

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Lilly Deutschland GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 30.09.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	31
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	37
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	40

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy und Safety Analysis Set – MTC A .....	14
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse aus indirekten Vergleichen – MTC A .....	18
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	37
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	38

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, German Modification
KI	Konfidenzintervall
M918T	Methionin 918 Threonin
MAIC	Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching Adjusted Indirect Comparison)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MKI	Multikinase-Inhibitor
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer)
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Gesamtzahl der Patienten in der Analyse
NCCN <sup>®</sup>	National Comprehensive Cancer Network <sup>®</sup>
NR	Nicht erreicht (not reached)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progressive Erkrankung (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PZN	Pharmazentralnummer
RAS	Rat sarcoma
RET	Rearranged During Transfection
SD	Schilddrüse
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Eli Lilly Niederlande B.V.
<b>Anschrift:</b>	Papendorpseweg 83 3528 BJ Utrecht Niederlande



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Selpercatinib
<b>Handelsname:</b>	Retsevmo®
<b>ATC-Code:</b>	L01EX22
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	46040
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 17533568</li> <li>• 17533574</li> <li>• 17533580</li> <li>• 17533597</li> </ul>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C73 Bösartige Neubildung der Schilddrüse</li> </ul>
<b>Alpha-ID</b>	<b>MTC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I104536 Bösartige Neubildung der Thyreoidea</li> <li>• I112023 SD-Karzinom</li> <li>• I20615 Medulläres Schilddrüsenkarzinom</li> <li>• I20616 Schilddrüsenkarzinom</li> <li>• I20619 Bösartige Neubildung der Schilddrüse</li> <li>• I20620 Struma maligna</li> <li>• I20621 Schilddrüsenmalignom</li> <li>• I20623 Schilddrüsenkrebs</li> <li>• I74335 C-Zell-Karzinom</li> <li>• I76662 Bösartiger Kropf</li> <li>• I81570 Maligne Struma</li> </ul>

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alpha-ID: Identifikationsnummer für Diagnosen; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, German Modification; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); PZN: Pharmazentralnummer; SD: Schilddrüse

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Retsevmo <sup>®</sup> als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Rearranged During Transfection (RET)-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC)	02. September 2022	B <sup>b</sup>
MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); RET: Rearranged During Transfection a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Die Kodierung „A“ wird in der Nutzenbewertung für die Indikation des NSCLC verwendet.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Retsevmo <sup>®</sup> als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen	11. Februar 2021
Retsevmo <sup>®</sup> als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden	21. Juni 2022
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection	

### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b,c,d</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	<b>Teilpopulation MTC A</b>	
	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC <i>ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren (MKI)</i>	- Vandetanib oder - Cabozantinib
	<b>Teilpopulation MTC B</b>	
	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC <i>nach vorangegangener Therapie mit MKI</i>	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von - Vandetanib, - Cabozantinib und - Best Supportive Care unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes.
MKI: Multikinase-Inhibitor; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma); RET: Rearranged During Transfection a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren. c: Für die Teilpopulation MTC A basiert die ZVT auf der finalen Niederschrift des Beratungsgespräches vom 13. Juli 2022. d: Für die Teilpopulation MTC B basiert die ZVT auf dem G-BA Beschluss zur Nutzenbewertung vom 02. September 2021.		

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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

Für die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib in der nach der Indikationserweiterung maßgeblich bewertungsrelevanten Teilpopulation MTC A (Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC ohne vorangegangene Therapie mit MKI) fand am 13. Juli 2022 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (Beratungsanforderung 2022-B-107). Lilly folgt der Bestimmung des G-BA bezüglich der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Für die bereits im Rahmen der vorherigen Nutzenbewertung berücksichtigten Teilpopulationen MTC B, Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC nach vorangegangener Therapie mit Multikinase-Inhibitoren, wird für die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) auf den Beschluss des G-BA vom 02. September 2021 verwiesen.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

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

#### Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 zur Patientenpopulation MTC A

Tabelle 1-7 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 in den einzelnen Endpunktkategorien bzw. Endpunkten, die zur Bewertung des Zusatznutzens für die Teilpopulationen MTC A herangezogen werden. Alle Angaben beziehen sich auf den Datenschnitt vom 15. Juni 2021, falls nicht anderweitig spezifiziert.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy und Safety Analysis Set – MTC A

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib MTC A (N = 142)
<b>Mortalität</b>	
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	NE [NE; NE]
12-Monats-Überlebensrate, % [95%-KI]	99,3 [94,9; 99,9]
24-Monats-Überlebensrate, % [95%-KI]	95,0 [89,0; 97,7]

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib MTC A (N = 142)
<b>Morbidität</b>	
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI]	NE [NE; NE]
12-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, % [95%-KI]	91,0 [84,7; 94,8]
24-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, % [95%-KI]	81,1 [72,4; 87,3]
<b>Tumoransprechen</b>	
Objektive Ansprechrates (CR+PR), n (%) [95%-KI]	115 (81,0) [73,6; 87,1]
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] <sup>a</sup>	NE [NE; NE]
Mediane Zeit bis zum Ansprechen (Monate) [95%-KI] <sup>a</sup>	3,45 [1,87; 3,58]
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen<sup>b</sup></b>	
<b>Fatigue (N' = 115)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	37 (32,2)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	19 (16,5)
<b>Schmerzen (N' = 115)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	32 (27,8)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	6 (5,2)
<b>Übelkeit und Erbrechen (N' = 115)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	17 (14,8)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	4 (3,5)
<b>Dyspnoe (N' = 115)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	17 (14,8)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	14 (12,2)
<b>Schlaflosigkeit (N' = 115)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	24 (20,9)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	9 (7,8)
<b>Appetitverlust (N' = 115)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	22 (19,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	8 (7,0)
<b>Verstopfung (N' = 115)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	9 (7,8)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	16 (13,9)



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib MTC A (N = 142)
<b>Diarrhö (N' = 115)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	57 (49,6)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	7 (6,1)
<b>Diarrhö nach Bowel Diaries (N' = 68)</b>	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung der Diarrhö (Monate) [95%-KI]	0,26 [0,26; 0,36]
Mediane Dauer der Verbesserung (Monate) [95%-KI]	25,63 [9,23; NE]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI]	NE [7,39; NE]
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
<b>EORTC QLQ-C30 – Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus<sup>b</sup></b>	
<b>Globaler Gesundheitsstatus (N' = 115)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	28 (24,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	11 (9,6)
<b>Physische Funktion (N' = 115)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	14 (12,2)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	17 (14,8)
<b>Emotionale Funktion (N' = 115)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	23 (20,0)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	8 (7,0)
<b>Rollenfunktion (N' = 115)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	22 (19,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	13 (11,3)
<b>Kognitive Funktion (N' = 115)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	13 (11,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	23 (20,0)
<b>Soziale Funktion (N' = 115)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	33 (28,7)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	10 (8,7)
<b>Sicherheit</b>	
<b>Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)</b>	
Unerwünschte Ereignisse, n (%)	142 (100)
CTCAE-Grad < 3, n (%)	45 (31,7)
CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)	97 (68,3)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	51 (35,9)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)	8 (5,6)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib MTC A (N = 142)
Therapiebezogener <sup>c</sup> Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	6 (4,2)
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)</b>	
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht), n (%)	65 (45,8)
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt), n (%)	96 (67,6)
Überempfindlichkeit, n (%)	6 (4,2)
Hypertonie, n (%)	69 (48,6)
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert, n (%)	32 (22,5)
<p>AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert; NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); PD: Progressive Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); SD*: Stabile Erkrankung (Stable Disease) über mindestens 16 Wochen; QLQ C30: Quality of Life Questionnaire C30;</p> <p>a: bezogen auf die Responder.</p> <p>b: MID von 10 Punkten.</p> <p>c: In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt.</p>	

