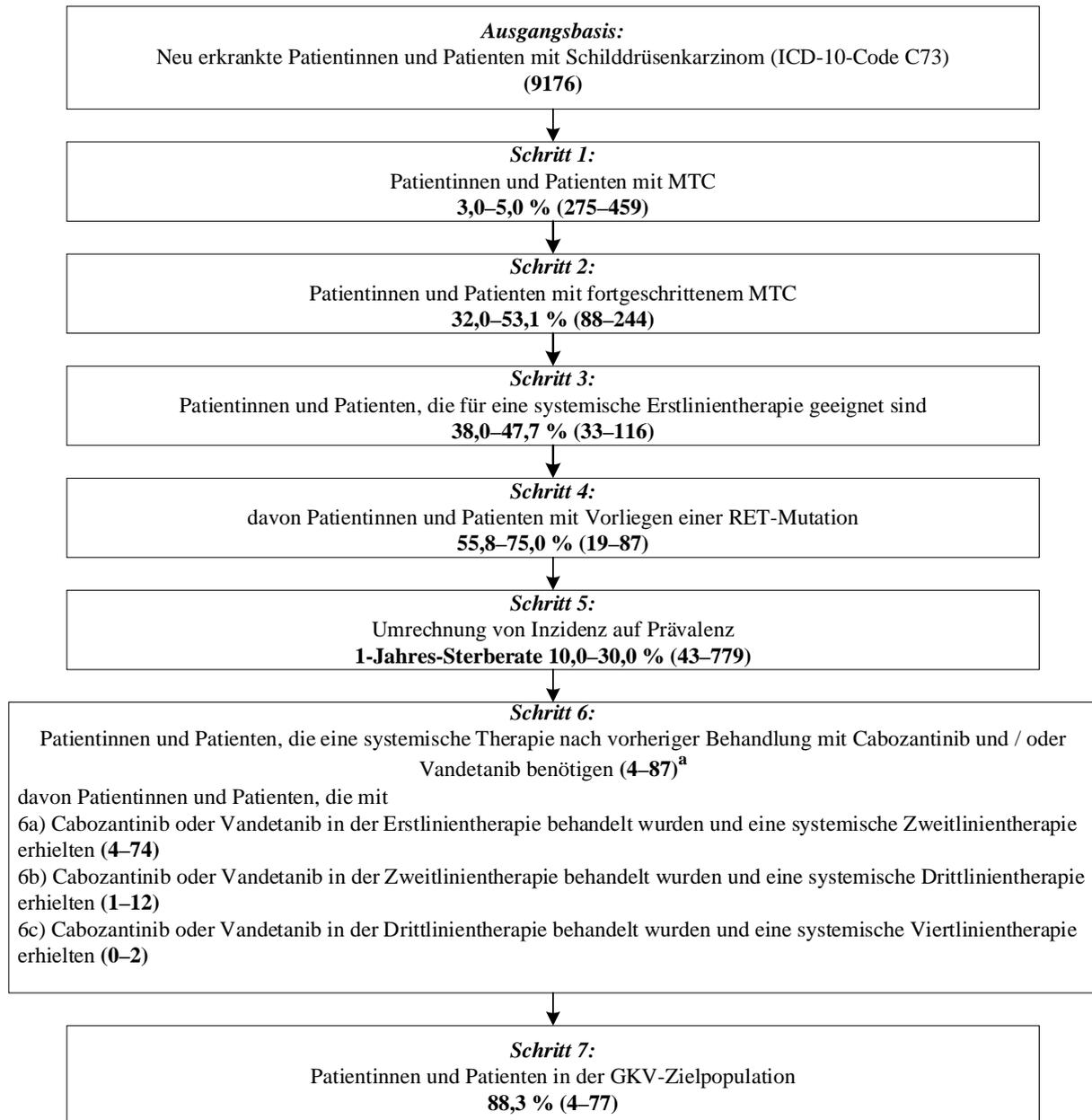
In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet kurative Behandlungsmaßnahmen nicht mehr angezeigt sind.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht eine große medizinische Notwendigkeit, die Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit MTC zu erweitern und das Fortschreiten der Erkrankung durch neue und gezielte Behandlungsansätze so lange wie möglich zu verzögern.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. Die Untergrenze der Spanne entspricht der Untergrenze der Patientenzahl aus Schritt 6a. Die Obergrenze bildet die ungefähre Summe der Obergrenzen aller Teilschritte (6a,6b und 6c).

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Version, Deutsche Modifikation; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Ausgangsbasis: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom

Für die Grundgesamtheit der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom zieht der pU Angaben auf Basis einer Datenbankabfrage des Zentrums

für Krebsregisterdaten (ZfKD) (Datenstand: 17.12.2019) heran [25]. Unter Verwendung des Diagnosecodes C73 (Bösartige Neubildung der Schilddrüse) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Version, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM), betrachtet der pU die Fallzahlen zur Inzidenz des Schilddrüsenkrebses in den Jahren 2010 bis 2016. Hieraus ermittelt er die jeweiligen jährlichen Steigerungsraten und bildet anschließend eine mittlere jährliche Steigerungsrate der Inzidenz von 3,35 %. Schließlich extrapoliert er auf Basis der zuletzt verfügbaren Angabe zur Inzidenz im Jahr 2016 (n = 7783) und prognostiziert 9176 Neuerkrankungen mit Schilddrüsenkarzinom für das Jahr 2021.

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit MTC

Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit MTC an allen Schilddrüsenkarzinomen entnimmt der pU aus 3 Publikationen und weist eine Spanne von 3,0 % bis 5,0 % aus [26-29]. Übertragen auf die prognostizierte Inzidenz der Ausgangsbasis ergeben sich 275 bis 459 Patientinnen und Patienten mit MTC.

Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem MTC

Der pU setzt einen Anteil von 32,0 % bis 53,1 % mit fortgeschrittenem MTC (Stadium III / IV) an [30-33].

