

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib (Retsevmo[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 B

Fortgeschrittenes RET-mutiertes MTC

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 30.09.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	59
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	66
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	73
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	76
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	77
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	78
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	80
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	80
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	87
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	87
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	88
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	90
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	91
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	91
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	92
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	94

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC).....	11
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Schilddrüsenkarzinoms, 8. Auflage	18
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung der medullären Schilddrüsenkarzinome.....	19
Tabelle 3-4: Geschlechtsspezifische Inzidenz und Mortalität bösartiger Neubildungen der Schilddrüse (ICD Code C73) in den Jahren von 2012 bis 2018	28
Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Schilddrüse in den Jahren 2012 bis 2018	29
Tabelle 3-6: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms (C 73) in den Jahren 2022 bis 2027	30
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-8: Umrechnung auf die Prävalenz im Verlauf der Zeit.....	36
Tabelle 3-9: Herleitung der Zielpopulation von Selpercatinib in Deutschland	41
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	43
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	70
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	72
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	73
Tabelle 3-19: Empfehlungen zur gewichtsabhängigen Dosisanpassung bei unerwünschten Ereignissen	81
Tabelle 3-20: Empfohlene Dosisanpassungen bei unerwünschten Ereignissen.....	82
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der Fachinformation.....	88

Tabelle 3-20: Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ 90

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 92

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Verteilung der Schilddrüsenkarzinome nach Histologie und Geschlecht.	15
Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C73, Deutschland 1999 – 2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022 (je 100.000, alter Europastandard)	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anaplastische Schilddrüsenkarzinome (Anaplastic Thyroid Carcinomas)
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BRAF	B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
BSC	Best Supportive Care
bzw.	Beziehungsweise
CEA	Carcinoembryonales Antigen
cm	Centimeter
C _{max}	Maximale Serumkonzentration
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CYP	Cytochrom P450
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTC	Differenzierte Schilddrüsenkarzinome (Differentiated Thyroid Carcinomas)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
FMTC	Familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinome
FTC	Follikuläre Schilddrüsenkarzinome (Follicular Thyroid Carcinomas)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
H ₂ -Rezeptor	Histamin-H ₂ -Rezeptor
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, German Modification
IU	International Unit
JAK	Januskinase
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
M	Fernmetastasen
m	Meter
m ²	Quadratmeter
M918T	Methionin 918 Threonin
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MATE1	Multidrug and toxin extrusion protein 1
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
MET	Mesenchymal Epithelial Transition
mg	Milligramm
MKI	Multikinase-Inhibitor
ms	Millisekunde
MTC	Medulläre Schilddrüsenkarzinome (Medullary Thyroid Carcinomas)
N	Befallene regionale Lymphknoten
NCCN [®]	National Comprehensive Cancer Network [®]
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
P	Schätzung für die Prävalenz
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PDTC	Gering differenzierte Schilddrüsenkarzinome (Poorly Differentiated Thyroid Carcinomas)

P-gp	P-Glykoprotein
PI3K	Phosphatidylinositol-3-kinase
PKA/PKC	Proteinkinase A/C
PSUR	Periodic Safety Update Report
PTC	Papilläre Schilddrüsenkarzinome (Papillary Thyroid Carcinomas)
PZN	Pharmazentralnummer
QTcF	QT Interval Corrected According to Fridericia's Formula
RAS	Rat sarcoma
RET	Rearranged During Transfection
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
T	Tumorausdehnung (des Primärtumors)
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
TRM	Tumorregister München
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Rearranged During Transfection (RET)-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer [MTC]) [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Das sich aus einer Indikationserweiterung ergebende Anwendungsgebiet von Selpercatinib für das fortgeschrittene RET-mutierte MTC kann gemäß Beratungsgespräch vom 13. Juli 2022 in zwei Teilpopulationen unterteilt werden [2]:

- A Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC *ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren (MKI)* (im Folgenden Teilpopulation MTC A)
- B Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC *nach vorangegangener Therapie mit MKI* (im Folgenden Teilpopulation MTC B)

Gemäß der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs ist primär die Teilpopulation MTC A nutzenbewertungsrelevant. Die Teilpopulation MTC B war bereits Gegenstand eines Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V (Verfahrensnummer 2021-03-15-D-656), zu dem der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 2. September 2021 seinen Beschluss veröffentlicht hat [3]. Im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier werden beide Teilpopulationen MTC A und MTC B dargestellt, um die vorliegende Evidenz nach der Indikationserweiterung umfassend abzubilden. Es werden im Modul 3 B die epidemiologischen Patientenzahlen für beide Teilpopulationen hergeleitet und die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung präsentiert. Im Modul 4 B werden die Daten des neuen Datenschnitts aus Juni 2021 von Teilpopulation MTC A und ergänzend von Teilpopulation MTC B dargestellt, wobei die Teilpopulation MTC B im Anhang 4-M zu finden ist.

Grundlage für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) waren Informationen aus Gesprächen mit dem G-BA und der G-BA-Beschluss des vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahrens vom 2. September 2021. Entsprechende Erläuterungen finden sich in Abschnitt 3.1.2.

Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC)

Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Beschreibung der Population
MTC		
MTC A: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC <i>ohne vorangegangene Therapie mit MKI</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Vandetanib oder - Cabozantinib 	<p>Patienten, die mit Selpercatinib als Monotherapie ohne vorangegangene MKI-Therapie behandelt werden.</p> <p>Diese Patientenpopulation war bisher nicht Gegenstand einer Nutzenbewertung. Es handelt sich um die maßgeblich bewertungsrelevante Teilpopulation MTC A für die Nutzenbewertung nach der Indikationserweiterung. Die Studie LIBRETTO-001 ist auch für diese Patientenpopulation die pivotale Studie.</p> <p>Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Dossier erfolgt für diese Teilpopulation.</p>
MTC B: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC <i>nach vorangegangener Therapie mit MKI</i>	<p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vandetanib, - Cabozantinib und - Best Supportive Care <p>unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes.</p>	<p>Die Teilpopulation MTC B war bereits Gegenstand eines Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V (Verfahrensnummer 2021-03-15-D-656), zu dem der G-BA am 2. September 2021 seinen Beschluss veröffentlicht hat [3] und wird im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier ergänzend dargestellt.</p>
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MKI: Multikinase-Inhibitor; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma); RET: Rearranged During Transfection; SGB: Sozialgesetzbuch		

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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 fand am 13. Juli 2022 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Beratungsanforderung 2022-B-107) [2]. Die vom G-BA bestimmte ZVT ist in Tabelle 3-1 aufgeführt. Lilly folgt der Auswahl von zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA.

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 MKI, wurden die ZVT gemäß dem Beschluss des G-BA vom 02. September 2021 herangezogen [3].

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet sind der Fachinformation zu Selpercatinib entnommen [1]. Die Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs zu Selpercatinib (Vorgangsnummer: 2022-B-107 [2] sowie der relevante Beschluss aus der vorherigen Nutzenbewertung liegen dem Dossier bei [3].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B. V. 2022. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®) - Stand: September 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-107 vom 13. Juli 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert, nach Cabozantinib und/oder Vandetanib Vortherapie, ≥ 12 Jahre) vom 2. September 2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition und Häufigkeit von Schilddrüsenkarzinomen

Als Schilddrüsenkarzinome werden bösartige Neubildungen der Schilddrüse bezeichnet [1]. Es ist der häufigste maligne Tumor des endokrinen Systems, im Vergleich zu anderen soliden Tumoren handelte es sich jedoch um eine seltene Tumorerkrankung. Die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr liegt in Deutschland bei 6 200 (Stand 2018) [2]. Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 51 Jahren für Frauen und 56 Jahren bei Männern [2].

Es werden das follikuläre, papilläre, medulläre und anaplastische Karzinom der Schilddrüse sowie weitere, seltene Morphologien, beispielsweise die gering differenzierten Schilddrüsenkarzinome (Poorly Differentiated Thyroid Carcinomas, PDTC) oder das Hürthle-Zell-Karzinom, unterschieden [3]. Die Verteilung der bösartigen Neubildungen der Schilddrüse in Deutschland nach histologischem Typ und Geschlecht mit Daten der Jahre 2017 und 2018 ist in Abbildung 3-1 dargestellt.