### Ergebnisse der indirekten Vergleiche zur Patientenpopulation MTC A

In Ergänzung der Daten aus der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 werden die Ergebnisse indirekter Vergleiche beschrieben, die die beste verfügbare Evidenz zum Vergleich von Selpercatinib mit der ZVT darstellen.

Neben einem ungewichteten indirekten Vergleich wurde, um Unterschiede in der Verteilung der Patientencharakteristika zwischen den Studien adäquat zu berücksichtigen, zusätzlich der Ansatz des Matching-adjusted indirekten Vergleiches (MAIC) angewandt. Die Vorgehensweise des MAIC ist sehr ähnlich zur Methode der Gewichtung über den inversen Propensity Score. Beim MAIC wird auf die Momentenmethode zurückgegriffen, um die Koeffizienten zu schätzen.

Für den MAIC wurden folgende relevante demografische und krankheitsspezifische Confounder unter Berücksichtigung einer systematischen Literaturrecherche herangezogen: Alter, Geschlecht, Baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Scala (PS), MKI-Vorbehandlung, Ethnie und Methionin 918 Threonin (M918T)-Mutation.

Die relevanten Studien und Publikationen, die anhand einer systematischen Literaturrecherche für die indirekten Vergleiche mit der ZVT identifiziert wurden, sind für Cabozantinib die Studie

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EXAM, für Vandetanib die Studie 008, die Studie 104 und die Publikation von Valerio *et al.*, 2020. Die Publikation von Koehler *et al.*, 2022 enthält Daten zu Cabozantinib oder Vandetanib und wurde ebenfalls für die indirekten Vergleiche mit der ZVT herangezogen.

Sowohl die MAIC-Vergleiche als auch die ungewichteten Vergleiche für Patienten der Patientenpopulation MTC A zeigen, dass eine Behandlung mit Selpercatinib statistisch signifikante Vorteile gegenüber einer Behandlung mit der jeweiligen ZVT Cabozantinib oder Vandetanib bei den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen zeigt. Die Größenordnung der beobachteten Effekte sind überwiegend in einem Bereich zu finden, der als dramatischer Effekt beschrieben wird, d.h. diese Effekte können nicht allein durch zugrundeliegende methodische Verzerrungen erklärt werden. In Bezug auf die Sicherheit führt Selpercatinib zu weniger Therapieabbrüchen aufgrund von UE als eine Therapie mit einem der MKI.

Tabelle 1-8 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der bewertungsrelevanten Teilpopulation MTC A aus den indirekten Vergleichen der Studie LIBRETTO-001.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse aus indirekten Vergleichen – MTC A

Endpunkt Studie/Referenz	Ergebnis, Teilpopulation MTC A		
Zielgröße			
<b>Mortalität</b>			
<b>Gesamtüberleben</b>			
<b>Registry study + Koehler et al.</b>			
	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)</b>	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 127*)</b>	<b>Cabozantinib od. Vandetanib (Registry study + Koehler et al.) (N = 36)</b>
Medianes OS (Monate) [95%-KI]	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	53,36 [28,11; 134,00]
Selpercatinib vs. Cabozantinib od. Vandetanib HR [95%-KI]	0,20 [0,08; 0,50]	0,19 [0,07; 0,49]	
p-Wert	p = 0,001	p = 0,001	
OS Überlebensrate			
≥12 Monate [95%-KI]	0,99 [0,95; 1,00]	0,99 [0,94; 1,00]	0,94 [0,78; 0,99]
≥24 Monate [95%-KI]	0,95 [0,89; 0,98]	0,96 [0,90; 0,99]	0,78 [0,60; 0,89]