Die Untergrenze entnimmt er aus einer Publikation von Kreissl et al. (2014) in der die Ergebnisse eines deutschen Delphi-Panels dargestellt sind, an dem insgesamt 9 klinische Expertinnen und Experten der Endokrinologie und / oder mit Erfahrung in der Behandlung des MTC teilnahmen. Das fragebogenbasierte Delphi-Panel lief über einen Zeitraum von November 2011 bis Januar 2012 und befasste sich unter anderem mit der Schätzung, wie viele diagnostizierte MTC-Patienten einen aggressiven und symptomatischen Tumor haben, der nicht resektabel, lokal fortgeschritten oder metastasiert ist [31]. Die Expertenmeinung war, dass 32,0 % aller Patientinnen und Patienten mit MTC einen aggressiven oder symptomatischen Tumor aufweisen und sich demnach laut pU in einem fortgeschrittenen Stadium befinden.

Für die Obergrenze legt der pU eine Registerauswertung von Raue et al. (1998) zugrunde, in der 1217 Patientinnen und Patienten mit MTC aus 57 Behandlungszentren im Zeitraum von 1988 bis 1997 erfasst und untersucht wurden [30]. Von 764 Patientinnen und Patienten, bei denen das Tumorstadium zur Diagnosestellung dokumentiert war, wurde bei 53,1 % (n = 406) ein fortgeschrittenes MTC im Stadium III und IV gemäß Stadieneinteilung nach UICC diagnostiziert.

Bei Übertragung dieser Anteilspanne (32,0 % bis 53,1 %) auf die prognostizierte Inzidenz des MTC in Schritt 1 ergeben sich 88 bis 244 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem MTC.

Schritt 3) Patientinnen und Patienten, die für eine systemische Erstlinientherapie geeignet sind

Zur Ermittlung des Anteils für diesen Schritt greift der pU auf 2 Publikationen zurück. Die Untergrenze von 38,0 % entnimmt er einer retrospektiven Studie von Patientendaten von Geller et al. (2017), in der Patientinnen und Patienten mit MTC und einer systemischen Therapie untersucht wurden [34]. In der Studie wurden Daten von 98 Patientinnen und Patienten mit MTC ausgewertet, die zwischen 1991 und 2013 von der kanadischen British Columbia Cancer Agency behandelt wurden.

Für die Obergrenze verweist der pU auf eine Quelle, bei der es sich seiner Angabe nach um Ergebnisse eines Arzt-Surveys in Westeuropa von Kantar Health handelt [35]. In diesem wurden laut pU im April 2020 100 Ärztinnen und Ärzte aus Westeuropa (davon 22 aus Deutschland) befragt. Insgesamt wurden laut pU Daten von 4454 behandelten Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ausgewertet und hinsichtlich ihrer Behandlungsmuster analysiert. Laut pU gaben die befragten Ärztinnen und Ärzte an, dass 36,0 % der Patientinnen und Patienten mit lokaler oder lokal fortgeschrittener Erkrankung (Anteil in der Grundgesamtheit = 61,0 %) und 66,0 % der Betroffenen mit metastasiertem MTC (Anteil in der Grundgesamtheit = 39,0 %) eine systemische Therapie erhielten. Gewichtet mit den jeweiligen Anteilen der Betroffenen in der Grundgesamtheit ermittelt der pU einen Anteil von 47,7 % als Obergrenze für diesen Schritt.

Der pU überträgt die Spanne (38,0 % bis 47,7 %) auf die in Schritt 2 hergeleitete Patientenzahl und ermittelt somit 33 bis 116 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem MTC, die für eine systemische Erstlinientherapie geeignet sind.

Schritt 4) davon Patientinnen und Patienten mit Vorliegen einer RET-Mutation

Der pU entnimmt aus 2 Publikationen, dass von allen Patientinnen und Patienten mit MTC ca. 25,0 % ein hereditäres MTC und ca. 75,0 % ein sporadisches MTC aufweisen [36,37]. Weiterhin geht er unter Hinzuziehung einer Publikation von Baumgartner-Parzer (2018) [38] davon aus, dass nahezu alle Patientinnen und Patienten mit hereditärem MTC eine Keimbahnmutation im RET-Gen aufweisen und setzt demnach einen Anteilswert von 100,0 % fest. Bei dem sporadischen MTC, aus denen somatische RET-Mutationen hervorgehen, nimmt er RET-Mutationsraten von 41,0 % bis 66,7 % an. Die Untergrenze entnimmt der pU dabei aus einem Review von Romei et al. (2016) [39], welcher sich bei den Angaben zu den Mutationsraten auf die internationale Catalogue of Somatic Mutations in Cancer Datenbank bezieht. Aus der Datenbank ließ sich demnach für das Jahr 2015 entnehmen, dass somatische RET-Mutationen in 677 von 1662 (41,0 %) Tumorgewebeproben bei Patientinnen und Patienten mit MTC nachgewiesen wurden. Für die Obergrenze legt der pU ein Review von Kohno et al. (2020) zugrunde [37], in der die Häufigkeit von RET-Fusionen und Mutationen bei unterschiedlichen Indikationen und histologischen Subtypen dargestellt wurde. Auf Basis der Datenbank des Genie-Projekts (n = 70 679) ließ sich demnach laut pU bei 66,69 % der Personen mit sporadischem MTC eine somatische RET-Mutation nachweisen.