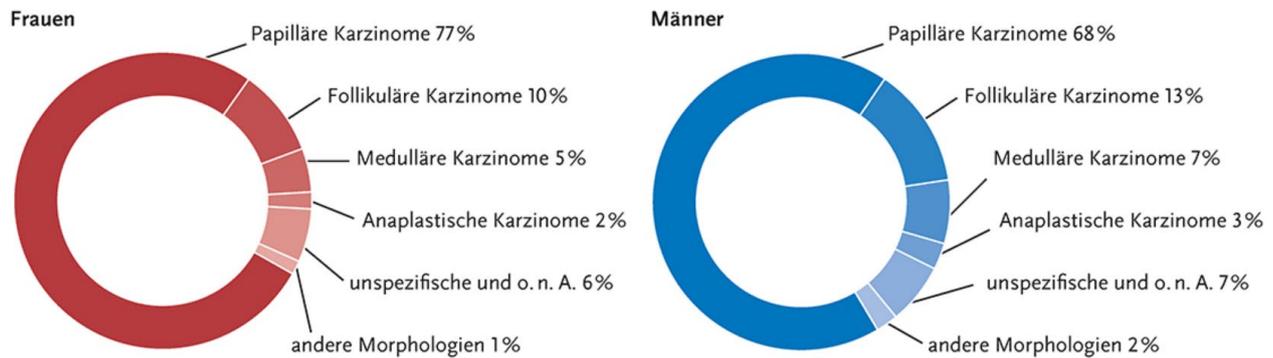


Abbildung 3-1: Verteilung der Schilddrüsenkarzinome nach Histologie und Geschlecht.

© Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut [4]

Die Mehrheit der diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome zählen zu den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (Differentiated Thyroid Carcinomas [DTC]). Die häufigste Form der DTC ist das papilläre Schilddrüsenkarzinom (Papillary Thyroid Carcinoma [PTC]) (68 – 77% aller Schilddrüsenkarzinome) [4]. Es tritt bei Kindern und Jugendlichen, aber auch bei Erwachsenen bis ins hohe Lebensalter auf. Morphologisch werden noch weitere Formen des PTC unterschieden [5]. Etwa 10 – 13% der Schilddrüsenkarzinome sind follikuläre Schilddrüsenkarzinome (Follicular Thyroid Carcinoma [FTC]) [4]. Im Vergleich zu den DTC treten sowohl die PDTC als auch die anaplastischen Schilddrüsenkarzinome (Anaplastic Thyroid Carcinoma [ATC]) sehr selten auf [6]. Die PDTC liegen morphologisch gesehen zwischen den differenzierten und den anaplastischen Karzinomen [3], werden im Folgenden jedoch zu den differenzierten Karzinomen hinzugerechnet. Die medullären Schilddrüsenkarzinome (MTC) machen 5 – 7% der Schilddrüsenkarzinome aus [4], andere Quellen sprechen von etwa 3 – 5% [7-9].

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom

Das MTC 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. C-Zellen sind neuroektodermalen Ursprungs und finden sich nur aufgrund eines entwicklungsgeschichtlichen "Zufalls" in der Schilddrüse. Mit der Regulation der Schilddrüsenhormone stehen sie in keinem Zusammenhang [10].

Innerhalb der Entität MTC wird zwischen der spontanen („sporadischen“) und der hereditären Form unterschieden [11].

Sporadisches MTC

Die sporadische Form macht etwa drei Viertel aller MTC aus [12]. Sporadische MTC treten meist zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr auf und entstehen durch spontane somatische Mutationen in den C-Zellen der Schilddrüse. Häufig finden sich diese Mutationen im RET-Gen. Insbesondere die Methionin 918 Threonin (M918T) Mutation des RET-Gens scheint mit

einer erhöhten Aggressivität des Tumors und damit einer ungünstigeren Prognose assoziiert zu sein [11].

Hereditäres MTC

Beim hereditären MTC liegt die onkogene Mutation in der Keimbahnebene, C-Zelltumore können sich daher an verschiedenen Stellen der Schilddrüse unabhängig voneinander entwickeln. Die Mutationen in der Keimbahn entstehen polyklonal und können im Rahmen einer vererbten Multiplen Endokrinen Neoplasie (MEN) – MEN 2 Typ A (MEN2A) oder MEN 2 Typ B (MEN2B) – oder als familiäres MTC (FMTC) vorkommen. Alle drei Syndrome werden autosomal dominant vererbt [10; 11; 13; 14]. In praktisch allen hereditären Fällen findet sich eine Mutation im RET-Protoonkogen [15].

Die hereditären MTC mit RET-Alterationen manifestieren sich bereits in der Kindheit oder im jungen Erwachsenenalter [16]. Etwa 90 – 95% aller MTC bei Kindern stehen im Zusammenhang mit MEN2A und 5 – 10% mit MEN2B [11]. Medulläre Schilddrüsenkarzinome, die im Rahmen von MEN2B auftreten, werden meist in den ersten zehn Lebensjahren diagnostiziert. Ihnen liegt in 95% der Fälle die Mutation M918T im RET-Gen zugrunde. Diese Mutation ist wie auch bei den sporadischen MTC durch einen aggressiven Krankheitsverlauf gekennzeichnet.

Risikofaktoren

Für ein medulläres Schilddrüsenkarzinom ist die genetische Disposition der wichtigste Risikofaktor [11]. Ionisierende Strahlung aus der Umwelt kann das Risiko für Schilddrüsenkarzinome erhöhen, insbesondere wenn diese in der Kindheit auftrat. Andere Risikofaktoren sind nicht sicher belegt [2].

Symptome und Lebensqualität

Grundsätzlich kann jedes Schilddrüsenkarzinom durch die lokale Raumforderung im Hals Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Heiserkeit und Atemnot verursachen [17].

Erhöhte Serum-Calcitonin-Spiegel sind ein typischer und gelegentlich diagnoseweisender Befund beim MTC. Sie korrelieren mit der Ausdehnung des Tumors und dienen zur Verlaufskontrolle nach Thyreoidektomie [18]. Klinische Symptome der Hypercalcitoninämie sind Durchfälle und Flush-Syndrom. Bei sehr hohen Calcitonin-Spiegeln können die Durchfälle gravierende Ausmaße annehmen und schwer therapierbar sein [19; 20].

Neben Calcitonin sezernieren die C-Zellen u. a. das carcinoembryonale Antigen (CEA) [21]. Auch das CEA kann als Marker für den Krankheitsverlauf herangezogen werden, da erhöhte Plasmakonzentrationen auf eine fortschreitende Erkrankung und die Entstehung von Metastasen hindeuten [22-26].

Ein fortschreitendes MTC breitet sich in der Mehrzahl aller Fälle auf regionale Lymphknoten aus und metastasiert bevorzugt in Leber, Lunge und Knochen. Metastasen in den lateralen bzw. zentralen Lymphknoten finden sich bei einem Primärtumor der Größe T1 gemäß TNM-Klassifikation bei 14% und 11% der Patienten. 86% und 93% der Patienten, bei denen

der Primärtumor die Organgrenzen überschritten hat (T4), sind von Metastasen betroffen [27]. Sobald die Knoten in der Schilddrüse eine tastbare Größe erreicht haben, finden sich bei 70% der Patienten bereits zervikale Metastasen und bei 10% Fernmetastasen [28]. Bei diesen Patienten tritt in der Folge eine Vielzahl an Symptomen auf. Durch Knochenmetastasen können Schmerzen und Instabilitäten der Knochensubstanz bis hin zu Kompressionsfrakturen verursacht werden. Durch Metastasen können zudem auch Schmerzen und Störungen der Leber verursacht werden [11; 17].

Im Vergleich zur Gesamtbevölkerung ergaben sich in Untersuchungen zur Lebensqualität signifikant schlechtere Werte vor allem in den Punkten Ängstlichkeit, Depressionen, Fatigue und Schlafstörungen für Menschen mit Schilddrüsenkarzinomen [29-31].

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Frauen sind häufiger von Schilddrüsenkrebs betroffen als Männer, allerdings sind die Gründe dafür unklar [2].

Hereditäre Karzinome treten in deutlich jüngem Alter auf als sporadische, schon Kinder können betroffen sein [32].

Diagnosestellung und klinische Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Schilddrüsenkarzinoms folgt der TNM-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) / Union International Contre le Cancer (UICC) für Tumorgröße (T), Lymphknotenbeteiligung (N) und Fernmetastasen (M) [33].

Die Klassifikation für Tumorgröße, Lymphknotenbeteiligung und Fernmetastasen ist für alle Subentitäten übergreifend, während sich die Stadieneinteilung beim MTC von der für die übrigen Formen der Schilddrüsenkarzinome unterscheidet.