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Studie/Referenz	Ergebnis, Teilpopulation MTC A		
Zielgröße			
<b>Morbidität</b>			
<b>Progressionsfreies Überleben</b>			
<b>EXAM</b>			
	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)</b>	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 115*)</b>	<b>Cabozantinib (EXAM) (N = 107)</b>
Medianes PFS (Monate) [95%-KI]	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	13,77 [11,00; NR]
Selpercatinib vs. Cabozantinib HR [95%-KI]	0,14 [0,08; 0,26]	0,14 [0,07; 0,27]	
p-Wert	p <0,001	p <0,001	
<b>Registry study + Koehler et al.</b>			
	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)</b>	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 127*)</b>	<b>Cabozantinib od. Vandetanib (Registry study + Koehler et al.) (N = 33)</b>
Medianes PFS (Monate) [95%-KI]	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	21,05 [11,22; 29,34]
Selpercatinib vs. Cabozantinib od. Vandetanib HR [95%-KI]	0,23 [0,13; 0,41]	0,21 [0,11; 0,39]	
p-Wert	p <0,001	p <0,001	
<b>Studie 104</b>			
	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)</b>	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001b gewichtet (N = 118*)</b>	<b>Vandetanib (Studie 104) (N = 55)</b>
Medianes PFS (Monate) [95%-KI]	NR [NR; NR]	NR [33,12; NR]	24,94 [14,59; 33,64]
Selpercatinib vs. Vandetanib HR [95%-KI]	0,26 [0,15; 0,45]	0,20 [0,11; 0,37]	
p-Wert	p <0,001	p <0,001	
<b>Valerio et. al.</b>			
	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)</b>	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 119*)</b>	<b>Vandetanib (Valerio et al.) (N = 79)</b>
Medianes PFS (Monate) [95%-KI]	NR [NR; NR]	NR [NR; NR]	47,19 [24,10; NR]
Selpercatinib vs. Vandetanib HR [95%-KI]	0,48 [0,27; 0,84]	0,50 [0,28; 0,88]	
p-Wert	p = 0,011	p = 0,017	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Studie/Referenz	Ergebnis, Teilpopulation MTC A		
Zielgröße			
Tumoransprechen			
Objektive Ansprechrate (ORR)			
Registry study + Koehler et al.			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 118*)	Cabozantinib od. Vandetanib (Registry study + Koehler et al.) (N = 34)
<b>Objektives Ansprechen (CR + PR), n</b>	<b>115</b>		<b>11</b>
Rate, % [95%-KI]	80,99 [73,55; 87,08]	82,65 [77,67; 88,26]	32,35 [17,39; 50,53]
Selpercatinib vs. Cabozantinib od. Vandetanib RR [95%-KI]	2,50 [1,53; 4,10]	2,55 [1,81; 4,06]	
<b>Krankheitskontrolle, n</b>	<b>137</b>		<b>29</b>
Rate, % [95%-KI]	96,48 [91,97; 98,85]	96,42 [94,15; 99,44]	85,29 [68,94; 95,05]
Selpercatinib vs. Cabozantinib od. Vandetanib RR [95%-KI]	1,13 [0,98; 1,31]	1,13 [1,01; 1,27]	
Studie 008			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 82,53*)	Vandetanib (Studie 008) (N = 30)
<b>Objektives Ansprechen (CR + PR), n</b>	<b>115</b>		<b>6</b>
Rate, % [95%-KI]	80,99 [73,55; 87,08]	79,96 [73,13; 87,42]	20,00 [7,71; 38,57]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	4,05 [1,97; 8,32]	4,00 [2,50; 12,02]	
<b>Krankheitskontrolle, n</b>	<b>137</b>		<b>28</b>
Rate, % [95%-KI]	96,48 [91,97; 98,85]	97,80 [96,23; 99,89]	93,33 [77,93; 99,18]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,03 [0,93; 1,14]	1,05 [0,97; 1,12]	
Studie 104			
	Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)	Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 102,25*)	Vandetanib (Studie 104) (N = 55)
<b>Objektives Ansprechen (CR + PR), n</b>	<b>115</b>		<b>23</b>
Rate, % [95%-KI]	80,99 [73,55; 87,08]	83,60 [78,48; 88,91]	41,82 [28,65; 55,89]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,94 [1,40; 2,67]	2,00 [1,59; 2,77]	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Studie/Referenz	Ergebnis, Teilpopulation MTC A		
Zielgröße			
<b>Krankheitskontrolle, n</b>	<b>137</b>		<b>47</b>
Rate, % [95%-KI]	96,48 [91,97; 98,85]	98,33 [97,20; 99,64]	85,45 [73,34; 93,50]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,13 [1,01; 1,26]	1,15 [1,06; 1,26]	
<b>Dauer des Ansprechens</b>			
<b>Studie 104</b>			
	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)</b>	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 118*)</b>	<b>Vandetanib (Studie 104) (N = 55)</b>
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI]	NR [NR; NR]	NR [31,28; NR]	25,72 [14,66; 34,17]
Selpercatinib vs. Vandetanib HR [95%-KI]	0,27 [0,12; 0,57]	0,20 [0,08; 0,46]	
p-Wert	p = 0,001	p < 0,001	
<b>Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)</b>			
<b>Studie 104</b>			
	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)</b>	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 102,25**)</b>	<b>Vandetanib (Studie 104) (N = 64)</b>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n</b>	<b>51</b>		<b>20</b>
Rate, % [95%-KI]	35,92 [28,04; 44,39]	32,05 [24,70; 38,79]	31,25 [20,24; 44,06]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,15 [0,75; 1,76]	1,03 [0,73; 1,48]	
<b>Therapieabbruch aufgrund eines UEs, n</b>	<b>8</b>		<b>10</b>
Rate, % [95%-KI]	5,63 [2,46; 10,80]	3,61 [1,33; 5,49]	15,63 [7,76; 26,86]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,36 [0,15; 0,87]	0,23 [0,09; 0,50]	
<b>Studie 008</b>			
	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)</b>	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 82,53**)</b>	<b>Vandetanib (Studie 008) (N = 30)</b>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n</b>	<b>51</b>		<b>11</b>
Rate, % [95%-KI]	35,92 [28,04; 44,39]	30,93 [23,42; 38,52]	36,67 [19,93; 56,14]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,98 [0,58; 1,65]	0,84 [0,54; 1,39]	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt Studie/Referenz</b>	<b>Ergebnis, Teilpopulation MTC A</b>		
<b>Zielgröße</b>			
<b>Therapieabbruch aufgrund eines UEs, n</b>	<b>8</b>		<b>7</b>
Rate, % [95%-KI]	5,63 [2,46; 10,80]	5,76 [1,53; 9,14]	23,33 [9,93; 42,28]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	0,24 [0,09; 0,61]	0,25 [0,07; 0,60]	
<b>EXAM</b>			
	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)</b>	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 88,78<sup>**</sup>)</b>	<b>Cabozantinib (EXAM) (N = 106)</b>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n</b>	<b>51</b>		<b>50</b>
Rate, % [95%-KI]	35,92 [28,04; 44,39]	40,00 [31,12; 48,47]	47,17 [37,40; 57,11]
Selpercatinib vs. Cabozantinib RR [95%-KI]	0,76 [0,57; 1,03]	0,85 [0,64; 1,08]	
<b>Therapieabbruch aufgrund eines UEs, n</b>	<b>8</b>		<b>17</b>
Rate, % [95%-KI]	5,63 [2,46; 10,80]	5,55 [2,15; 8,36]	16,04 [9,63; 24,43]
Selpercatinib vs. Cabozantinib RR [95%-KI]	0,35 [0,16; 0,78]	0,35 [0,13; 0,65]	
<b>Registry study + Koehler et al.</b>			
	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)</b>	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 118<sup>**</sup>)</b>	<b>Cabozantinib od. Vandetanib (Registry study + Koehler et al.) (N = 36)</b>
<b>Therapieabbruch aufgrund eines UEs, n</b>	<b>8</b>		<b>9</b>
Rate, % [95%-KI]	5,63 [2,46; 10,80]	5,28 [2,08; 8,07]	25,00 [12,12; 42,20]
Selpercatinib vs. Cabozantinib od. Vandetanib RR [95%-KI]	0,23 [0,09; 0,54]	0,21 [0,09; 0,45]	
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)</b>			
<b>Studie 104</b>			
	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)</b>	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 102,25<sup>**</sup>)</b>	<b>Vandetanib (Studie 104) (N = 64)</b>
Hypertonie jeglichen Schweregrads, n	69		15
Rate, % [95%-KI]	48,59 [40,13; 57,12]	44,35 [37,08; 51,66]	23,44 [13,75; 35,69]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	2,07 [1,29; 3,33]	1,89 [1,36; 3,00]	
AST erhöht, n	58		7

