

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib (Retsevmo®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
EC ₅₀	Mittlere effektive Konzentration (half maximal effective concentration)
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
mg	Milligramm
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer)
nM	Nanomolar (nmol/l)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
RET	Rearranged During Transfection

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 0); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 0 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Selpercatinib
Handelsname:	Retsevmo®
ATC-Code:	L01EX22

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17533568	EU/1/20/1527/006	40 mg	56 Hartkapseln
17533574	EU/1/20/1527/007	40 mg	168 Hartkapseln
17533580	EU/1/20/1527/010	80 mg	56 Hartkapseln
17533597	EU/1/20/1527/011	80 mg	112 Hartkapseln

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das RET-Gen

Selpercatinib ist ein niedermolekularer, oral zu verabreichender Inhibitor der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase (RET, rearranged during transfection; im Folgenden: RET-Kinase) [1].

Das RET-Gen spielt eine wichtige Rolle in der Embryonalentwicklung. In dieser Phase wird es stark exprimiert und ist an der Steuerung der Differenzierung und Proliferation verschiedener Zelltypen beteiligt. Die Expression des RET-Gens im adulten Gewebe ist im Vergleich zu der im embryonalen Gewebe verringert [2].

Bei der RET-Kinase handelt es sich um ein glykosyliertes Transmembranprotein. Die extrazelluläre Bindung eines Liganden-Co-Rezeptor-Komplexes an die RET-Kinase führt zu einer Dimerisierung der RET-Kinase und anschließend zu einer Autophosphorylierung intrazellulär gelegener Tyrosinreste. Hierdurch erfolgt eine Aktivierung verschiedener nachgeschalteter Signaltransduktionswege, die an der Steuerung der Zellproliferation und -differenzierung beteiligt sind [2].

Genetische Veränderungen im RET-Gen sind von Bedeutung für die Entstehung verschiedener solider Tumore [2]. Dabei stehen zwei Arten von genetischer Veränderung im Vordergrund, i) Genfusionen und ii) Punktmutationen (nachfolgend vereinfachend auch als Mutation bezeichnet):

Fusionen des RET-Gens mit anderen Genen können bei Erhaltung des Leserasters zur Produktion von RET-Fusionsproteinen führen, die potenziell als onkogene Treiber fungieren. Bei der Genfusion werden die Promotor- und die 5'-Region des Fusionspartners mit der 3'-Region des RET-Gens, das für die Kinase-Domäne kodiert, verbunden. Die bei der Transkription/Translation des Fusionsgens entstehenden RET-Fusionsproteine, die im Zytoplasma vorliegen, dimerisieren in Abwesenheit des Liganden-Co-Rezeptor-Komplexes, weshalb die Kinase-Domäne des RET-Fusionsproteins konstitutiv aktiviert ist. Diese konstitutive Aktivierung hat wiederum eine Aktivierung der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK)- und der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K)-Signaltransduktionswege zur Folge. Dies führt zu unkontrolliertem Zellwachstum und zu einer Entdifferenzierung der Zellen [3].

Neben Fusionen des RET-Gens können auch Punktmutationen im RET-Gen auftreten, die ebenfalls zu einer konstitutiven Aktivierung der RET-Kinase führen. Auch in diesen Fällen sind die nachgeschalteten Signaltransduktionswege dauerhaft aktiviert, so dass das Überleben und die Proliferation der betroffenen (Tumor-)Zellen begünstigt werden [1; 3].

Fusionen des RET-Gens treten als onkogene Treiber u. a. beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) sowie bei differenzierten und anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen auf [3-5].

Selpercatinib

Selpercatinib ist ein hochselektiver Inhibitor der RET-Kinase und konkurriert mit Adenosintriphosphat (ATP) um dessen Bindungsstelle. Der Wirkstoff inhibiert sowohl den Wildtyp der RET-Kinase als auch die mutierte RET-Kinase. Experimentelle Modelle zeigen eine Aktivität von Selpercatinib im nanomolaren Bereich gegenüber der mutierten RET-Kinase (einschließlich der Produkte von Genfusionen und Punktmutationen), während es kaum zur Inhibition anderer Tyrosinkinasen kommt [6]. Die hohe Selektivität von Selpercatinib konnte sowohl *in vitro* als auch *in vivo* beobachtet werden. *In vitro* wirkte Selpercatinib toxisch auf humane Krebszelllinien aus unterschiedlichen Tumortypen, die entweder RET-Fusionen oder RET-Mutationen aufwiesen; die mittlere effektive Konzentration (EC₅₀) lag im Bereich von 10 Nanomolar (nM) oder weniger. Im Mausmodell inhibierte Selpercatinib das Tumorstadium von implantierten murinen Krebszelllinien, die RET-Fusionen bzw. RET-Mutationen aufwiesen. Bei Xenotransplantationen im Mausmodell inhibierte Selpercatinib das Wachstum von humanen Tumoren mit RET-Fusionen bzw. RET-Mutationen [1]; auch konnte eine intrakranielle Antitumor-Aktivität von Selpercatinib gezeigt werden [1; 6].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden	nein	21.06.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen sind der Fachinformation von Selpercatinib entnommen (Stand: Juni 2022) [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen	11. Februar 2021
Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen	11. Februar 2021

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die in Tabelle 2-4 genannten Informationen sind der Fachinformation von Selpercatinib entnommen (Stand: Juni 2022) [1].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Darstellung der in den Abschnitten 2.1 und 2.2 geforderten Angaben wurde die Fachinformation von Selpercatinib (Stand: Juni 2022) herangezogen, und es wurde eine orientierende Literaturrecherche in PubMed durchgeführt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Eli Lilly Nederland, B. V. 2022. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®) - Stand: Juni 2022.
2. Mulligan, L. M. 2014. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer*, 14, 173-86.
3. Bronte, G., Ulivi, P., Verlicchi, A., Cravero, P., Delmonte, A. & Crinò, L. 2019. Targeting RET-rearranged non-small-cell lung cancer: future prospects. *Lung Cancer (Auckl)*, 10, 27-36.
4. Cancer Genome Atlas Research Network. 2014. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*, 159, 676-90.
5. Landa, I., Ibrahimpasic, T., Boucai, L., Sinha, R., Knauf, J. A., Shah, R. H., Dogan, S., Ricarte-Filho, J. C., Krishnamoorthy, G. P., Xu, B., Schultz, N., Berger, M. F., Sander, C., Taylor, B. S., Ghossein, R., Ganly, I. & Fagin, J. A. 2016. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*, 126, 1052-66.
6. Drilon, A., Oxnard, G. R., Tan, D. S. W., Loong, H. H. F., Johnson, M., Gainor, J., McCoach, C. E., Gautschi, O., Besse, B., Cho, B. C., Peled, N., Weiss, J., Kim, Y. J., Ohe, Y., Nishio, M., Park, K., Patel, J., Seto, T., Sakamoto, T., Rosen, E., Shah, M. H., Barlesi, F., Cassier, P. A., Bazhenova, L., De Braud, F., Garralda, E., Velcheti, V., Satouchi, M., Ohashi, K., Pennell, N. A., Reckamp, K. L., Dy, G. K., Wolf, J., Solomon, B., Falchook, G., Ebata, K., Nguyen, M., Nair, B., Zhu, E. Y., Yang, L., Huang, X., Olek, E., Rothenberg, S. M., Goto, K. & Subbiah, V. 2020. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 383, 813-24.