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

Primärtumor	
T0	Kein Hinweis auf einen Primärtumor
T1	≤ 2 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T1a	≤ 1 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T1b	> 1 – 2 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T2	> 2 cm bis ≤ 4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T3	Ausdehnung > 4 cm T3a: Begrenzt auf Schilddrüse T3b: Extrathyreoidale Ausbreitung, begrenzt auf die infrahyale Muskulatur
T4	Infiltration jenseits der Schilddrüse
T4a	kapselüberschreitend
T4b	ausgedehnt organübergreifend
Regionäre Lymphknoten	
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Prä- oder paratracheale, präalaryngeale oder (vordere) mediastinale Lymphknoten
N1b	Zervikale oder retropharyngeale Lymphknoten
Fernmetastasen	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Hämatogene Metastasen oder Befall nicht-regionärer Lymphknoten
Die TNM-Klassifikation, 8. Auflage wurde der ESMO-Leitlinie entnommen [33] cm: Centimeter; TNM: Tumor-Nodus-Metastasen	

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

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung der medullären Schilddrüsenkarzinome

Stadium	TNM
I	T1a, T1b, N0, M0
II	T2, N0, M0 T3, N0, M0
III	T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0
IV	
IVa	T1-T3, N1b, M0 T4a, jedes N, M0
IVb	T4b, jedes N, M0
IVc	jedes T, jedes N, M1
Die Stadieneinteilung der medullären Schilddrüsenkarzinome wurde der ESMO-Leitlinie entnommen [33]	
TNM: Tumor-Nodus-Metastasen	

In Bezug auf die Stadieneinteilung umfasst das Anwendungsgebiet für Selpercatinib Patienten in den Stadien III und IV.

Prognose

Die Prognose für Schilddrüsenkarzinome ist generell im Vergleich zu anderen Krebsarten günstig: Die relativen 10-Jahres-Überlebensraten liegen in Deutschland bei 94% für Frauen und 88% für Männer [2]. Diese hohen Überlebensraten sind allerdings durch die gute Prognose der differenzierten Schilddrüsenkarzinome, die zugleich die größte Patientengruppe darstellen, getrieben.

Die Prognose beim MTC ist vom Zeitpunkt der Diagnose abhängig. Erfolgt die Diagnose in einem frühen Krankheitsstadium, d.h. ehe der Tumor metastasiert ist (Stadium I und II), ist die Prognose des MTC gut. In etwa 35 – 50% der Fälle hat der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose ein fortgeschrittenes Stadium (ab Stadium III) erreicht, die Prognose für den Patienten ist damit deutlich schlechter [34]. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt für Stadium III bei 71% und für Stadium IV bei 21% [11]. 10 – 15% der Patienten haben bei Diagnosestellung bereits Fernmetastasen, die bei etwa 90% der betroffenen Patienten zum Tod führen [35]. Die 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate bei Auftreten von Fernmetastasen liegt gemäß der Publikation von Wells *et al.* aus dem Jahr 2015 bei 25% bzw. 10% [11]. Neuere Daten zeigen jedoch eine 5-Jahres-Überlebensrate von 40% [36].

Im Einzelfall kann ein Befund jahrelang unverändert bleiben, es gibt aber auch sehr kurze, aggressive Verläufe, z. B. bei Vorliegen von Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose [37; 38].

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 [39; 40].

Molekularpathologische bzw. genetische Veränderungen beim MTC

RET- und Rat Sarcoma (RAS)-Mutationen sind bekannte Treiber der Erkrankung [41]. 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 [17]. Von der European Society for Medical Oncology (ESMO) sind detaillierte Empfehlungen für den routinemäßigen klinischen Nachweis von Alterationen des RET-Gens publiziert worden [42].

Mit Blick auf die hereditären MTC sollte grundsätzlich bei allen Patienten mit einem MTC eine Untersuchung auf RET-Mutationen auf Keimbahnebene durchgeführt werden. Auch sollte allen betroffenen Patienten eine genetische Beratung angeboten werden [33; 43]. Ebenfalls sollte umgehend, wenn eine systemische Therapie bei fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC geplant ist, ein Gentest auf RET-Mutationen durchgeführt werden, um die beste patientenindividuelle Therapie zu finden [44].

RET als Treibermutation beim MTC

Medizinischer Hintergrund

Das RET-Proto-Onkogen wurde erstmals 1985 im Rahmen von Versuchen identifiziert, bei denen Desoxyribonukleinsäure (DNA) aus einem humanen T-Zell-Lymphom auf Fibroblasten von NIH/3T3-Mäusen übertragen wurde, welche daraufhin eine maligne Transformation erfuhren [45]. RET konnte dem Chromosom 10q11.2 zugeordnet werden, es kodiert für ein Transmembranprotein mit einer intrazellulären Tyrosinkinase.

Aktivierende genetische Veränderungen (im Folgenden bezeichnet als Alterationen) der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase treten als onkogene Treibermutationen bei verschiedenartigen Malignomen auf. Sie wurden unter anderem in nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen und papillären Schilddrüsenkarzinomen nachgewiesen und als Keimbahnmutationen oder somatische Mutationen im medullären Schilddrüsenkarzinom gefunden [46].

RET kann im Wesentlichen über zwei Mechanismen aktiviert werden und darüber das Krebszellwachstum treiben [47; 48]:

- 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 [49]. Die konstitutive Aktivierung der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase führt zu einer Aktivierung der nachgeschalteten Signaltransduktionswege, u. a. Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK) und der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K), welche ihrerseits unkontrolliertes Wachstum und zelluläre Entdifferenzierung zur Folge hat [48].

- über **Punktmutationen** im RET-Gen (im Folgenden bezeichnet als **RET-Mutationen**) und Indels (Insertionen und Deletionen) [48], 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 [46].

Die konstitutive Aktivierung der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase führt zu einer Aktivierung der nachgeschalteten Signaltransduktionswege, u. a. MAPK, PI3K, Januskinase-Signal Transducers and Activators of Transcription (JAK-STAT), Proteinkinase A (PKA), und Proteinkinase C (PKC), welche ihrerseits unkontrolliertes Wachstum und zellulärer Entdifferenzierung zur Folge hat [48].

RET-Mutationen spielen bei der Entstehung der medullären Schilddrüsenkarzinome eine zentrale Rolle [17].

Häufigkeit

Der Anteil von >90% der Patienten mit einem hereditären MTC weisen Keimbahnmutationen im RET-Gen auf [50]. Beim sporadischen MTC werden RET-Mutationsraten zwischen 41% und 67% berichtet [40; 51-53]. Besonders häufig ist die Mutation M918T, die mit einem aggressiven Erkrankungsverlauf verbunden ist [40; 54].

Wie bei anderen onkogenen Mutationen ist davon auszugehen, dass RET-Alterationen weitere Treibermutationen ausschließen [55].

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).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die therapeutischen Möglichkeiten für einen Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom

Die primäre Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms ist die Thyreoidektomie (operative Entfernung der gesamten Schilddrüse). Im Fall des hereditären medullären Karzinoms kann eine prophylaktische Thyreoidektomie bereits im Kindesalter indiziert sein. Nach der Operation wird der Mangel an Schilddrüsenhormonen durch Einnahme von L-Thyroxin substituiert [1]. Eine Radioiodtherapie zur Zerstörung verbliebenen Gewebes ist für das MTC keine Option, da die parafollikulären C-Zellen nicht am Jodstoffwechsel teilnehmen [56]. Bei der Hälfte der Patienten, die in kurativer Intention operiert wurden, treten Rezidive oder Fernmetastasen auf, dann ist eine Heilung nicht mehr möglich [37].

Für Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien beschränken sich die Behandlungsoptionen bisher im Wesentlichen auf eine systemische Therapie mit den Multikinase-Inhibitoren Cabozantinib oder Vandetanib [33]. 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, ohne dass dadurch das Tumorwachstum vermindert wird. Des Weiteren sind andere, in der Europäischen Union (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 [57]. Die Chemotherapie spielt aufgrund der geringen Wirksamkeit eine untergeordnete Rolle [11; 33].

Sofern keine palliative systemische Behandlung (mehr) möglich ist, beschränkt sich die weitere Therapie auf „Best Supportive Care“. Zu deren Zielen gehören die Erhaltung der Mobilität, Symptomlinderung und eine Optimierung der Ernährung. Wo erforderlich, werden Diarrhoe, Schmerzen und Fatigue behandelt. Knochenmetastasen können ebenfalls medikamentös behandelt werden [58].

Es besteht also weiterhin eine große medizinischer Notwendigkeit, die Therapieoptionen für Patienten mit MTC zu erweitern und das Fortschreiten der Erkrankung durch neue und gezielte Behandlungsansätze so lange wie möglich zu verzögern.