Der pU multipliziert jeweils die Anteilswerte für das Vorliegen eines sporadischen (75,0 %) bzw. hereditärem (25,0 %) MTC mit dem jeweiligen Anteilswert für das Vorliegen einer RET-Mutation (41,0 % bis 66,69 % bzw. 100,0 %). Somit ergibt sich eine Spanne von 55,8 % bis 75,0 %, die bei einem MTC eine RET-Mutation vorweisen. Übertragen auf die Spanne in Schritt 3 ermittelt der pU 19 bis 87 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem MTC, bei denen eine RET-Mutation vorliegt und die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Schritt 5) Umrechnung von Inzidenz auf Prävalenz

Für die Schätzung des gesamten Umfangs der Zielpopulation berücksichtigt der pU neben den inzidenten Fällen auch die prävalenten Fälle. Diese Umrechnung begründet er damit, dass aufgrund der geringen 1-Jahres-Sterberate eine solitäre Herleitung der Zielpopulation über die jährliche Inzidenz die Zielpopulation stark unterschätzen würde. Da es laut pU für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation keine Angaben zur Prävalenz gibt, verwendet der pU die Formel $P_{n+1} = P_n + I - (P_n + I) * 1\text{-Jahres-Sterberate}$. Dabei steht P_n für die Prävalenz nach n Jahren und I für die Inzidenz und es wird eine konstante Überlebenswahrscheinlichkeit sowie Neuerkrankungsrate angenommen. Für das 1. Jahr wird die Inzidenz mit der Prävalenz gleichgesetzt. Die 1-Jahres-Sterberate wird auf Basis des medianen Überlebens berechnet.

Analog zum Vorgehen der pUs in den vorherigen Nutzenbewertungsverfahren im vergleichbaren Anwendungsgebiet zum MTC (Cabozantinib aus dem Jahr 2014 [22] und Vandetanib aus dem Jahr 2013 [21]) legt der pU eine 1-Jahres-Sterberate von 10,0 % bis 30,0 % für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem MTC zugrunde. Darauf basierend extrapoliert er die Anzahl der Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum bis zur Stabilisierung der Ober- und Untergrenze der Prävalenzen und berechnet so eine Gesamtzahl von 43 bis 779 Patientinnen und Patienten, die an einem fortgeschrittenen RET-mutierten MTC erkrankt sind und für eine systemische Therapie infrage kommen.

Schritt 6) Patientinnen und Patienten, die eine systemische Therapie nach vorheriger Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib benötigen (Zielpopulation)

Zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten, die nach vorheriger Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib eine weitere systemische Therapie benötigen, ermittelt der pU aus dem Ärztesurvey von Kantar Health [35] den Anteil an Patientinnen und Patienten, die in der Erstlinie oder einer weiteren Therapielinie mit Cabozantinib oder Vandetanib therapiert wurden und anschließend eine weitere systemische Therapie erhalten haben.

Schritt 6a) Patientinnen und Patienten, die mit Cabozantinib oder Vandetanib in der Erstlinientherapie behandelt wurden und eine systemische Zweitlinientherapie erhielten

Laut pU lassen sich aus dem Ärztesurvey von Kantar Health Daten zu Patientinnen und Patienten mit metastasiertem MTC entnehmen. In der Erstlinientherapie erhielten laut pU 14,8 % eine Behandlung mit Vandetanib und 10,8 % mit Cabozantinib. Er überträgt die Summe beider Anteilswerte (25,6 %) auf die Patientenzahlen aus Schritt 5.

Weiterhin ergibt sich laut pU aus dem Survey, dass unabhängig von der Therapie in der Erstlinie 37,0 % der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem MTC eine systemische Zweitlinientherapie erhalten haben. Da laut pU keine Daten zum Erhalt einer Zweitlinientherapie bei Patientinnen und Patienten mit MTC vorliegen, die initial mit Vandetanib oder Cabozantinib behandelt wurden, überträgt der pU den Anteil von 37,0 % auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Erstlinie mit Cabozantinib oder Vandetanib behandelt wurden.

Hieraus ergibt sich eine Anzahl von 4 bis 74 Patientinnen und Patienten, die in der Erstlinie mit Vandetanib oder Cabozantinib behandelt wurden und die eine systemische Zweitlinientherapie erhalten haben.

Schritt 6b) Patientinnen und Patienten, die mit Cabozantinib oder Vandetanib in der Zweitlinientherapie behandelt wurden und eine systemische Drittlinientherapie erhielten

Der pU gibt an, dass auch diejenigen Patientinnen und Patienten relevant sind, die Vandetanib oder Cabozantinib nicht in der Erstlinie, sondern in späteren Therapielinien erhalten haben. Laut pU beziehen sich die Daten aus dem Ärztesurvey der späteren Therapielinien nicht allein auf Patientinnen und Patienten mit metastasiertem MTC, sondern ebenso auf solche mit metastasiertem differenziertem sowie anaplastischem Schilddrüsenkarzinom. Da spezifische Daten fehlen, berücksichtigt der pU diese Angaben dennoch. Laut pU ergibt sich demnach, dass in der Zweitlinientherapie 11,6 % mit Cabozantinib und 5,6 % mit Vandetanib behandelt wurden. Der pU trifft dabei zusätzlich die Annahme, dass diese Therapien nicht schon in der Erstlinie erhalten worden sind. Schließlich wendet er die Summe der beiden Anteilswerte (17,2 %) auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten an, die sich in der Zweitlinie befinden (37,0 %).

Anschließend entnimmt der pU aus dem Survey von Kantar Health, dass unabhängig von der systemischen Therapie der Zweitlinie, 24,0 % der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom eine systemische Drittlinientherapie erhalten haben. Er ermittelt somit 1 bis 12 Patientinnen und Patienten, die in der Zweitlinientherapie mit Vandetanib oder Cabozantinib behandelt wurden und eine systemische Drittlinientherapie erhalten haben.

Schritt 6c) Patientinnen und Patienten, die mit Cabozantinib oder Vandetanib in der Drittlinientherapie behandelt wurden und systemische Viertlinientherapie erhielten

Schließlich ist laut pU dem Ärztesurvey zu entnehmen, dass in der systemischen Drittlinientherapie 6,3 % der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom Cabozantinib und 7,0 % mit Vandetanib behandelt werden. Der pU überträgt die Summe der beiden Anteilswerte (13,3 %) auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die sich in der Drittlinie befinden.

Laut pU erhielten 17,0 % der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom nach einer systemischen Drittlinientherapie eine systemische

Viertlinientherapie. Es ergeben sich letztlich 0 bis 2 Patientinnen und Patienten, die in der Drittlinientherapie mit Vandetanib oder Cabozantinib behandelt wurden und die eine systemische Viertlinientherapie erhalten haben.