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt Studie/Referenz</b>	<b>Ergebnis, Teilpopulation MTC A</b>		
<b>Zielgröße</b>			
Rate, % [95%-KI]	40,85 [32,68; 49,40]	36,83 [30,08; 44,16]	10,94 [4,51; 21,25]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	3,73 [1,81; 7,72]	3,37 [2,03; 7,86]	
ALT erhöht, n	53		7
Rate, % [95%-KI]	37,32 [29,36; 45,83]	32,81 [26,74; 39,74]	10,94 [4,51; 21,25]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	3,41 [1,64; 7,09]	3,00 [1,85; 7,26]	
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert, n	32		11
Rate, % [95%-KI]	22,54 [15,95; 30,30]	17,32 [12,17; 22,44]	17,19 [8,90; 28,68]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,31 [0,71; 2,43]	1,01 [0,61; 1,83]	
<b>Studie 008</b>			
Hypertonie jeglichen Schweregrads, n	69		10
Rate, % [95%-KI]	48,59 [40,13; 57,12]	45,13 [37,27; 53,73]	33,33 [17,29; 52,81]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,46 [0,86; 2,49]	1,35 [0,91; 2,26]	
Hypertonie Schweregrad 3/4, n	36		3
Rate, % [95%-KI]	25,35 [18,43; 33,33]	17,73 [12,36; 23,40]	10,00 [2,11; 26,53]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	2,54 [0,84; 7,69]	1,77 [0,90; 4,24]	
<b>Valerio et al.</b>			
	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001 nicht gewichtet (N = 142)</b>	<b>Selpercatinib LIBRETTO-001 gewichtet (N = 106,12<sup>**</sup>)</b>	<b>Vandetanib (Valerio et al.) (N = 79)</b>
Hypertonie jeglichen Schweregrads, n	69		21
Rate, % [95%-KI]	48,59 [40,13; 57,12]	43,04 [36,28; 49,69]	26,58 [17,27; 37,72]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	1,83 [1,22; 2,74]	1,62 [1,19; 2,38]	
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert, n	32		3
Rate, % [95%-KI]	22,54 [15,95; 30,30]	21,85 [15,48; 27,64]	3,80 [0,79; 10,70]
Selpercatinib vs. Vandetanib RR [95%-KI]	5,93 [1,88; 18,76]	5,75 [2,92; 12,79]	



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Studie/Referenz  Zielgröße	Ergebnis, Teilpopulation MTC A
<p>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NR: not reached (nicht erreicht); od.: oder; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p> <p>Die detaillierte Operationalisierung des indirekten Vergleichs befindet sich in Anhang 4-L. Weitere statistische Auswertungen der Endpunkte sind in Modul 4B enthalten.</p> <p>* Effektive Anzahl der Patienten basierend auf Rohgewichten ** Effektive Anzahl der Patienten basierend auf umskalierten Gewichten</p>	

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	<b>Teilpopulation MTC A</b>	
	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC ohne vorangegangene Therapie mit MKI	Ja
	<b>Teilpopulation MTC B</b>	
	MTC B: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC nach vorangegangener Therapie mit MKI	Der Zusatznutzen für diese Teilpopulation wurde bereits vom G-BA bewertet <sup>c</sup> .
<p>MKI: Multikinase-Inhibitor, MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); RET: Rearranged During Transfection  a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Angabe „ja“ oder „nein“.  c: Für diese Teilpopulation MTC B liegt bereits ein G-BA Beschluss vom 02. September 2021 vor (Vorgangsnummer 2021-03-15-D-657). Wie der G-BA im Beratungsgespräch vom 13. Juli 2022</p>		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Beratungsanforderung 2022-B-107) erörtert, ist bei einer erneuten Nutzenbewertung anlässlich einer Indikationserweiterung im Rahmen einer Typ 2-Variation nur die Indikationserweiterung Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens. Da die Teilpopulation MTC B jedoch formal zum Anwendungsgebiet gehört, finden sie im vorliegenden Dossier der Vollständigkeit halber ebenfalls Berücksichtigung.

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

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Die Zulassungsstudie LIBRETTO-001 (Phase 1/2) wurde adäquat gemäß Good Clinical Practice (GCP)/ European Medicines Agency (EMA) Anforderungen geplant, durchgeführt und ausgewertet, und führte im Endresultat zu einer bedingten Zulassung durch die EMA aufgrund der bedeutsamen zu beobachtenden Effekte. Die im vorliegenden Dossier berücksichtigten Endpunkte sind im betrachteten Anwendungsgebiet etabliert und patientenrelevant; sie wurden valide erhoben und adäquat operationalisiert. Außerdem weisen die Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 eine hohe externe Validität auf, sie können auf den Versorgungskontext in Deutschland übertragen werden. Neben den Ergebnissen der Studie LIBRETTO-001, deren Verzerrungspotenzial gemäß der Evidenzklassifizierung (Kapitel 2 §11 (3) der Verfahrensordnung des G-BA) als hoch eingestuft wird, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung sowohl ein ungewichteter indirekter Vergleich als auch ein matching-adjustierter indirekter Vergleich für die Teilpopulationen MTC A herangezogen. Matching-adjustierte indirekte Vergleiche basierend auf einarmigen Studien bergen ein höheres Verzerrungspotenzial, da Studienarme verschiedener Studien für den Vergleich der Interventionen herangezogen werden. Aus den Ergebnissen der Studie LIBRETTO-001 und unter Berücksichtigung der Ergebnisse des matching-adjustierten indirekten Vergleichs kann in der Gesamtschau ein **nicht quantifizierbarer, aber mindestens geringer Zusatznutzen** für die Teilpopulation MTC A abgeleitet werden, der aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf einem **Anhaltspunkt** basiert.

#### ***Ableitung des Zusatznutzens für die Teilpopulation MTC A anhand der Studie LIBRETTO-001***

In der Studie LIBRETTO-001 zeigte sich bei Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC *ohne vorherige MKI-Therapie* (MTC A) zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021 eine sehr hohe 12-Monats-Überlebensrate von 99,3%, auch die 24-Monats-Überlebensrate von 95,0% bewegte sich auf einem hohen Niveau. Das mediane Gesamtüberleben (OS) wurde noch nicht erreicht. Zudem verdeutlichten die Rate des progressionsfreien Überlebens (91,0% zu 12 Monaten und 81,1% zu 24 Monaten) und die Dauer des progressionsfreien Überlebens, die im Median noch nicht erreicht wurde, die klinische Relevanz der Therapie mit Selpercatinib. Die Vorteile im Gesamtüberleben und im progressionsfreien Überleben spiegelten sich in der hohen Rate von Patienten mit objektivem Tumoransprechen (81,0%) wider. Des Weiteren wird die besonders hohe Ansprechrate von einem langanhaltenden Behandlungserfolg unter der Therapie mit Selpercatinib ergänzt (mediane Dauer des Ansprechens noch nicht erreicht mit einer Rate der Dauer des Ansprechens  $\geq$  24 Monate von 83,7%, beide Angaben für Responder).

Einhergehend mit den vorteilhaften Raten des Gesamt- und des progressionsfreien Überlebens zu 12 und zu 24 Monaten wie auch dem hohen Tumoransprechen zeigte ein signifikanter Anteil der Patienten eine klinisch relevante und andauernde Verringerung der Symptomlast, insbesondere der häufig durch die Erkrankung bedingte und für Patienten im Alltag sehr belastende Diarrhö, dessen Verbesserung in einer deutlichen Steigerung der Lebensqualität resultiert als auch der Schmerzen und der Fatigue. Ebenso zeigte sich in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem hohen Anteil der Patienten eine anhaltende Verbesserung.