Bedeutung der Präzisionsonkologie

Basierend auf einem besseren Verständnis der Krebsentstehung und der Entwicklung des Tumors bis hin zur metastasierten Erkrankung, werden seit einigen Jahren große Fortschritte in der Therapie metastasierter Krebserkrankungen erzielt. Während sowohl bei klassischen Chemotherapien als auch neueren Therapien, wie die Angiogenese-Inhibitoren und den Immuntherapien, die der Krebserkrankung zugrundeliegende genetische Alteration unberücksichtigt blieb, konnten hochpräzise Substanzen entwickelt werden, die exakt auf die jeweils vorhandene Gen-Alteration zugeschnitten sind und zielgerichtet den daraus resultierenden Defekt des betroffenen Rezeptors auf der Oberfläche der Tumorzelle nutzen. Das Resultat dieser Entwicklung sind hochpräzise Wirkstoffe, die über eine bedeutsame Effektivität bei gleichzeitig günstiger Verträglichkeit verfügen. Der Nachteil dieses Ansatzes besteht in der Notwendigkeit die jeweilig zugrundeliegende Gen-Alteration (Biomarker) im Tumorgewebe des Patienten zu bestimmen [59-61].

Beim medullären Schilddrüsenkarzinom ist diese Entwicklung 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 [62; 63].

Das Wissen um wichtige Treibermutationen wird ständig erweitert, und Zielstrukturen werden auf Möglichkeiten für eine selektive Therapie überprüft. So haben die Erkenntnisse über die RET-Mutation beim Schilddrüsenkarzinom zu neuen, hochspezifischen Therapeutika mit günstigem Nebenwirkungsprofil geführt.

Optionen der Präzisionsonkologie bei genetischen Veränderungen des RET-Gens

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 EU. RET-Mutationen sind bekannte onkogene Treiber des MTC [41]. Nahezu alle Patienten mit einem hereditären MTC weisen Keimbahnmutationen im RET-Gen auf [50]. Beim sporadischen MTC werden RET-Mutationsraten zwischen 41,0% und 66,7% berichtet [40; 51-53].

Die deutsche S3-Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom wird aktuell überarbeitet. Internationale Leitlinien, wie z. B. die Aktualisierung der ESMO-Leitlinie „ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer“ [44] sowie die Therapieleitlinie des National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) [57], haben Selpercatinib als zielgerichtetes Medikament für Patienten mit Veränderungen im RET-Gen nach vorangegangener Therapie bereits aufgenommen.

Die Leitlinie der ESMO benennt zur systemischen Therapie außerdem die MKI Cabozantinib oder Vandetanib [33]. Sie hemmen eine große Anzahl von Tyrosinkinase (z. B. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor [VEGFR] 2, Platelet-Derived Growth Factor Receptor

[PDGFR], Epidermal Growth Factor Receptor [EGFR], Mesenchymal Epithelial Transition [MET] oder B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma [BRAF]), aber nicht selektiv die RET-Kinase, und zeigen nur eine moderate Wirksamkeit bei Patienten mit einer RET-Mutation. In klinischen Studien konnten durch die MKI-Therapie beim RET-mutierten MTC moderate Ansprechraten von 28% bzw. 45% erreicht werden [64], die progressionsfreie Überlebenszeit wurde im Vergleich zu Placebo um 7,2 und 11,2 Monate verlängert [43; 63]. Dem moderaten klinischen Nutzen der MKI stehen zudem Auswirkungen ihrer erheblichen Toxizität gegenüber. Häufige therapieassoziierte Nebenwirkungen sind beispielsweise Diarrhöe, Kopfschmerzen, Fatigue, Gewichtsabnahme, Infektionen, Bluthochdruck, Hornhautveränderungen [48; 65; 66]. Laut einer Studie führt dies dazu, dass bei 35 bis 79% der Patienten die Dosis reduziert und bei 12 bis 16% die MKI-Therapie abgebrochen werden muss [64]. Unter der Monotherapie mit Selpercatinib liegt der Anteil an Patienten, die eine Dosisreduktion benötigen, in der Studie LIBRETTO-001 bei 36,4% bei einer medianen Behandlungszeit von 24,4 Monaten [67]. Es ist darüber hinaus anzumerken, dass in einer Reihe von Fallstudien sogar eine Abnahme therapiebegleitender Symptome über die Zeit bei gleichzeitigem Ansprechen auf die Behandlung mit Selpercatinib beobachtet werden konnte [68; 69].

Aufgrund der unter MKI auftretenden starken Nebenwirkungen können viele MTC-Patienten die Therapie nicht weiterführen. Die Abbruchrate durch Toxizitäten unter Vandetanib liegt in 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 [33]. 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% [67].

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 [70]. 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 [71]. Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit MTC erfolgt wie bei erwachsenen MTC-Patienten. Die primäre Therapie des MTC ist auch bei Kindern und Jugendlichen die Thyreoidektomie und bei fortgeschrittener Erkrankung Bestrahlung oder eine systemische Therapie [71]. Als systemische Therapien sind für Kinder und Jugendliche Selpercatinib ab

12 Jahren [72] und Vandetanib ab 5 Jahren zugelassen [65]. 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 [71]. Daher ist davon auszugehen, dass auch bei Kindern und Jugendlichen die Toxizität unter der Therapie mit Vandetanib ebenso wie bei erwachsenen MTC-Patienten ein limitierender Faktor ist und es einen dringenden Bedarf an neuen zielgerichteten Therapieoptionen für Kinder und Jugendliche gibt, die für die Langzeittherapie geeignet und gut verträglich sind.

Zusammenfassend ist demnach der Einsatz von Cabozantinib und Vandetanib bei Patienten mit MTC und RET-Mutation aufgrund der auftretenden starken Nebenwirkungen eingeschränkt [73]. Dies unterstreicht die Bedeutung von hochselektiven Therapieansätzen, wie z. B. Selpercatinib, die für die MTC-Patienten gut verträglich und für die Langzeittherapie geeignet sind.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Selpercatinib

Bei Selpercatinib handelt es sich um einen hoch-selektiven RET-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor [74]. Die Monotherapie mit Selpercatinib ermöglicht so bei schnellem Ansprechen gleichzeitig die bekannten Toxizitäten der o. g. Therapieoptionen zu vermeiden [68]. 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 als Monotherapie 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 Dossiers bewertungsrelevante Indikationserweiterung von Selpercatinib für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC erfolgte mit Zulassung am 2. September 2022 [72].

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 fortgeschrittenem 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC [72].

Gemäß der finalen Niederschrift des Beratungsgespräches ist primär die Teilpopulation MTC A, d. h. Patienten, die mit Selpercatinib als Monotherapie ohne vorangegangene MKI-Therapie behandelt werden, im Rahmen der Indikationserweiterung nutzenbewertungsrelevant [75]. Die Teilpopulation MTC B (nach vorangegangener Therapie mit MKI) war bereits Gegenstand eines Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V (Verfahrensnummer 2021-03-15-D-656), zu dem der G-BA am 2. September 2021 seinen Beschluss veröffentlicht hat [76]. Ein neuer Datenschnitt (Juni 2021) für die Teilpopulation MTC B wird im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier ergänzend im Anhang 4-M dargestellt.

Das Schilddrüsenkarzinom wird gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) unter der Kategorie C73, bösartige Neubildung der Schilddrüse, kodiert [77].

Internationale Daten für das Schilddrüsenkarzinom

Das Schilddrüsenkarzinom gehört mit weltweit 586.202 Neuerkrankungen im Jahr 2020 zu den selteneren Tumoren. Die globale Erkrankungsrate bei Frauen ist mit 448.915 Fällen für 2020 etwa dreimal so hoch wie bei Männern (137.287 Neuerkrankungen) [78].

Mit 43.646 Todesfällen weltweit im gleichen Jahr (2020) ist die Prognose günstig, die Sterblichkeit zeigt mit 27.740 Todesfällen bei Frauen gegenüber 15.906 Todesfällen bei Männern einen weniger stark ausgeprägten Geschlechterunterschied als die Neuerkrankungsrate. Die 5-Jahres-Prävalenz lag bei 1.984.927 Fällen weltweit [78].

In einer 2016 erschienenen Übersichtsarbeit wurde ein weltweiter Anstieg der Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen beobachtet, jedoch wurde aus der zunehmenden Anzahl diagnostizierter kleiner Karzinome und insgesamt verbesserten oder gleichbleibenden Überlebensdaten gefolgert, dass die erhöhte Inzidenz vor allem das Ergebnis einer verbesserten bildgebenden Diagnostik sei [79]. Diese Tendenz bestätigten 2020 Li *et al.*, die anhand von Daten aus 24 Ländern auf fünf Kontinenten ebenfalls eine abnehmende Schilddrüsenkarzinombedingte Sterberate fanden und diese hauptsächlich auf die verbesserte Diagnostik zurückführten [80].