Der pU gibt an, dass die Angaben zu den Patientinnen und Patienten, die mit Cabozantinib und / oder Vandetanib in der Zweit- oder Drittlinie behandelt wurden (Schritte 6b und 6c) mit Unsicherheit behaftet sind, sodass er für die Untergrenze der ermittelten Patientenspanne nur diejenigen berücksichtigt, die in der Erstlinie mit Vandetanib oder Cabozantinib behandelt wurden und die für eine weitere systemische Therapie infrage kommen (Schritt 6a). Für die Obergrenze summiert er hingegen die Angaben zu den jeweiligen Obergrenzen der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine Zweit-, Dritt-, oder Viertlinientherapie (Summe aus den Schritten 6a bis 6c) erhalten haben, nachdem sie mit Cabozantinib und / oder Vandetanib behandelt wurden. Insgesamt ermittelt der pU eine Spanne von 4 bis 87 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation, die eine systemische Therapie nach vorheriger Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib benötigen.

Schritt 7) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bei Annahme eines GKV-Anteils laut pU von 88,3 % [40,41], ergibt sich eine Anzahl von 4 bis 77 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Im Folgenden werden die kritischen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert:

Zur Ausgangsbasis

Der pU legt die Schätzungen des ZfKD zur Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms der Jahre 2010 bis 2016 mit Datenstand vom 17.12.2019 zugrunde [25]. Nach Einreichung des Dossiers sind aktuellere Zahlen des ZfKD mit Datenstand vom 16.03.2021 verfügbar, in denen auch Angaben für das Jahr 2017 enthalten sind. Anhand dieser aktuelleren Zahlen des ZfKD lässt sich eine niedrigere Inzidenz entnehmen.

Selpercatinib ist im Anwendungsgebiet zugelassen für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren [14]. Eine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten über 12 Jahren nimmt der pU in seiner Herleitung nicht vor. Unter Berücksichtigung der altersspezifischen Inzidenzen des Schilddrüsenkarzinoms für das Jahr 2017, ist die Anzahl der Fälle der unter 12-Jährigen jedoch vernachlässigbar gering [42].

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem MTC

Der Anteilswert aus der Publikation von Kreissl et al. (2015), die sich auf Angaben eines Delphi-Panels stützt, ist unsicher, da aus der Publikation nicht hervorgeht, wie die Begriffe symptomatisch und aggressiv in dem Panel definiert worden sind. Dies kann zu einer uneinheitlichen Operationalisierung der Expertinnen und Experten führen. Demnach ist die

Übertragbarkeit auf Patientinnen und Patienten, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium befinden, fraglich. Auf Basis der übrigen vom pU gelieferten Publikationen [30-33], ist davon auszugehen, dass sich der Anteil der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem MTC im oberen Bereich der Spanne befindet.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten, die für eine systemische Erstlinientherapie geeignet sind

Die Grundgesamtheit in der Studie von Geller et al. (2017) [34] bezieht sich auf alle Patientinnen und Patienten mit MTC und einer systemischen Therapie. Von diesen wiesen 38,0 % ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium auf. Der vom pU angesetzte Anteilswert von 38,0 % für die Untergrenze lässt sich somit zum einen nicht auf die Grundgesamtheit des vorherigen Rechenschrittes übertragen und ermittelt zum anderen nicht die Patientengruppe, die für eine systemische Erstlinientherapie geeignet ist. Die Studie von Geller et al. (2017) kann demnach nicht für Rechenschritt 3 herangezogen werden.

In Modul 3 B beschreibt der pU für die herangezogene Quelle von Kantar Health, dass 47,7 % der Patientinnen und Patienten mit lokalem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC eine systemische Therapie erhalten haben. Es ist daher anzunehmen, dass in der Grundgesamtheit auch solche Patientinnen und Patienten enthalten sind, die sich in Stadium 1 oder 2 befinden. Die Übertragbarkeit auf den vorherigen Rechenschritt, der sich auf Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bezieht, ist somit nicht gegeben. Der tatsächliche Anteil innerhalb der Patientengruppe mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung liegt vermutlich höher.

Für die vom pU angesetzten Anteilswerte in Schritt 3 liegt aus diesen Gründen insgesamt eine Unterschätzung vor.

Zu Schritt 5: Umrechnung von Inzidenz auf Prävalenz

Die im Berechnungsschritt 5 angesetzte Sterberate beeinflusst wesentlich das Gesamtergebnis. Die vom pU angesetzte Sterberate basiert lediglich auf einer Delphi-Umfrage zu Patientinnen und Patienten mit aggressivem und symptomatischen Tumor. Es ist zusätzlich anzumerken, dass somatische RET-Mutationen mit aggressiverem Verhalten und einem niedrigeren Überleben einhergehen [39,43]. Die Umrechnung von der Inzidenz auf die Prävalenz ist aus diesen Gründen mit Unsicherheit verbunden.

Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten, die eine systemische Therapie nach vorheriger Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib benötigen

Die Angaben aus dem Ärztesurvey von Kantar Health sind mit Unsicherheiten behaftet. Einerseits gibt der pU korrekt an, dass die Angaben für die Zweit- und Drittlinientherapie unsicher sind, da die Anteilswerte sich nicht ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit MTC beziehen und nicht sicher ausgeschlossen werden kann, dass die Patientinnen und Patienten Cabozantinib oder Vandetanib nicht bereits in einer vorangegangenen Therapielinie erhalten haben. Andererseits ist ebenfalls zu thematisieren, dass sich die Angaben

ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit metastasiertem MTC beziehen, sodass Patientinnen und Patienten unberücksichtigt bleiben, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium befinden, jedoch noch keine Metastasen haben und ebenfalls in das Anwendungsgebiet fallen würden.