Selpercatinib weist ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Es zeigten sich insgesamt nur wenige Behandlungsabbrüche aufgrund von UE und selten auftretende therapiebedingte Behandlungsabbrüche. Dies ist darin begründet, dass die beobachteten UE gut handhabbar und für den Patienten wenig belastend sind, sodass eine Therapie mit Selpercatinib mit wenigen Ausnahmen fortgeführt werden kann.

### ***Ableitung des Zusatznutzens für die Teilpopulation MTC A aus indirekten Vergleichen***

Sowohl die matching-adjustierten als auch die ungewichteten indirekten Vergleiche weisen in die gleiche Richtung und bestätigen somit die Robustheit der Ergebnisse.

Der indirekte Vergleich für den Endpunkt **Gesamtüberleben** (Overall survival [OS]) zeigt die Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib. Ein Effekt auf das Gesamtüberleben zwischen einer Therapie mit Cabozantinib und/oder Vandetanib (Publikation Koehler *et al.*, 2022) und Selpercatinib (Studie LIBRETTO-001) wurde unter anderem mittels MAIC bewertet. Aus den rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten konnte für die Publikation von Koehler *et al.*, 2022 ein medianes Gesamtüberleben von 53,36 Monaten ermittelt werden [95%-Konfidenzintervall (KI): 28,11; 134,00]. Für die Studie LIBRETTO-001 wurde das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht. Die 12-Monats-Überlebensrate beträgt 0,99 [0,94; 1,00] unter Selpercatinib gegenüber 0,94 [0,78; 0,99] der ZVT. Dies zeigt sich auch weiterhin nach 24 Monaten und die Überlebensrate unter Selpercatinib beträgt 0,96 [0,90; 0,99] gegenüber 0,78 [0,60; 0,89] unter einer Therapie mit der ZVT. Beim MAIC zeigt sich beim Gesamtüberleben für Selpercatinib ein signifikant vorteilhaftes Hazard Ratio (HR) von 0,19 [95%-KI: 0,07; 0,49];  $p = 0,001$  gegenüber einer Therapie mit Cabozantinib und/oder Vandetanib mit dramatischem Effekt, d.h. dieser Effekt kann nicht allein durch zugrundeliegende methodische Verzerrungen erklärt werden.

Für das **progressionsfreie Überleben** wurden die Daten der Studie LIBRETTO-001 mit den Studien/Publicationen EXAM, Koehler *et al.*, 2022, Studie 104 und Valerio *et al.*, 2020 verglichen. Bei der Studie LIBRETTO-001 wurde ein medianes PFS von den Patienten der Teilpopulation MTC A noch nicht erreicht. Die Patienten der Studie EXAM hatten ein geschätztes medianes progressionsfreies Überleben von 13,77 Monaten [95%-KI: 11,00; NR (nicht erreicht)]. Der MAIC-Vergleich der Studie LIBRETTO-001 mit der Studie EXAM (Cabozantinib) zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (HR: 0,14; [95%-KI: 0,07; 0,27];  $p < 0,001$ ). Dieser Effekt ist im Ausmaß ebenfalls dramatisch und kann nicht allein durch zugrundeliegende methodische Verzerrungen erklärt werden.

Für die Publikation von Koehler *et al.*, 2022 konnte aus den rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten ein medianes PFS von 21,05 Monaten ermittelt werden [95%-KI: 11,22; 29,34]. Auch hier zeigt sich beim medianen PFS ein signifikanter und im Ausmaß klinisch bedeutsamer Vorteil für Selpercatinib (HR: 0,21; [95%-KI: 0,11; 0,39];  $p < 0,001$ ) gegenüber einer Therapie mit Cabozantinib und/oder Vandetanib.

Für die Studie 104 wurde aus den rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten ein medianes progressionsfreies Überleben von 24,94 Monaten ermittelt [95%-KI: 14,59; 33,64]. Beim MAIC mit der Studie 104 zeigt sich beim medianen PFS für Selpercatinib ein signifikant

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vorteilhaftes HR mit dramatischem Effekt von 0,20 ([95%-KI: 0,11; 0,37];  $p < 0,001$ ) gegenüber einer Behandlung mit Vandetanib, d.h. dieser Effekt kann nicht allein durch zugrundeliegende methodische Verzerrungen erklärt werden.

Für Valerio *et al.*, 2020 wurde aus den rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten ein medianes PFS von 47,19 Monaten ermittelt [95%-KI: 24,10; NR]. Das HR für Patienten, die mit Selpercatinib behandelt wurden, war statistisch signifikant besser (HR: 0,50; [95%-KI: 0,28; 0,88];  $p = 0,017$ ) als bei Patienten, die nach Valerio *et al.*, 2020 mit Vandetanib behandelt wurden.

Die Effekte für den Endpunkt **Tumoransprechen** wurden basierend auf den Studien/Publicationen von Koehler *et al.*, 2022, Studie 008 und Studie 104 für die ZVT und den Daten der LIBRETTO-001 für Selpercatinib über einen MAIC verglichen. Es ergaben sich aus den genannten Studien und Publikationen objektive Ansprechraten zwischen 20,00% und 41,82% für die ZVT. Es zeigte sich in allen Fällen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Selpercatinib gegenüber einer Behandlung mit den ZVT (Koehler *et al.*, 2022 relatives Risiko (RR): 2,55; [95%-KI: 1,81; 4,06]; Studie 008 RR: 4,00; [95%-KI: 2,50; 12,02]; Studie 104 RR: 2,00 [95%-KI: 1,59; 2,77]).

Für die Dauer des Ansprechens innerhalb der Studie 104 wurde aus den rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten eine mediane Dauer des Ansprechens (Duration of Response [DOR]) von 25,72 Monaten ermittelt [95%-KI: 14,66; 34,17]. Beim MAIC zeigt sich beim medianen DOR für Selpercatinib ein signifikant vorteilhaftes HR mit dramatischem Effekt von 0,20 [95%-KI: 0,08; 0,46];  $p < 0,001$  gegenüber einer Therapie mit Vandetanib, d.h. dieser Effekt kann nicht allein durch zugrundeliegende methodische Verzerrungen erklärt werden.

Zur Betrachtung der **Sicherheit** wurden mittels indirekter Vergleiche die Daten der Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und die Therapieabbrüche aufgrund von UE von der Studie LIBRETTO-001 mit den Studien EXAM, Studie 104 sowie Studie 008 verglichen. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest [AESI]) aus der Studie LIBRETTO-001 konnten mit Valerio *et al.*, 2020, mit der Studie 104 sowie der Studie 008 und Therapieabbrüche mit Koehler *et al.*, 2022 verglichen werden.

SUE treten in Studie 104 unter Selpercatinib und der ZVT gleich häufig auf. Es zeigt sich auch kein Unterschied in den verschiedenen indirekten Vergleichen (RR: 1,03 [95%-KI: 0,73; 1,48]). In Studie 008 sowie EXAM zeigt Selpercatinib einen Vorteil gegenüber der ZVT (Studie 008: RR: 0,84 [95%-KI: 0,54; 1,39]; EXAM: RR: 0,85 [95%-KI: 0,64; 1,08]).

Bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE lag die Rate zwischen 15,63% und 25,00% und es zeigte sich in allen Fällen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Selpercatinib gegenüber der Therapie mit den ZVT (EXAM: RR: 0,35 [95%-KI: 0,13; 0,65]; Koehler *et al.* 2022: RR: 0,21 [95%-KI: 0,09; 0,45]; Studie 008: RR: 0,25 [95%-KI: 0,07; 0,60]; Studie 104: RR: 0,23 [95%-KI: 0,09; 0,50]).

Beim Vergleich der AESI Hypertonie jeglichen Schweregrads, Hypertonie Schweregrad 3/4, Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert, Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht und

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht, zeigte sich für Selpercatinib ein Nachteil im MAIC bzw. in den ungewichteten Analysen gegenüber der ZVT. Diese AESI sind jedoch gut beherrschbar. Mit einer Dosisreduktion oder vorübergehender Unterbrechung der Medikation können sich die Patienten erholen und später mit der Behandlung fortzufahren.

**Gesamtfazit**

Die Prognose beim MTC hängt vom Zeitpunkt der Diagnose ab. In etwa 35 – 50% der Fälle hat der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose ein fortgeschrittenes Stadium erreicht, die Prognose für Patientinnen und Patienten ist damit deutlich schlechter. MTC-Patientinnen und Patienten, die eine Mutation des RET-Rezeptors aufweisen, zeigen ein signifikant kürzeres Überleben, was sowohl für die hereditäre als auch die sporadische Form gilt.

Bis zu der für das vorliegende Dossier bewertungsrelevanten Indikationserweiterung auf die Patientenpopulation MTC A war Selpercatinib für bereits mit Cabozantinib und Vandetanib vorbehandelte Patienten zugelassen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib wurden in der adäquat geplanten und durchgeführten Studie LIBRETTO-001 bei Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC *ohne vorherige MKI-Therapie* (MTC A) zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021 evaluiert.

Die vorteilhaften Raten des Gesamt- und des progressionsfreien Überlebens zu 12 und zu 24 Monaten sowie eine besonders hohe Ansprechrate und ein langanhaltendes Ansprechen verdeutlichten die klinische Relevanz der Therapie mit Selpercatinib. Damit einhergehend zeigte ein signifikanter Anteil der Patienten eine klinisch relevante und andauernde Verringerung der Symptomlast, insbesondere der häufig durch die Erkrankung bedingte und für Patienten im Alltag sehr belastende Diarrhö, dessen Verbesserung in einer deutlichen Steigerung der Lebensqualität resultiert als auch der Schmerzen und der Fatigue. Ebenso zeigte sich in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem hohen Anteil der Patienten eine anhaltende Verbesserung.

Selpercatinib weist ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Es zeigten sich insgesamt nur wenige Behandlungsabbrüche aufgrund von UE und selten auftretende therapiebedingte Behandlungsabbrüche. Dies ist darin begründet, dass die beobachteten UE gut handhabbar und für den Patienten wenig belastend sind, sodass eine Therapie mit Selpercatinib mit wenigen Ausnahmen fortgeführt werden kann.

Die matching-adjustierten sowie ungewichteten indirekten Vergleiche für Patienten der Patientenpopulation MTC A zeigen, dass eine Behandlung mit Selpercatinib gegenüber einer Behandlung mit der jeweiligen ZVT Cabozantinib oder Vandetanib bei den Endpunkten Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben signifikante Vorteile mit dramatischem Effekt hat, der nicht allein durch zugrundeliegende methodische Verzerrungen erklärt werden kann. Darüber hinaus liegen hinsichtlich des Tumoransprechens und dem Auftreten von Therapieabbrüchen aufgrund von UE signifikante Vorteile einer Selpercatinib Therapie vor.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Der medizinische Nutzen von Selpercatinib gilt mit der Zulassung als belegt. Aufgrund der Seltenheit von RET-Mutationen bei MTC und der Schwere der Erkrankung wird bei der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz einschließlich der indirekten Vergleiche für Selpercatinib ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens geringen Zusatznutzen** beansprucht.

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

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

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

Als Schilddrüsenkarzinome werden bösartige Neubildungen der Schilddrüse bezeichnet. Es ist der häufigste maligne Tumor des endokrinen Systems. Im Vergleich zu anderen soliden Tumoren handelte es sich jedoch um eine seltene Tumorerkrankung.

**Das medulläre Schilddrüsenkarzinom** ist innerhalb der Gruppe der Schilddrüsenkarzinome eine sehr seltene Entität und entsteht nicht aus dem hormonaktiven Schilddrüsenepithelgewebe, sondern aus den parafollikulären, Calcitonin-produzierenden C Zellen. Durch seinen Ursprung unterscheidet es sich wesentlich von anderen Subtypen des Schilddrüsenkarzinoms.

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

Die **Prognose** für Schilddrüsenkarzinome ist generell im Vergleich zu anderen Krebsarten günstig. Die hohen Überlebensraten sind allerdings durch die gute Prognose der differenzierten Schilddrüsenkarzinome, die zugleich die größte Patientengruppe darstellen, getrieben. MTC-Patienten, die eine Mutation des RET-Rezeptors aufweisen, zeigen ein signifikant kürzeres Überleben, was sowohl für die hereditäre als auch die sporadische Form gilt. RET- und RAS-Mutationen sind bekannte Treiber der Erkrankung. Aufgrund der Bedeutung von solchen Mutationen im Zusammenhang mit dem Auftreten von MTC ist eine molekularpathologische Untersuchung des Tumors, insbesondere der Nachweis einer RET-Mutation, von zentraler Bedeutung.

### Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Selpercatinib stellt gemäß der Zulassung Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC dar. Das vorliegende Dossier umfasst die Teilpopulation derjenigen Patienten ohne vorangegangene Therapie mit MKI (MTC A).

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie*



*dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Die primäre therapeutische Möglichkeit für einen Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom ist die Thyreoidektomie (operative Entfernung der gesamten Schilddrüse). Eine Radioiodtherapie zur Zerstörung verbliebenen Gewebes ist für das MTC keine Option, da die parafollikulären C-Zellen nicht am Jodstoffwechsel teilnehmen. Bei der Hälfte der Patienten, die in kurativer Intention operiert wurden, treten Rezidive oder Fernmetastasen auf, dann ist eine Heilung nicht mehr möglich.

Für Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien beschränken sich die Behandlungsoptionen bisher im Wesentlichen auf eine systemische Therapie mit den Multikinase-Inhibitoren Cabozantinib oder Vandetanib. Im Einzelfall können auch eine Strahlentherapie, regionale Embolisationen (Verschließung von Gefäßen) oder eine Tracheostomie (Eröffnung der Luftröhre mit permanenter Fixierung an der Halshaut) angezeigt sein. Des Weiteren sind andere, in der EU nicht zugelassene Kinase-Inhibitoren (wie bspw. Sorafenib, Sunitinib, Lenvantenib oder Pazopanib) als alternative Behandlungsoptionen gemäß Leitlinie, d. h. nach Versagen von Cabozantinib und Vandetanib, zu sehen. Die Chemotherapie spielt aufgrund der geringen Wirksamkeit eine untergeordnete Rolle.