Epidemiologische Maßzahlen für das Schilddrüsenkarzinom in Deutschland

Nach Tumorhistologie oder Treibermutationen differenzierte Zahlen der Neuerkrankungen und Sterbefälle liegen für das Schilddrüsenkarzinom in Deutschland nicht vor. Die Darstellungen zu Prävalenz, Inzidenz und Mortalität beziehen sich in diesem einleitenden Abschnitt 3.2.3 auf das Schilddrüsenkarzinom insgesamt.

Die Maßzahlen für Inzidenz, Prävalenz und Mortalität des Schilddrüsenkarzinoms für Deutschland wurden aus Datenbankabfragen beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert-Koch-Institut (RKI) sowie der gemeinsam mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) zweijährlich publizierten Berichtsreihe "*Krebs in Deutschland*" entnommen [2]. Die vom RKI herausgegebenen Daten zur Krebsmortalität stammen aus der amtlichen Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes. In der 2021 erschienenen aktuellen Auflage des Berichts (13. Ausgabe), der auf Daten aus den Jahren 2017/2018 basiert, wird für den Zeitraum 1999 - 2018 eine zunächst steigende Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen (insbesondere bei Frauen) bei sinkenden Sterberaten beobachtet [2], was mit den oben vorgestellten internationalen epidemiologischen Entwicklungen übereinstimmt. Inzwischen wurde bei den altersstandardisierten Erkrankungsraten in Deutschland jedoch ein Plateau erreicht. Die größte Zunahme in der Inzidenz zeigte das prognostisch günstige papilläre Schilddrüsenkarzinom. Aufgrund der geringeren Sterberate bei steigender Inzidenz wird die Zunahme der Inzidenz, übereinstimmend mit der Arbeit zur weltweiten Statistik des Schilddrüsenkarzinoms, vor allem der verbesserten bildgebenden Diagnostik zugeschrieben [2].

Im Jahr 2018 erkrankten in Deutschland 4.272 Frauen und 1.933 Männer an einer bösartigen Neubildung der Schilddrüse, die Anzahl der Sterbefälle lag bei 390 bzw. 300 [2; 81; 82]. Die epidemiologischen Maßzahlen für das Schilddrüsenkarzinom für die Jahre 2012 bis 2018 sind

in Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5 dargestellt. Es ist anzumerken, dass zum Zeitpunkt der Datenbankabfrage beim ZfKD ebenfalls bereits Fallzahlen zur Mortalität in Deutschland für das Bezugsjahr 2019 vorlagen (Sterbefälle Frauen: 426; Männer: 311, [82]).

Tabelle 3-4: Geschlechtsspezifische Inzidenz und Mortalität bösartiger Neubildungen der Schilddrüse (ICD Code C73) in den Jahren von 2012 bis 2018

Diagnose	Geschlecht	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland ^a								
Schilddrüse (C73)	weiblich	4.601	4.360	4.557	4.761	4.893	4.965	4.272
	männlich	1.970	2.118	1.961	1.989	2.123	2.096	1.933
	gesamt ^c	6.571	6.478	6.518	6.750	7.016	7.061	6.205
Mortalität, Fallzahlen in Deutschland ^b								
Schilddrüse (C73)	weiblich	419	479	390	416	390	411	390
	männlich	330	297	342	300	286	292	300
	gesamt ^c	749	776	732	716	676	703	690
Quellen:								
a. [81]; zuletzt abgerufen am: 12.09.2022.								
b. [82]; zuletzt abgerufen am: 12.09.2022. Zum Zeitpunkt der Datenbankabfrage lagen außerdem Fallzahlen zur Mortalität in Deutschland für das Bezugsjahr 2019 vor (Sterbefälle Frauen: 426; Männer: 311).								
c. Eigene Berechnung.								

Abbildung 3-2 zeigt die altersstandardisierten Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht (nach Europabevölkerung bzw. Europastandard) jeweils pro 100.000 Personen. An dieser lässt sich der bereits erwähnte geschlechtsübergreifende Trend beobachten, dass von 1999 bis 2018 die Sterberaten bei steigenden Neuerkrankungsraten abgenommen haben.

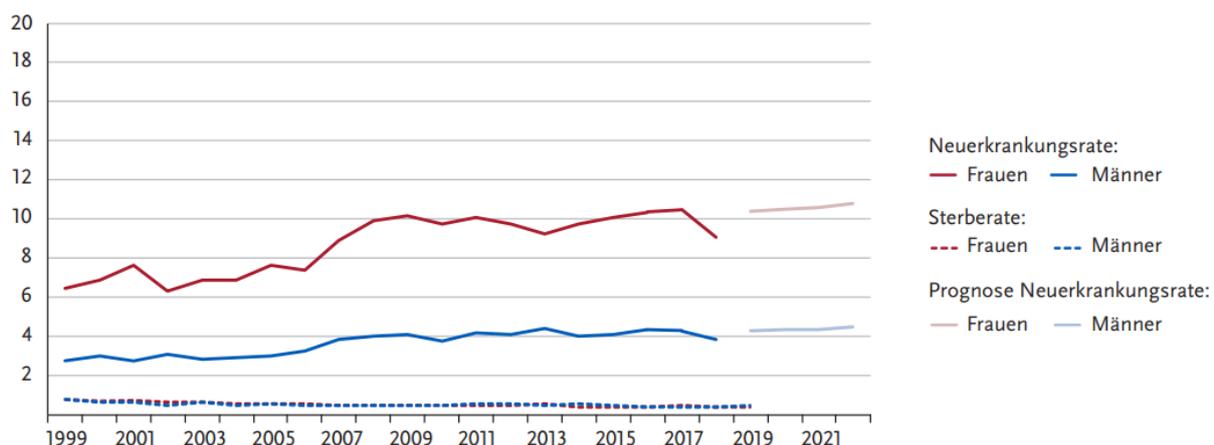


Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C73, Deutschland 1999 – 2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022 (je 100.000, alter Europastandard)

© Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut [2]

Prävalenz

Die 5-Jahres-Prävalenz beim Schilddrüsenkarzinom lag nach Angaben des RKI im Jahr 2018 in Deutschland bei 21.075 Fällen für Frauen und 8.487 Fällen für Männer (gesamt: 29.562) (siehe Tabelle 3-5, [82]). Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet in diesem Zusammenhang die Zahl der zu einem gegebenen Stichtag (hier: 31.12.2018) lebenden Personen, die innerhalb der fünf vorangehenden Jahre neu an bösartigen Tumoren der Schilddrüse erkrankt sind. Berechnet wurde die Prävalenz nach der Methode von Pisani [83] aus den geschätzten Inzidenzraten für Deutschland und den absoluten Überlebensraten [84].

Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Schilddrüse in den Jahren 2012 bis 2018

Diagnose	Geschlecht	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Schilddrüse (C 73)	weiblich ^a	21.792	21.359	20.982	20.917	20.968	21.199	21.075
	männlich ^a	8.401	8.687	8.551	8.567	8.609	8.733	8.487
	gesamt ^b	30.193	30.046	29.533	29.484	29.577	29.932	29.562
Quellen: a. [82]; abgerufen am: 12.09.2022. b. Eigene Berechnung.								

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Um die zu erwartende Änderung der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz bis zum Jahr 2027 zu prognostizieren, werden die Angaben des ZfKD im RKI und die resultierenden durchschnittlichen jährlichen Steigerungsraten herangezogen. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden diesem Berechnungsschritt – abweichend von der Herleitung im Rahmen der initialen Zulassung [85] – alle derzeit verfügbaren Daten der Jahre 1999 bis 2018 zugrunde gelegt, um den Einfluss potenzieller Outlier möglichst gering zu halten.