Wie der pU in Abschnitt 3.2 des Moduls 3 B angibt, wurde bei der Herleitung der Patientenzahlen nicht berücksichtigt, dass nicht alle Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom vor Beginn einer systemischen Therapie auf ihren RET-Mutationsstatus getestet werden. Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten aus dem Ärztesurvey von Kantar Health, bei denen eine RET-Mutation vorlag, legt der pU nicht vor.

Der pU definiert die Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem MTC, für die nach 1, 2 oder 3 systemischen Therapien eine weitere Therapielinie infrage kommt, über die Anteile der Patientinnen und Patienten, die eine entsprechende 2., 3. oder 4. Therapielinie erhalten. Es ist fraglich, ob als Obergrenze ggf. auch weitere Patientinnen und Patienten betrachtet werden können, die 1, 2 oder 3 systemische Therapien erhalten haben.

Gesamtbewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unterschätzt. Dies ist vor allem auf die zu niedrig angesetzten Anteilswerte für die Patientengruppe, die für eine systemische Erstlinientherapie geeignet sind (Schritt 3), zurückzuführen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU extrapoliert die Ergebnisse der Ausgangsbasis zur Herleitung der Zielpopulation unter der Annahme einer mittleren jährlichen Steigerungsrate der Inzidenz von 3,35 % auf Basis der Daten des ZfKD [25] und nimmt folglich an, dass bis zum Jahr 2026 ein Anstieg auf 10 819 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom zu erwarten ist.

Unter der gleichen Vorgehensweise ermittelt der pU aus den Daten des ZfKD [44] eine mittlere jährliche Steigerungsrate der 5-Jahres-Prävalenz von 1,53 % und gibt an, dass im Jahr 2026 36 227 erkrankte Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom zu erwarten sind.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 8 in Verbindung mit Tabelle 9.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Es ist davon auszugehen, dass bei einer Behandlung mit Selpercatinib ebenfalls Kosten für BSC anfallen können. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Der pU gibt an, dass für BSC die Anzahl der Behandlungen, der Verbrauch, die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4.

Der pU macht zusätzlich Kostenangaben zu Cabozantinib und Vandetanib. Diese werden im Rahmen der Dossierbewertung nicht kommentiert, da sie nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

3.2.1 Behandlungsdauer

Da in der Fachinformation [14] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Selpercatinib richtet sich nach dem Körpergewicht [14]. Die Angaben des pU zum Verbrauch sind plausibel.

Für die untere Grenze des Verbrauchs legt der pU die Dosierungsangaben gemäß Fachinformation [14] für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg zugrunde. Dies entspricht dem Verbrauch unter Zugrundelegung des durchschnittlichen Körpergewichts von 12-jährigen (48,8 kg) [45].

Für die obere Grenze des Verbrauchs legt der pU die Dosierungsangaben gemäß Fachinformation [14] für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg zugrunde. Dies entspricht dem Verbrauch unter Zugrundelegung des durchschnittlichen Körpergewichtes von Erwachsenen (77,0 kg) gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2017 [46].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt als Stand der Lauer-Taxe den 15.01.2021 an. Selpercatinib ist seit dem 15.03.2021 in der Lauer-Taxe gelistet. Der zu diesem Stand in der Lauer-Taxe angegebene Preis entspricht der Angabe des pU.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Bei Selpercatinib können zusätzliche Ziffern gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab angesetzt werden wie beispielsweise eine Kontrolle der Transaminasenwerte [14].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Selpercatinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 127 374,96 € bis 169 382,39 €. Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Allerdings bleiben Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vom pU unberücksichtigt.

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich. Dies entspricht den Angaben des pU.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass zu erwartende Versorgungsanteile von Selpercatinib nicht zuverlässig abzuschätzen seien. Er verweist in diesem Zusammenhang darauf, dass bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation (Abschnitt 3.1.3) nicht berücksichtigt wurde, dass nicht alle Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom vor Beginn einer systemischen Therapie auf ihren RET-Mutationsstatus getestet werden. Zusätzlich macht er Angaben zu Kontraindikationen und Therapieabbrüchen und erwartet, dass die Patientinnen und Patienten sowohl im ambulanten als auch stationären Bereich behandelt werden.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Selpercatinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem MTC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib benötigen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 8 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 8: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Rearranged During Transfection(RET)-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib benötigen	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen nicht mehr angezeigt sind. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 9: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Selpercatinib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen RET-mutierten MTC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib benötigen	4–77	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unterschätzt. Dies ist vor allem auf die zu niedrig angesetzten Anteilswerte für die Patientengruppe, die für eine systemische Erstlinientherapie geeignet sind (Schritt 3), zurückzuführen.

a. Angabe des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom (medullary thyroid cancer);
RET: Rearranged During Transfection; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 10: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in €	Kommentar
Selpercatinib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen RET-mutierten MTC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib benötigen	127 374,96– 169 382,39	0	0	127 374,96– 169 382,39 ^{b, c}	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Best supportive Care		patientenindividuell unterschiedlich				Die Angabe ist plausibel.
<p>a. Angaben des pU b. Die Untergrenze gibt die Kosten für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg und die Obergrenze für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg an. c. Es ist davon auszugehen, dass zusätzliche Kosten einer Behandlung mit BSC entstehen. BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom (medullary thyroid cancer); RET: Rearranged During Transfection; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

Es bestehen keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

Selpercatinib ist zur oralen Einnahme bestimmt.

Die empfohlene, gewichtsabhängige Dosis von Selpercatinib ist:

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

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

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

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

Bevor eine Therapie mit Selpercatinib begonnen wird, sollten Patienten ein QTcF-Intervall von ≤ 470 ms und Serum-Elektrolyte im Normbereich aufweisen. Elektrokardiogramme und Serum-Elektrolyte sollten bei allen Patienten überwacht werden. Das QT-Intervall sollte mit Hilfe von Elektrokardiogrammen häufiger bei Patienten überwacht werden, die eine Behandlung mit Begleitmedikamenten benötigen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern.

Spezielle Notfallmaßnahmen sind nicht vorgesehen.