Sofern keine palliative systemische Behandlung (mehr) möglich ist, beschränkt sich die weitere Therapie auf „Best Supportive Care“. Knochenmetastasen können ebenfalls medikamentös behandelt werden.

Beim medullären Schilddrüsenkarzinom steht Entwicklung der Präzisionsonkologie, d.h. der Entwicklung hochpräziser Substanzen, die exakt auf die jeweils vorhandene Gen-Alteration zugeschnitten sind, noch am Anfang. Neuere Substanzen, wie Cabozantinib und Vandetanib, folgen dem beschriebenen Wirkprinzip. Jedoch handelt es sich bei diesen Substanzen um sogenannte Multikinase-Inhibitoren, die sehr unspezifisch an die Rezeptoren der Tumorzelle binden. Dabei werden sowohl die defekten, den Krebs auslösenden, Zellrezeptoren als auch zahlreiche intakte verwandte Rezeptoren erfasst. Die Folge ist ein breites Spektrum an ausgeprägten Nebenwirkungen die zu häufigen Dosisreduktionen und Therapieabbrüchen führen

**Selpercatinib folgt dem oben beschriebenen Wirkprinzip der Präzisionsonkologie und ist das erste und einzige zugelassene zielgerichtete Medikament für das fortgeschrittene MTC mit RET Mutation in der Europäischen Union (EU).**

Internationale Leitlinien, wie z. B. die Aktualisierung der European Society for Medical Oncology (ESMO)-Leitlinie sowie die Therapieleitlinie des National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), haben Selpercatinib als zielgerichtetes Medikament für Patienten mit Veränderungen im RET Gen nach vorangegangener Therapie bereits aufgenommen.

Aufgrund der unter MKI auftretenden starken Nebenwirkungen können viele MTC-Patienten die Therapie nicht weiterführen. Die Abbruchrate durch Toxizitäten unter Vandetanib liegt in

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der ZETA-Studie bei 12% und unter Cabozantinib in der EXAM-Studie bei 16%, wobei 65% der Patienten die Therapie mit Cabozantinib aufgrund von unerwünschten Ereignissen unterbrechen mussten. Bei der Therapie mit Selpercatinib liegt der Anteil an Patienten, die die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen nicht weiterführen können, in der Studie LIBRETTO-001 bei 7,2%.

Die hohen Therapieabbruchraten aus den MKI-Zulassungsstudien bestätigen sich auch in der täglichen klinischen Praxis. So wurden in einer aktuellen retrospektiven deutschen Multicenter Register Analyse von Koehler *et al.* (2022) an Patienten mit RET-Mutation und fortgeschrittenem MTC, die mit MKIs behandelt wurden, ebenfalls die Therapieabbruchraten erfasst. In dieser deutschen Registeranalyse wurden Abbruchrate von 60% für Cabozantinib und von 21% für Vandetanib berichtet. Konsistent mit der in der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 berichteten hohen Effektivität von Selpercatinib bei gleichzeitig günstigem Verträglichkeitsprofil werden aus dem klinischen Alltag zahlreiche herausragende Therapieverläufe berichtet, die sich in beachtenswerten Fallberichten niederschlagen.

Ebenso wie bei erwachsenen MTC-Patienten gibt es auch beim pädiatrischen MTC einen großen therapeutischen Bedarf an Behandlungsmöglichkeiten, die langfristig eingesetzt werden können und die eine Krankheitsprogression so lange wie möglich verhindert. Die meisten Fälle von pädiatrischer MTC sind hereditär, während eine sporadische MTC bei Kindern selten ist und normalerweise bei Erwachsenen diagnostiziert wird. Daher wird MTC bei Kindern am häufigsten im Zuge einer familiären genetischen Untersuchung diagnostiziert. Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit MTC erfolgt wie bei erwachsenen MTC-Patienten. Als systemische Therapien sind für Kinder und Jugendliche Selpercatinib ab 12 Jahren und Vandetanib ab 5 Jahren zugelassen. Dabei ist die Wirksamkeit von Vandetanib bei Kindern und Erwachsenen ähnlich, aber auch das Auftreten der unerwünschten Ereignisse wie Durchfall, Hautausschlag, Kopfschmerzen, Bluthochdruck und Übelkeit.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Selpercatinib**

Bei Selpercatinib handelt es sich um einen hoch-selektiven RET-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor. Selpercatinib ermöglicht so bei bedeutsam hohen Ansprechraten die bekannten Toxizitäten der o. g. Therapieoptionen zu vermeiden. Somit steht für Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC ein zielgerichteter Wirkstoff mit günstigem Nutzen-Risiko-Profil zur Verfügung, der eine wichtige Ergänzung im Portfolio der onkologischen Präzisionsmedizin repräsentiert.

Die initiale Zulassung von Selpercatinib in der EU im Februar 2021 umfasste unter anderem die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen. Die im Rahmen des vorliegenden Dokuments bewertungsrelevante Indikationserweiterung von Selpercatinib für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC erfolgte mit Zulassung im September 2022.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bislang wurden Patienten mit einem RET-mutiertem MTC im fortgeschrittenen Stadium im Einklang mit der ESMO-Leitlinie unabhängig vom Mutationsstatus mit MKI wie Cabozantinib und Vandetanib als systemische Erstlinie behandelt. Der o. g. moderate klinische Nutzen und die signifikante Toxizität, die unter der MKI-Therapie beobachtet werden, unterstreichen die Notwendigkeit, mit neuen, zielgerichteten Wirkstoffen die konstitutiv aktivierte RET-Kinase hochspezifisch und wirksam zu hemmen.

Der Paradigmenwechsel bei der Therapie des MTC, basierend auf der Identifikation sämtlicher Treibermutationen vor Therapiebeginn, wurde durch die verbesserten Ergebnisse unter zielgerichteten Wirkstoffen forciert.

Insgesamt bietet der hochspezifische RET-Kinase-Inhibitor Selpercatinib

- mit klinisch bedeutsamen hohen Ansprechraten in allen Therapielinien,
- mit konsistenten Ergebnissen zur klinischen Wirksamkeit über eine Vielzahl patientenrelevanter Endpunkte hinweg und
- mit einem günstigen Sicherheitsprofil, das spezifisch für RET-Kinase-Inhibitoren ist und somit das Risiko für Nebenwirkungen reduziert,

eine relevante Behandlungsoption für Patienten mit einem fortgeschrittenen RET-mutierten MTC.