Extrapolation der Patientenzahlen

Aus den Daten der Jahre 1999 bis 2018 werden die jeweiligen jährlichen Steigerungsraten mit untenstehender Formel ermittelt und hieraus anschließend der Mittelwert gebildet:

$$\frac{(\text{Fallzahl} - \text{Fallzahl vorheriges Jahr})}{\text{Fallzahl vorheriges Jahr}} \times 100 = \text{Steigerungsrate}$$

Daraus ergeben sich für die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz mittlere Steigerungsraten von 2,08% und 2,24% [86]. Unter der Annahme einer gleichbleibenden Wachstumsrate werden die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz anschließend für die nächsten Jahre linear fortgeschrieben:

$$\begin{aligned} &\text{Fallzahl vorheriges Jahr} \times (1 + \text{mittlere jährliche Steigerungsrate}) \\ &= \text{Fallzahl des jeweils betrachteten Jahres} \end{aligned}$$

Tabelle 3-6: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms (C 73) in den Jahren 2022 bis 2027

C 73	Jahr	Inzidenz	5-Jahres-Prävalenz
Historische RKI-Daten (ZfKD) ^{a, b}	1999	4.365	-
	2000	4.634	-
	2001	4.908	-
	2002	4.484	-
	2003	4.685	-
	2004	4.761	21.788
	2005	5.107	22.364
	2006	5.191	22.519
	2007	6.176	23.790
	2008	6.718	25.348
	2009	6.863	27.128
	2010	6.515	28.311
	2011	6.756	29.785
	2012	6.571	30.193
	2013	6.478	30.046
	2014	6.518	29.533
	2015	6.750	29.484
	2016	7.016	29.577
	2017	7.061	29.932
2018	6.205	29.562	
Prognose ^c	2019	6.334	30.225
	2020	6.466	30.903
	2021	6.600	31.597
	2022	6.737	32.305
	2023	6.877	33.030
	2024	7.020	33.771
	2025	7.166	34.529
	2026	7.314	35.304
	2027	7.466	36.096

RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

Quellen:

a. [81]; abgerufen am: 12.09.2022.

b. [82]; abgerufen am: 12.09.2022.

c. Fortschreibung der historischen Zahlen des RKI mit Hilfe der mittleren jährlichen Steigungsrate aus den Jahren 1999 bis 2018 (Inzidenz: 2,08%, 5-Jahres-Prävalenz:2,24%). Die prognostizierten Patientenzahlen wurden auf ganze Zahlen gerundet. Die Berechnungen sind jeweils mit den nicht-gerundeten Werten erfolgt.

Unter der Annahme einer mittleren jährlichen Steigerungsrate der Inzidenz von 2,08% ergeben sich 6.737 Neuerkrankungen für das Jahr 2022. Bis zum Jahr 2027 ist ein Anstieg der Anzahl der neuerkrankten Personen auf 7.466 zu erwarten (Tabelle 3-6, [86]).

Unter der Annahme einer mittleren jährlichen Steigerungsrate der 5-Jahres-Prävalenz von 2,24% lässt sich für das Jahr 2022 eine 5-Jahres-Prävalenz von 32.305 Erkrankten und für das Jahr 2027 von 36.096 Erkrankten prognostizieren (Tabelle 3-6, [86]).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)		Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC	MTC A: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET- mutierten MTC <i>ohne vorangegangene Therapie mit MKI</i>	59 – 684	52 – 600
	MTC B: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET- mutierten MTC <i>nach vorangegangener Therapie mit MKI</i>	4 – 87 ^{a, b} 8 – 162 ^c <i>(Diese Population wurde bereits vom G-BA bewertet, wird aber der Vollständigkeit halber hier mitgeführt.)</i>	4 – 77 ^{a, b} 7 – 142 ^c <i>(Diese Population wurde bereits vom G-BA bewertet, wird aber der Vollständigkeit halber hier mitgeführt.)</i>
<p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MKI: Multikinase-Inhibitor; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma); RET: Rearranged During Transfection</p> <p>a. Angaben des vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens [85]; der G-BA berücksichtigte die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen (Stand: 2. September 2021, [76]).</p> <p>b. Für diese Teilpopulationen MTC B liegt bereits ein G-BA Beschluss vom 02. September 2021 vor (Vorgangsnummer 2021-03-15-D-657) [76]. 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 Type 2-Variation nur die Indikationserweiterung Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens. Da die Teilpopulationen MTC B jedoch formal zum Anwendungsgebiet gehört, finden sie im vorliegenden Dossier der Vollständigkeit halber ebenfalls Berücksichtigung.</p> <p>c. Für diese Teilpopulation wurden die Patientenzahlen basierend auf den aktuellen und neu identifizierten Daten zu der Schätzung der Patientenzahlen aktualisiert.</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für Deutschland liegen zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Selpercatinib „Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC ohne vorangegangene Therapie mit MKI“ (Teilpopulation MTC A) keine öffentlichen Daten vor. Daher wird die Teilpopulation MTC A von Selpercatinib – analog zur Herleitung der Teilpopulation MTC B im Rahmen der initialen Zulassung [85] – schrittweise hergeleitet. Für die Teilpopulation MTC B berücksichtigte der G-BA die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen [76]; im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier

wird die Teilpopulation MTC B basierend auf den aktuellen und neu identifizierten Daten zu der Schätzung der Patientenzahlen ergänzend dargestellt. Es ist anzumerken, dass auf Basis der o. g. Indikation von Selpercatinib – abweichend von der initialen Zulassung – im Rahmen der aktuellen Herleitung keine Einschränkung der Zielpopulation auf Patienten, die eine systemische Therapie benötigen, angezeigt ist.

Die prognostizierte Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms für das Jahr 2022, welche sowohl Neuerkrankungen von Erwachsenen als auch von Kindern/Jugendlichen umfasst, wird als Grundlage der Berechnungen herangezogen. Es ist anzumerken, dass unter Berücksichtigung der altersspezifischen Inzidenzen des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland für das Jahr 2018, die Anzahl der Fälle der unter 12-Jährigen vernachlässigbar gering ist [2]. Eine Einschränkung auf Patienten ≥ 12 Jahre wird in der Herleitung daher nicht vorgenommen.

Für das Jahr 2022 ergibt sich eine prognostizierte Anzahl von 6.737 Patienten, die neu am Schilddrüsenkarzinom erkranken (siehe Tabelle 3-6). Über mehrere Rechenschritte wird die Größe der Teilpopulation MTC A bzw. MTC B eingegrenzt [86]:

- Schritt 1: Ermittlung des Anteils der MTC-Patienten
- Schritt 2: Ermittlung des Anteils der fortgeschrittenen MTC-Patienten (Stadium III/IV)
- Schritt 3: Ermittlung des Anteils an Patienten mit bestehender Mutation der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase
- Schritt 4: Umrechnung von inzidenten auf prävalente Patienten
- Schritt 5:
 - a) Ermittlung des Anteils an Patienten, die eine Therapie ohne vorangegangene Therapie mit MKI benötigen (Teilpopulation MTC A)
 - b) Ermittlung des Anteils an Patienten, die eine Therapie nach vorangegangener Therapie mit MKI benötigen (Teilpopulation MTC B)
- Schritt 6: Berechnung des Anteils der Patienten in der GKV

Schritt 1: Ermittlung des Anteils der MTC-Patienten

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

In verschiedenen Publikationen wird der Anteil von MTC an allen Schilddrüsenkarzinomen mit ca. 3% bis 5% benannt [7-9]. Diese Annahme bestätigen auch Auswertungen des TRM für die Jahre 1998 bis 2020. Von 7.978 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und dokumentierter Histologie wiesen 4,5% ein medulläres Schilddrüsenkarzinom auf [87]. Das ZfKD im RKI beziffert den Anteil der medullären Karzinome, gemessen an allen bösartigen Neubildungen

der Schilddrüse, auf Basis von Daten für die Jahre 2017 bis 2018 in Deutschland auf 5% für Frauen und 7% für Männer [4].

Aus den o. g. Quellen ergibt sich eine Spanne für den Anteil von MTC an allen Schilddrüsenkarzinomen von 3% bis 6% (Obergrenze entspricht dem Mittelwert geschlechtsspezifischer Angaben des ZfKD im RKI). Bei einer prognostizierten Inzidenz von 6.737 Patienten im Jahr 2022 ergeben sich 202 bis 404 Patienten mit einem MTC in Deutschland. Hierunter fallen sowohl Kinder, Jugendliche als auch erwachsene Patienten mit einem MTC.

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

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

Eine deutsche Registerdatenauswertung, die 1.217 MTC-Patienten aus den Jahren 1988 bis 1997 untersucht, enthält Daten zur Verteilung der Tumorstadien bei Diagnosestellung eines MTC [88]. Von 764 Patienten, bei denen ein Tumorstadium zur Diagnosestellung dokumentiert war, wurden 406 Patienten in den Tumorstadien III (n = 344) oder IV (n = 62) diagnostiziert [88], was einem Anteil von 53,1% entspricht.

Im Rahmen eines deutschen Delphi-Panels, an dem klinische MTC-Experten teilgenommen haben, wurde u. a. geschätzt, wie viele diagnostizierte MTC-Patienten einen aggressiven und symptomatischen Tumor haben, der nicht-resektabel, lokal fortgeschritten oder metastasiert ist. Die konsolidierte Expertenmeinung war, dass 32% aller MTC-Patienten einen symptomatischen oder aggressiven Tumor und damit ein fortgeschrittenes MTC aufweisen [58].