Selpercatinib wird vorwiegend durch Cytochrome (CYP) 3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte aufgrund des Risikos einer

verminderten Wirksamkeit von Selpercatinib vermieden werden. Eine parallele Verabreichung mit empfindlichen CYP2C8- und CYP3A4-Substraten sollte vermieden werden.

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

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

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

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 2020; 383(9): 825-835. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2005651>.
4. Loxo Oncology. A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001) [online]. [Zugriff: 30.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000800-59.
5. Loxo Oncology. Phase 1/2 Study of LOXO-292 in Patients With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer [online]. 2020 [Zugriff: 30.03.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157128>.
6. Bradford D, Larkins E, Mushti SL et al. FDA Approval Summary: Selpercatinib for the Treatment of Lung and Thyroid Cancers with RET Gene Mutations or Fusions. *Clin Cancer Res* 2020. <https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-20-3558>.
7. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(9): 813-824. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2005653>.
8. Fox E, Widemann BC, Chuk MK et al. Vandetanib in children and adolescents with multiple endocrine neoplasia type 2B associated medullary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19(15): 4239-4248. <https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-13-0071>.
9. Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A et al. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(6): 2664-2671. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-2461>.
10. Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(5): 767-772. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2009.23.6604>.
11. Kurzrock R, Sherman SI, Ball DW et al. Activity of XL184 (Cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(19): 2660-2666. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2010.32.4145>.

12. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(29): 3639-3646.
<https://dx.doi.org/10.1200/jco.2012.48.4659>.
13. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(2): 134-141. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2011.35.5040>.
14. Lilly. Retsevmo [online]. 2021 [Zugriff: 15.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. European Medicines Agency. Retsevmo; Assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
16. Schlumberger M, Elisei R, Müller S et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 2017; 28(11): 2813-2819. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx479>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Cabozantinib; Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO [online]. 2014 [Zugriff: 20.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-572/Nutzenbewertung_G-BA.pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vandetanib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2012 [Zugriff: 20.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a12-09_vandetanib_nutzenbewertung_35a_sgb_v.pdf.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vandetanib – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V; Dossierbewertung [online]. 2013 [Zugriff: 20.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a13-09_vandetanib_erneute-nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Addendum zum Auftrag A13-09 (Vandetanib [erneute Bewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V]) [online]. 2013 [Zugriff: 20.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a13-26_addendum-zum-auftrag-a13-09_vandetanib.pdf.
21. AstraZeneca. Vandetanib (Caprelsa); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2013 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/62/#tab/dossier>.
22. Swedish Orphan Biovitrum. Cabozantinib (Cometriq); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2014 [Zugriff: 01.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/127/#tab/dossier>.
23. Filetti S, Durante C, Hartl D et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30(12): 1856-1883.
<https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz400>.

24. Salvatore D, Santoro M, Schlumberger M. The importance of the RET gene in thyroid cancer and therapeutic implications. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17(5): 296-306. <https://dx.doi.org/10.1038/s41574-021-00470-9>.
25. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Schilddrüse (C73); Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland; Datenbankabfrage [online]. 2019 [Zugriff: 23.01.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
26. Fagin JA, Wells SA. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(11): 1054-1067. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1501993>.
27. Accardo G, Conzo G, Esposito D et al. Genetics of medullary thyroid cancer: An overview. *Int J Surg* 2017; 41: S2-S6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijso.2017.02.064>.
28. Kuhlen M, Frühwald MC, Dunstheimer DPA et al. Revisiting the genotype-phenotype correlation in children with medullary thyroid carcinoma: A report from the GPOH-MET registry. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67(4): e28171. <https://dx.doi.org/10.1002/pbc.28171>.
29. Tumorregister München. ICD-10 C73: Schilddrüsenkarzinom. Survival [online]. 2020 [Zugriff: 23.01.2021]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73_G-ICD-10-C73-Schilddruesenkarzinom-Survival.pdf.
30. 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): 334-336. <https://dx.doi.org/10.1007/s004230050143>.
31. Kreissl MC, Jacob C, Führer D et al. Best Supportive Care from the Conservative/Non-Surgical Perspective and Its Costs in the Treatment of Patients with Advanced Medullary Thyroid Cancer: Results of a Delphi Panel. *Oncol Res Treat* 2014; 37(6): 316-322. <https://dx.doi.org/10.1159/000362613>.
32. Siironen P, Hagström J, Mäenpää HO et al. Lymph node metastases and elevated postoperative calcitonin: Predictors of poor survival in medullary thyroid carcinoma. *Acta Oncol* 2016; 55(3): 357-364. <https://dx.doi.org/10.3109/0284186x.2015.1070963>.
33. Opsahl EM, Akslen LA, Schlichting E 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. <https://dx.doi.org/10.1159/000493977>.
34. Geller G, Laskin J, Cheung WY et al. A retrospective review of the multidisciplinary management of medullary thyroid cancer: eligibility for systemic therapy. *Thyroid Res* 2017; 10: 6. <https://dx.doi.org/10.1186/s13044-017-0041-6>.
35. Kantar Health. CancerMPact Treatment Architecture. Thyroid Framework EU5. 2020.
36. Larouche V, Akirov A, Thomas CM et al. A primer on the genetics of medullary thyroid cancer. *Curr Oncol* 2019; 26(6): 389-394. <https://dx.doi.org/10.3747/co.26.5553>.

37. Kohno T, Tabata J, Nakaoku T. REToma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. *Carcinogenesis* 2020; 41(2): 123-129. <https://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgz184>.
38. Baumgartner-Parzer S. Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2). *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* 2018; 11(1): 23-26. <https://dx.doi.org/10.1007/s41969-018-0023-x>.
39. Romei C, Casella F, Tacito A 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. <https://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103833>.
40. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 1. Juli 2020) [online]. 2020 [Zugriff: 08.01.2021]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
41. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf, Stichtag: 30.06.2020 [online]. 2020 [Zugriff: 08.01.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
42. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Schilddrüse (C73); Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland; Datenbankabfrage [online]. 2021 [Zugriff: 07.05.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
43. Elisei R, Cosci B, Romei C 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): 682-687. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-1714>.
44. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Schilddrüse (C73); Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland; Datenbankabfrage [online]. 2019 [Zugriff: 23.01.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
45. Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE. Körpermaße bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50(5-6): 659-669. <https://dx.doi.org/10.1007/s00103-007-0227-5>.
46. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

Anhang A Studien- und Interventionscharakteristika der Studie LIBRETTO-001

Tabelle 11 und Tabelle 12 beschreiben die vom pU vorgelegte Studie LIBRETTO-001.

