

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib (Retsevmo[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.09.2022

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	7
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	7
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	Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (Anaplastic Thyroid Cancer)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (Differentiated Thyroid Cancer)
EC ₅₀	Mittlere effektive Konzentration (half maximal effective concentration)
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (Follicular Thyroid Cancer)
MAP-Kinase	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
mg	Milligramm
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer)
nM	Nanomolar (nmol/l)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
PI3-Kinase	Phosphoinositid-3-Kinase
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom (Papillary Thyroid Cancer)
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 2.2); 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 2.2 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

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

Es handelt sich beim RET-Gen (RET, rearranged during transfection) um ein Proto-Onkogen, das auf dem Chromosom 10 lokalisiert ist und welches für die RET-Kinase in der Zellmembran kodiert, die oft in Epithelzellen exprimiert wird [1].

In der Embryonalentwicklung wird das RET-Gen 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-Rezeptor-Tyrosinkinase (im Folgenden: 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]. Das RET-Gen kann im Wesentlichen über zwei Mechanismen aktiviert werden und darüber das Krebszellwachstum begünstigen [2; 3]:

1. über chromosomale Translokationen, die Fusionsgene erzeugen, die die RET-Kinase-Domäne einschließen (im Folgenden bezeichnet als **RET-Fusionen**). Dadurch werden onkogene Hybridproteine produziert, welche die RET-Kinase-Domäne mit der dimerisierbaren Domäne eines Partnerproteins fusionieren. Dies führt zu einer konstitutiven Dimerisierung und anschließenden Autophosphorylierung der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase, wodurch diese ligandenunabhängig, konstitutiv aktiviert wird [4]. Die konstitutive Aktivierung der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase führt zu einer Aktivierung der nachgeschalteten Signaltransduktionswege, u.a. Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAP-Kinase) und der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3-Kinase), welche ihrerseits unkontrolliertes Wachstum und zelluläre Entdifferenzierung zur Folge hat [3].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- über Punktmutationen im RET-Gen (im Folgenden bezeichnet als **RET-Mutationen**) und Indels (Insertionen und Deletionen) [3], 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 von Tumorzellen begünstigt werden [5].

Die RET-Fusionen des RET-Gens treten als onkogene Treiber u.a. beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) sowie bei differenzierten (DTC) und anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen (ATC) auf [5-7].

Die RET-Mutationen spielen bei der Entstehung der medullären Schilddrüsenkarzinome (MTC) eine zentrale Rolle [8].

Selpercatinib

Selpercatinib ist ein niedermolekularer, oral zu verabreichender, hochselektiver Inhibitor der RET-Kinase [9] 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 Tyrosinkinase kommt [10]. 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 nM oder weniger. Im Mausmodell inhibierte Selpercatinib das Tumorwachstum 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 [9]; auch konnte eine intrakranielle Antitumor-Aktivität von Selpercatinib gezeigt werden [9; 10].

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 und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC)	nein	02. September 2022	B ^b
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 NSCLC verwendet [11].			

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: September 2022) [9].

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen	11. Februar 2021
Retsevmo [®] 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	

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: September 2022) [9].

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 2.2 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: September 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. Hart, C. D. & De Boer, R. H. 2013. Profile of cabozantinib and its potential in the treatment of advanced medullary thyroid cancer. *Onco Targets Ther*, 6, 1-7.
2. Mulligan, L. M. 2014. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer*, 14, 173-86.
3. Drilon, A., Hu, Z. I., Lai, G. G. Y. & Tan, D. S. W. 2018. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol*, 15, 151-67.
4. Arighi, E., Borrello, M. G. & Sariola, H. 2005. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*, 16, 441-67.
5. 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.
6. Cancer Genome Atlas Research Network. 2014. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*, 159, 676-90.
7. Landa, I., Ibrahimipasic, 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.
8. Karges, W. & Brabant, G. 2010. Schilddrüsenkarzinom–Klinik und Diagnostik. *Der Onkologe*, 16, 657-65.
9. Eli Lilly Nederland, B. V. 2022. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: September 2022.
10. 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.
11. Lilly Deutschland GmbH 2022. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selpercatinib (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, RET-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Fusion+, Erstlinie) [Online]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/846/>.