Ergebnisse einer monozentrischen Studie aus Finnland mit 54 MTC-Patienten, die zwischen 1990 und 2009 behandelt wurden, zeigen, dass sich 50% der Patienten bei Diagnose in UICC Stadium III (6%) oder IV (44%) befanden [89]. In einer retrospektiven populationsbasierten Kohortenstudie aus Norwegen wird berichtet, dass zwischen 2005 und 2016 45,5% der eingeschlossenen MTC-Patienten ein fortgeschrittenes MTC-Stadium bei initialer Operation aufwiesen (Stadium III: 10%, Stadium IV: 35,5%) [90].

Aus den o. g. Quellen ergibt sich eine Spanne für den Anteil von fortgeschrittenem MTC an allen Schilddrüsenkarzinomen von 32% bis 53,1%. Bei einer prognostizierten und geschätzten Inzidenz von 202 bis 404 MTC-Patienten im Jahr 2022 ergeben sich 65 bis 215 Patienten mit einem fortgeschrittenen MTC in Deutschland.

Schritt 3: Ermittlung des Anteils an Patienten mit bestehender Mutation der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase

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

In mehreren Publikationen wird angegeben, dass ca. 25% aller MTC Patienten ein hereditäres und ca. 75% aller MTC-Patienten ein sporadisches MTC aufweisen [12; 52]. Nahezu alle Patienten mit einem hereditären MTC weisen Keimbahnmutationen im RET-Gen auf [50]. Beim sporadischen MTC werden RET-Mutationsraten zwischen 41,0% und 66,7% berichtet [40; 51-53].

Aus den o. g. Angaben ergibt sich bezogen auf alle MTC-Patienten eine Spanne von 55,8% bis 75% für Patienten mit MTC und einer RET-Mutation. Die Berechnung hierfür wird nachfolgend aufgeführt:

- Untere Spanne:
(25% hereditäre Patienten x 100% RET-Mutation) + (75% sporadische Patienten x 41,0% RET-Mutation) = 55,8%
- Obere Spanne:
(25% hereditäre Patienten x 100% RET-Mutation) + (75% sporadische Patienten x 66,7% RET Mutation) = 75,0%

Werden die Patientenzahlen aus Schritt 2 herangezogen, ergeben sich 36 bis 161 fortgeschrittene MTC-Patienten mit einer RET-Mutation.

Schritt 4: Umrechnung von den inzidenten auf prävalente Patienten

Da keine Daten zur Prävalenz des MTC in der Indikation von Selpercatinib vorliegen, wird zur Berechnung auf den Ansatz analog zur Herleitung im Rahmen der initialen Zulassung [85] bzw. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Vandetanib (Vorgangsnummer 2021-10-01-D-738) und Cabozantinib (Vorgangsnummer 2021-07-01-D-698) zurückgegriffen [91; 92]. Eine Umrechnung der Inzidenz auf die Prävalenz ist aufgrund der geringen 1-Jahres-Sterberaten beim MTC erforderlich, da eine solitäre Herleitung der Zielpopulation über die jährliche Inzidenz die Zielpopulation stark unterschätzen würde.

Den nachfolgenden Berechnungen liegt zum einen die Anzahl der Patienten aus Schritt 3 (fortgeschrittene MTC-Patienten mit einer RET-Mutation) zugrunde als auch eine 1-Jahres-Sterberate von 10 bis 30%. Diese Spanne wurde im Nutzenbewertungsverfahren von Vandetanib gewählt, um die Unsicherheit der 1-Jahres-Sterberate von 20,6%, die sich lediglich auf einer Delphi-Umfrage stützt, abzubilden [92].

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

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

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

Tabelle 3-8 stellt das Vorgehen bei der Umrechnung von der Inzidenz auf die Prävalenz dar. Im ersten Jahr wird die Inzidenz gleich der Prävalenz gesetzt.

Tabelle 3-8: Umrechnung auf die Prävalenz im Verlauf der Zeit

Jahr (n)	Untere Grenze Inzidenz	Untere Grenze Prävalenz	Rechnung	Abs. Wert (P)	Obere Grenze Inzidenz	Obere Grenze Prävalenz	Rechnung	Abs. Wert (P)
1	36	36	$P_1 = 36 + 36 - (36 + 36) \times 0,3$	50	161	161	$P_1 = 161 + 161 - (161 + 161) \times 0,1$	290
2	36	50	$P_2 = 50 + 36 - (50 + 36) \times 0,3$	60	161	290	$P_2 = 290 + 161 - (290 + 161) \times 0,1$	406
...
11	36	83	$P_{11} = 83 + 36 - (83 + 36) \times 0,3$	83	161	1.000	$P_{11} = 1.000 + 161 - (1.000 + 161) \times 0,1$	1.045
...
53	36	83	$P_{53} = 83 + 36 - (83 + 36) \times 0,3$	83	161	1.445	$P_{53} = 1.445 + 161 - (1.445 + 161) \times 0,1$	1.445

n: Anzahl der Jahre; P: Schätzung für die Prävalenz

Bei der Umrechnung ergeben sich laut Tabelle 3-8 bei der unteren Grenze der Prävalenz ab $n = 11$ und bei der oberen Grenze der Prävalenz ab $n = 53$ konstante Grenzwerte für P und somit eine Spanne von 83 bis 1.445 Patienten in der Zielpopulation.

Schritt 5: Ermittlung des Anteils an Patienten, die eine Therapie benötigen unter Berücksichtigung der MKI-Vortherapie

a) Teilpopulation MTC A: Ermittlung des Anteils an Patienten, die eine Therapie ohne vorangegangene Therapie mit MKI benötigen

Zur Ermittlung der Patienten, die eine Therapie ohne vorangegangene Therapie mit MKI benötigen, wird die Anzahl neuerkrankter Patienten anhand der o. g. prognostizierten Inzidenzraten für das Jahr 2022 mit dem Anteil an Patienten, die in der Erstlinientherapie oder in einer weiteren Therapielinie *nicht* mit Cabozantinib oder Vandetanib therapiert wurden und eine weitere Therapie erhalten haben, kombiniert.

Patienten in der Erstlinie

Gemäß der oben dargestellten Herleitung kann für das Bezugsjahr 2022 von 36 bis 161 neuerkrankten, RET-mutierten MTC-Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium ausgegangen werden (s. Schritt 1 bis Schritt 3), die somit noch nicht mit einem MKI vorbehandelt wurden.

Patienten in der Zweitlinie

Zur Ermittlung der Patienten, die in einer weiteren Therapielinie eine Therapie ohne vorangegangene Therapie mit MKI benötigen, wird – auf Basis der Herleitung im Rahmen der initialen Zulassung - der Anteil an Patienten herangezogen, die in der Erstlinientherapie oder in einer weiteren Therapielinie *nicht* mit Cabozantinib oder Vandetanib therapiert wurden und eine weitere Therapie erhalten haben. Um die Anzahl potenziell vorbehandelter Patienten abzubilden, werden im Folgenden die oben ermittelten Grenzwerte für die Prävalenz herangezogen (s. Schritt 4).

Kantar Health liefert Daten zu metastasierenden MTC-Patienten. Unabhängig einer spezifischen Therapie in der Erstlinie, erhalten 37% der metastasierenden MTC-Patienten mit Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie [93]. Aufgrund fehlender Daten zum Erhalt einer Zweitlinientherapie bei Patienten, die initial nicht mit Vandetanib oder Cabozantinib behandelt wurden, wird dieser Wert für die weitere Berechnung herangezogen und auf die Spanne von 83 bis 1.445 Patienten aus Schritt 4 übertragen. Daraus ergeben sich 31 – 535 Patienten in der Zweitlinie. In der Erstlinientherapie haben 14,8% der Patienten Vandetanib erhalten und 10,8% Cabozantinib [93]; somit wurden 74,4% der Patienten in der Zweitlinie nicht mit Vandetanib oder Cabozantinib in der Erstlinie therapiert.

Daraus ergibt sich eine Anzahl von 23 bis 398 Patienten, die in der Erstlinientherapie kein Vandetanib oder Cabozantinib erhalten und den Bedarf einer weiteren Therapie aufweisen [86].

Patienten in der Drittlinie

Aus den Angaben von Kantar Health geht ebenfalls hervor, dass 24% aller metastasierten Patienten mit Schilddrüsenkarzinom mit einer Zweitlinientherapie eine Drittlinentherapie bekommen haben [93]. Angewendet auf die o. g. Spanne der Patienten in der Zweitlinie entspricht dies 7 bis 128 Patienten.