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie mit Selpercatinib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
LIBRETTO-001	nicht kontrolliert, offen, Basket-Studie	<p>Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren</p> <p><u>Phase 1</u> (Dosisescalation):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit Progress unter oder Unverträglichkeit gegenüber vorhergehenden Standardtherapie ▪ für die keine kurative Standardtherapie existierte ▪ für die Standardtherapien nach Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet waren oder ▪ die Standardtherapien ablehnten ▪ ECOG Performance Status Score von 0, 1 oder 2 (Alter \geq 16 Jahre) oder Lansky Performance Score \geq 40 % (Alter < 16 Jahre) ▪ mit RET-Fusion, RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinomen und anderen Tumoren mit RET-Aktivierungen^b <p><u>Phase 2</u> (Behandlung mit MTD):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einschlusskriterien wie in Phase 1 unter Berücksichtigung der Einzelheiten bei der Unterteilung der Population in 6 Kohorten^c 	<p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.03.2020</p> <p>Selpercatinib (N = 743)</p> <p>davon vom pU ausgewertete Teilpopulation^d</p> <p>Selpercatinib (n = 153)</p>	<p>Screening: bis 28 Tage</p> <p>Behandlung: bis zur Krankheitsprogression^e, inakzeptablen Toxizität, Bedarf einer alternativen Behandlung, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Tod oder Studienende</p> <p>Beobachtung: bis zum Tod, zur Rücknahme der Einwilligungserklärung, Loss to Follow-up oder Studienende</p>	<p>84 Zentren in: Australien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Israel, Italien, Japan, Kanada, Singapur, Spanien, Südkorea, Schweiz, Taiwan, USA und Vereinigtes Königreich</p> <p>05/2017–laufend</p> <p>Datenschnitte: 17.06.2019, 16.12.2019, 30.03.2020</p>	<p><u>Phase 1:</u></p> <p>primär: Ermittlung der MTD und der empfohlenen Dosis für Phase 2</p> <p>sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p> <p><u>Phase 2:</u></p> <p>primär: objektive Ansprechrate</p> <p>sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte gemäß Modul 4 B des Dossiers.</p> <p>b. Das Vorliegen einer Änderung im RET-Gen war erst Einschlusskriterium, nachdem die laut Studienprotokoll vorgegebene minimale Plasmakonzentration des Selpercatinib erreicht worden war.</p>						

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie mit Selpercatinib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>c. In Phase 2 wurden die Patientinnen und Patienten je nach Tumorentität und Vorbehandlung in 6 Kohorten aufgeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kohorte 1: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit RET-Fusion und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber der Standardtherapie ▫ Kohorte 2: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit RET-Fusion ohne vorherige Standardtherapie, weil keine Standardtherapie existierte, die Standardtherapien nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers ungeeignet war oder die Patientin oder der Patient die Standardtherapie abgelehnt hat ▫ Kohorte 3: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC mit RET-Mutation und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie ▫ Kohorte 4: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC mit RET-Mutation ohne vorherige Standardtherapie, weil keine Standardtherapie existierte, die Standardtherapien nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers ungeeignet war oder die Patientin oder der Patient die Standardtherapie abgelehnt hat, die einen radiografisch diagnostizierten Progress innerhalb der letzten 14 Monate vor Studieneinschluss hatten. Patientinnen und Patienten ohne radiografisch diagnostizierten Progress innerhalb der letzten 14 Monate vor Studieneinschluss konnten in Abstimmung mit dem pU in Kohorte 5 eingeschlossen werden. ▫ Kohorte 5: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem soliden Tumor mit genetischen Alterationen im RET-Gen: <ul style="list-style-type: none"> - der Kohorten 1 bis 4, die keine messbare Erkrankung aufwiesen - mit MTC, die nicht alle Einschlusskriterien der Kohorten 3 oder 4 erfüllten - mit Multiple endokrine Neoplasie basierten Karzinomen (z. B. medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom) mit neuroendokrinen Merkmalen/neuroendokriner Differenzierung oder mit schwach differenzierten Schilddrüsentumoren mit anderen genetischen RET-Alterationen / RET-Mutationen nach vorheriger Genehmigung durch den Sponsor - mit einer RET-Alteration in zirkulierender freier DNA, die für den Tumor nicht bekannt ist. ▫ Kohorte 6: Patientinnen und Patienten, die ansonsten für die Kohorten 1-5 geeignet gewesen wären, die einen oder mehrere andere(n) selektive(n) RET-Inhibitor(en) aufgrund von Intoleranz abgebrochen hatten, nach vorheriger Genehmigung durch den Sponsor. <p>d. Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem MTC und bestehender RET-Mutation berücksichtigt, die bereits eine vorherige Therapie mit Cabozantinib und / oder Vandetanib erhielten (zum Datenschnitt 30.03.2020)</p> <p>e. Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression, welche die Behandlung tolerierten, konnten diese weiternehmen, wenn sie nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers davon profitierten.</p> <p>DNA: Desoxyribonukleinsäure; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MKI: multikinase Inhibitor; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; MTD: maximal tolerierbare Dosis; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged During Transfection; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention in der vom pU eingeschlossene Studie mit Selpercatinib