Mit Selpercatinib steht nun für alle Patienten mit fortgeschrittenen RET-mutierten MTC – unabhängig von einer möglichen Vortherapie mit MKI – eine wirksame und verträgliche Therapieoption aus der Präzisionsonkologie zur Verfügung, die hoch-selektiv die konstitutiv aktivierte RET-Rezeptor-Tyrosinkinase inhibiert und das Fortschreiten der Erkrankung verzögert.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	<b>Teilpopulation MTC A</b>	
	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC ohne vorangegangene Therapie mit MKI	52 – 600
	<b>Teilpopulation MTC B<sup>b</sup></b>	
	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC nach vorangegangener Therapie mit MKI	7 – 142 <sup>c</sup> <i>(Diese Teilpopulation wurde bereits vom G-BA bewertet, wird jedoch zur Vollständigkeit der Angaben hier aufgeführt)</i>
MKI: Multikinase-Inhibitor, MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); RET: Rearranged During Transfection a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Für diese Teilpopulation MTC B liegt bereits ein G-BA Beschluss vom 02. September 2021 vor (Vorgangsnummer 2021-03-15-D-657). Wie der G-BA im Beratungsgespräch vom 13. Juli 2022 (Beratungsanforderung 2022-B 107) erörtert, ist bei einer erneuten Nutzenbewertung anlässlich einer Indikationserweiterung im Rahmen einer Typ 2-Variation nur die Indikationserweiterung Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens. Da die Teilpopulation MTC B jedoch formal zum Anwendungsgebiet gehört, finden sie im vorliegenden Dossier der Vollständigkeit halber ebenfalls Berücksichtigung. c: Für diese Teilpopulation wurden die Patientenzahlen basierend auf den aktuellen und neu identifizierten Daten zu der Schätzung der Patientenzahlen aktualisiert.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
B	Teilpopulation MTC A	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC ohne vorangegangene Therapie mit MKI	Nicht quantifizierbar, aber mindestens gering	52 – 600
	Teilpopulation MTC B	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC nach vorangegangener Therapie mit MKI	Der Zusatznutzen wurde bereits vom G-BA bewertet: Nicht belegt. ( <i>Selpercatinib kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen</i> )	7 – 142 <sup>b, c</sup>

MKI: Multikinase-Inhibitor, MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); RET: Rearranged During Transfection

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Für diese Teilpopulation MTC B liegt bereits ein G-BA Beschluss vom 02. September 2021 vor (Vorgangsnummer 2021-03-15-D-657). Wie der G-BA im Beratungsgespräch vom 13. Juli 2022 (Beratungsanforderung 2022-B 107) erörtert, ist bei einer erneuten Nutzenbewertung anlässlich einer Indikationserweiterung im Rahmen einer Typ 2-Variation nur die Indikationserweiterung Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens. Da die Teilpopulation MTC B jedoch formal zum Anwendungsgebiet gehört, finden sie im vorliegenden Dossier der Vollständigkeit halber ebenfalls Berücksichtigung.

c: Für diese Teilpopulation wurden die Patientenzahlen basierend auf den aktuellen und neu identifizierten Daten zu der Schätzung der Patientenzahlen aktualisiert.

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	<b>Teilpopulation MTC A</b>	
	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC ohne vorangegangene Therapie mit MKI	Unter 50 kg: 38.717,38 €  Ab 50 kg: 51.387,05 €
	<b>Teilpopulation MTC B<sup>b</sup></b>	
	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC nach vorangegangener Therapie mit MKI	Unter 50 kg: 38.717,38 €  Ab 50 kg: 51.387,05 €

MKI: Multikinase-Inhibitor, MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); RET: Rearranged During Transfection

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Für diese Teilpopulation MTC B liegt bereits ein G-BA Beschluss vom 02. September 2021 vor (Vorgangsnummer 2021-03-15-D-657). Wie der G-BA im Beratungsgespräch vom 13. Juli 2022 (Beratungsanforderung 2022-B 107) erörtert, ist bei einer erneuten Nutzenbewertung anlässlich einer Indikationserweiterung im Rahmen einer Typ 2-Variation nur die Indikationserweiterung Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens. Da die Teilpopulation MTC B jedoch formal zum Anwendungsgebiet gehört, finden sie im vorliegenden Dossier der Vollständigkeit halber ebenfalls Berücksichtigung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro		
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung					
B	Teilpopulation MTC A	Cabozantinib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC ohne vorangegangene Therapie mit MKI	67.687,94 €		
		Vandetanib		<u>Erwachsene:</u> 54.613,15 €  <u>Jugendliche (KOF 1,2 m<sup>2</sup> bis &lt; 1,6 m<sup>2</sup>):</u>  <i>Erstes Behandlungsjahr:</i> 53.171,65 €  <i>Folgejahr:</i> 55.292,42 €  <u>Jugendliche (KOF ab 1,6 m<sup>2</sup>):</u>  <i>Erstes Behandlungsjahr:</i> 54.717,37, €  <i>Folgejahr:</i> 54.613,15 €		
	Teilpopulation MTC B <sup>b</sup>	BSC		Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC nach vorangegangener Therapie mit MKI	Patientenindividuell unterschiedlich <sup>1</sup>	
		Cabozantinib			<i>Siehe Teilpopulation MTC A</i>	
		Vandetanib			<i>Siehe Teilpopulation MTC A</i>	
	GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MKI: Multikinase-Inhibitor; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma); RET: Rearranged During Transfection <sup>1</sup> Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie können patientenindividuell supportive Therapien in Höhe von 15.000 € bis hin zu Kinase-Inhibitoren indiziert sein. Die Jahrestherapiekosten der Kinase-Inhibitoren liegen bei bis zu 45.424,49 €.					
	a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Für diese Teilpopulation MTC B liegt bereits ein G-BA Beschluss vom 02. September 2021 vor (Vorgangsnummer 2021-03-15-D-657). Wie der G-BA im Beratungsgespräch vom 13. Juli 2022 (Beratungsanforderung 2022-B 107) erörtert, ist bei einer erneuten Nutzenbewertung anlässlich einer Indikationserweiterung im Rahmen einer Typ 2-Variation nur die Indikationserweiterung Gegenstand des					

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenbewertungsverfahrens. Da die Teilpopulation MTC B jedoch formal zum Anwendungsgebiet gehört, finden sie im vorliegenden Dossier der Vollständigkeit halber ebenfalls Berücksichtigung.



## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Das Vorhandensein einer RET-Gen Fusion (NSCLC und nicht-medulläres Schilddrüsenkarzinom) oder Mutation (MTC) sollte vor Beginn der Behandlung mit Retsevmo 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 Kilogramm (kg): 120 Milligramm (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 Alaninaminotransferase (ALT) und der Aspartataminotransferase (AST) sollten vor Beginn der Therapie mit Selpercatinib überprüft werden.

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bevor eine Therapie mit Selpercatinib begonnen wird, sollten Patienten ein QT-Intervall Corrected According to Fridericia's Formula (QTcF)-Intervall von  $\leq 470$  Millisekunden (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 Cytochrom P450 (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 Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1-Transporter (MATE1). *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.