Studie	Intervention	Vor- und Begleitbehandlung
LIBRETTO-001	<p>Phase 1: Selpercatinib oral in folgenden Dosierungsschritten (jeweils in Zyklen von 28 Tagen):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 20 mg einmal täglich ▪ 20 mg 2-mal täglich ▪ 40 mg 2-mal täglich ▪ 60 mg 2-mal täglich ▪ 80 mg 2-mal täglich ▪ 120 mg 2-mal täglich ▪ 160 mg 2-mal täglich ▪ 200 mg 2-mal täglich ▪ 240 mg 2-mal täglich <p>Phase 2: Selpercatinib 160 mg 2-mal täglich, oral in Zyklen von 28 Tagen</p>	<p>Vorbehandlung</p> <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MKI mit anti-RET-Aktivität (z. B. Cabozantinib und / oder Vandetanib) <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ selektive RET-Inhibitoren ▪ andere Anti-Tumorthérapien < 2 Wochen oder < 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn, je nachdem was früher war ▪ größere Operation < 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ palliative Radiotherapie mit begrenztem Strahlenfeld < 1 Woche vor der 1. Dosis der Studienbehandlung oder < 4 Woche vor der 1. Dosis der Studienbehandlung bei erweitertem Strahlenfeld oder > 30 % des Rückenmarks <p>Begleitbehandlung:</p> <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere systemische Tumorthérapien ▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren für die Prophylaxe im ersten Zyklus ▪ monoklonale Antikörper, Arzneimittel mit immunsuppressiven Eigenschaften ▪ starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 ▪ Protonenpumpen-Inhibitoren (H₂-Rezeptorantagonisten oder Antazida erlaubt) ▪ andere Studienmedikation <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ unterstützende Standardbehandlungen gemäß Leitlinien und nach Ermessen des Prüfarztes oder der Prüfarztin: <ul style="list-style-type: none"> ▫ hämatopoetische Wachstumsfaktoren zur Behandlung von Neutropenie, Anämie, oder Thrombozytopenie ▫ Bluttransfusion; Antiemetika, Analgetika, Antidiarrhöika; Elektrolyte ▫ Glukokortikoide (10 mg/Tag Prednison oder äquivalent) ▫ Thyroidhormon Substitutionstherapie ▫ Medikamente zur Behandlung der Osteoporose oder Prophylaxe von skeletbezogenen-Ereignissen, Knochenmetastasen oder Hypoparathyreoidismus (Bisphosphonate, Denosumab) ▫ Hormontherapie, z. B. bei Patienten mit Prostatakarzinom oder Patientinnen mit Brustkrebs ▫ palliative Knochenbestrahlung oder Operationen von Knochenmetasen (mit Unterbrechung der Studienmedikation)
<p>CYP: Cytochrom P450; MKI: Multikinase-Inhibitoren; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged During Transfection</p>		

Anhang B Übersicht über nicht kontrollierte Studien auf der Vergleichsseite

Tabelle 13: Einschränkung der Verwertbarkeit der weiteren nicht kontrollierten Studien

Studie	Design	Population	Einschränkung der Verwertbarkeit
Wells 2010 [10]	nicht kontrolliert, Vandetanib, 300 mg/Tag	30 Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem hereditärem MTC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Ergebnisse zu BSC ▪ TKI-Vorbehandlung: 2 (6,7 %) Patientinnen und Patienten wahrscheinlich nicht Cabozantinib, da Zulassung nach Vandetanib ▪ Nur hereditäres MTC
Fox 2013 [8]	nicht kontrolliert, Vandetanib in verschiedenen Dosen	16 Patientinnen und Patienten im Alter von 5 – 18 Jahren mit messbarem, nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem hereditärem MTC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Ergebnisse zu BSC ▪ Alle Patientinnen und Patienten ≤ 18 Jahre, Ähnlichkeit zu den anderen Studien nicht gegeben ▪ systemische Vorbehandlung: 1 (6,2 %) Patientin / Patient ▪ Unklar, ob korrekte Dosis Vandetanib gegeben wurde ▪ Nur hereditäres MTC
Robinson 2010 [9]	nicht kontrolliert, Vandetanib, 100 mg/Tag	19 Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre mit messbarem, nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem hereditärem MTC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Ergebnisse zu BSC ▪ Keine Angabe zur Vorbehandlung, wahrscheinlich aber nur sehr wenige, da Cabozantinib erst am 21. März 2014 zugelassen wurde ▪ Dosis entspricht nicht den zugelassenen 300 mg /Tag ▪ Nur hereditäres MTC
Kurzrock 2011 [11]	nicht kontrolliert, Cabozantinib in verschiedenen Dosen	85 Patientinnen und Patienten, davon 37 Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre mit metastasiertem oder nicht resezierbarem MTC, das nicht länger auf konventionelle Therapie ansprach oder für deren Erkrankung keine Standardtherapie existierte	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Ergebnisse zu BSC ▪ Nur 31 (84 %) der 37 Patientinnen und Patienten hatten eine RET-Mutation ▪ 12 (32,4 %) von 37 Patientinnen und Patienten hatten eine Vorbehandlung mit Vandetanib, Motesanib, Sorafenib oder AEE-788 ▪ Unklar, ob eine progrediente Erkrankung vorlag (Bedingung laut Fachinformation für Cabozantinib) ▪ Verschiedene Dosisstufen, keine mit den zugelassenen 140 mg einmal am Tag
BSC: Best supportive Care; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor			

Anhang C Suchstrategien**Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

▪ Suchstrategie
▪ selpercatinib OR LOXO-292 OR LOXO292 OR LY-3527723 OR LY3527723

2. *EU Clinical Trials Register**Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

▪ Suchstrategie
▪ selpercatinib* OR LOXO-292 OR LOXO292 OR (LOXO 292) OR LY-3527723 OR LY3527723 OR (LY 3527723)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**Anbieter: World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

▪ Suchstrategie
▪ selpercatinib OR LOXO-292 OR LOXO292 OR LOXO 292 OR LY-3527723 OR LY3527723 OR LY 3527723

Anhang D Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Trojan, Jörg	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Harald Rimmel Bundesverband Schilddrüsenkrebs – ohne Schilddrüse leben e. V.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?