Es ist anzumerken, dass Patienten, die zwar nicht in der Erstlinientherapie Vandetanib oder Cabozantinib erhalten haben, allerdings in späteren Therapielinien, ebenfalls nicht Bestandteil der Teilpopulation MTC A und somit aus der Herleitung auszuschließen sind. Der Arztsurvey von Kantar Health liefert hierzu Daten. Diese beziehen sich allerdings nicht mehr allein auf Patienten mit metastasiertem MTC, sondern ebenso auf Patienten mit metastasiertem DTC und ATC. Aufgrund fehlender spezifischer Daten zu MTC-Patienten, werden diese Angaben dennoch berücksichtigt. Im Bericht wird angegeben, dass in der Zweitlinientherapie 11,6% der Patienten Cabozantinib und 5,6% der Patienten Vandetanib erhalten haben [93]; somit wurden 82,8% der Patienten in der Drittlinie nicht mit Vandetanib oder Cabozantinib in der Zweitlinie therapiert. Es wird angenommen, dass diese Patienten die entsprechenden Therapien nicht schon in der Erstlinie erhalten haben.

Daraus ergibt sich eine Anzahl von 6 bis 106 Patienten, die in der Zweitlinientherapie kein Vandetanib oder Cabozantinib erhalten und den Bedarf einer weiteren Therapie aufweisen [86].

Patienten in der Viertlinie

Im Kantar Health Arztsurvey wird darüber hinaus angegeben, dass 17% aller metastasierten Patienten, die eine Drittlinientherapie erhalten haben, eine Viertlinientherapie bekommen haben [93]. Des Weiteren wird angegeben, dass in der Drittlinientherapie 6,3% der Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom mit Cabozantinib und 7% mit Vandetanib behandelt werden; somit wurden 86,7% der Patienten in der Viertlinie nicht mit Vandetanib oder Cabozantinib in der Drittlinie therapiert.

Daraus ergibt sich eine Anzahl von 1 bis 19 Patienten, die in der Drittlinientherapie kein Vandetanib oder Cabozantinib erhalten und den Bedarf einer weiteren Therapie aufweisen [86].

Die Angaben zu den Patienten, die mit Cabozantinib und/oder Vandetanib in der Zweit- oder Drittlinie behandelt wurden – und somit der Anteil an Patienten, die eine Therapie ohne vorangegangene Therapie mit MKI in der Dritt- bzw. Viertlinie benötigen - sind mit Unsicherheiten behaftet. Diese entstehen zum einen aus der fehlenden Spezifikation auf MTC-Patienten, zum anderen kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die Patienten die genannten Wirkstoffe nicht doch schon bereits in einer vorangegangenen Therapielinie erhalten haben. Daher fließen die Angaben zu den Patienten, die Cabozantinib und/oder Vandetanib in der Zweit- oder Drittlinie erhalten haben und für eine weitere Therapie infrage kommen, lediglich in die Obergrenze der Spanne der Zielpopulation ein.

Damit ergeben sich 59 bis 684 Patienten in der Teilpopulation MTC A von Selpercatinib in Deutschland.

b) Teilpopulation MTC B: Ermittlung des Anteils an Patienten, die eine Therapie nach vorangegangener Therapie mit MKI benötigen (ergänzend dargestellt)

Die Teilpopulation MTC B war bereits Gegenstand eines Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V (Verfahrensnummer 2021-03-15-D-656), zu dem der G-BA am 2. September 2021 seinen Beschluss veröffentlicht hat [76] und wird im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier ergänzend dargestellt. Der G-BA berücksichtigte die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen (Stand: 2. September 2021, [76]); für diese Teilpopulation wurden die Patientenzahlen basierend auf den aktuellen und neu identifizierten Daten zu der Schätzung der Patientenzahlen aktualisiert.

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

Cabozantinib und/oder Vandetanib in der Erstlinientherapie

Kantar Health liefert Daten zu metastasierenden MTC-Patienten. In der Erstlinientherapie haben 14,8% der Patienten Vandetanib erhalten und 10,8% Cabozantinib. Dies ergibt 25,6% Patienten, die mit Vandetanib oder Cabozantinib in der Erstlinie therapiert wurden [93]. Überträgt man diesen Anteil der Patienten auf die Patientenzahlen aus Schritt 4, ergeben sich 21 bis 370 Patienten.

Unabhängig einer spezifischen Therapie in der Erstlinie, erhalten 37% der metastasierenden MTC-Patienten mit Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie [93]. Aufgrund fehlender Daten zum Erhalt einer Zweitlinientherapie bei Patienten, die initial mit Vandetanib oder Cabozantinib behandelt wurden, wird dieser Wert für die weitere Berechnung herangezogen und auf die vorherige Spanne von 21 bis 370 Patienten übertragen.

Daraus ergibt sich eine Anzahl von 8 bis 137 Patienten, die in der Erstlinientherapie Vandetanib oder Cabozantinib erhalten und den Bedarf einer weiteren Therapie aufweisen [86].

Cabozantinib und/oder Vandetanib in der Zweitlinientherapie

Patienten, die zwar nicht in der Erstlinientherapie Vandetanib oder Cabozantinib erhalten haben, allerdings in späteren Therapielinien, sind für die Zielpopulation ebenso relevant. Der Arztsurvey von Kantar Health liefert hierzu Daten. Diese beziehen sich allerdings nicht mehr allein auf Patienten mit metastasiertem MTC, sondern ebenso auf Patienten mit metastasiertem DTC und ATC. Aufgrund fehlender spezifischer Daten zu MTC-Patienten, werden diese Angaben dennoch berücksichtigt. Im Bericht wird angegeben, dass in der Zweitlinientherapie 11,6% der Patienten Cabozantinib und 5,6% der Patienten Vandetanib erhalten haben. Es wird angenommen, dass diese Patienten die entsprechenden Therapien nicht schon in der Erstlinie erhalten haben. Aus den Angaben des Arztsurveys ergeben sich 5 bis 92 Patienten, die in der Zweitlinientherapie mit Vandetanib oder Cabozantinib behandelt werden. Des Weiteren wird in dem Report von Kantar Health angegeben, dass 24% aller metastasierter Patienten mit Schilddrüsenkarzinom mit einer Zweitlinientherapie eine Drittlinientherapie bekommen haben

[93]. Hieraus ergeben sich 1 bis 22 Patienten, die in der Zweitlinientherapie Vandetanib oder Cabozantinib erhalten haben und für eine Drittlinientherapie infrage kommen [86].

Cabozantinib und/oder Vandetanib in der Drittlinientherapie

Im Kantar Health Arztsurvey wird darüber hinaus angegeben, dass in der Drittlinientherapie 6,3% der Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom mit Cabozantinib und 7% mit Vandetanib behandelt werden. Hieraus ergeben sich 1 bis 17 Patienten, die in der Drittlinientherapie mit den beiden genannten Wirkstoffen behandelt wurden. Des Weiteren wird angegeben, dass 17% aller metastasierter Patienten, die eine Drittlinientherapie erhalten haben, eine Viertlinientherapie bekommen haben. Bezogen auf die genannte Spanne ergibt dies 0 Patienten bis 3 Patienten, die in der Drittlinientherapie Cabozantinib oder Vandetanib erhalten haben und für eine weitere Therapie infrage kommen [86].

Die Angaben zu den Patienten, die mit Cabozantinib und/oder Vandetanib in der Zweit- oder Drittlinie behandelt wurden, sind mit Unsicherheiten behaftet. Diese entstehen zum einen aus der fehlenden Spezifikation auf MTC-Patienten, zum anderen kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die Patienten mit den genannten Wirkstoffen in der Zweit- oder Drittlinientherapie diese nicht doch schon bereits in einer vorangegangenen Therapielinie erhalten haben. Daher fließen die Angaben zu den Patienten, die Cabozantinib und/oder Vandetanib in der Zweit- oder Drittlinie erhalten haben und für eine weitere Therapie infrage kommen, lediglich in die Obergrenze der Spanne der Zielpopulation ein.

Damit ergeben sich 8 bis 162 Patienten in der Teilpopulation MTC B von Selpercatinib in Deutschland.

Schritt 6: Berechnung des Anteils der Patienten in der GKV

Zur Berechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation in der GKV, die für eine Behandlung mit Selpercatinib in Frage kommen, wurde die Anzahl der GKV-Versicherten laut Jahresdurchschnitt 2021 (Stand: 31.03.2022) in Relation zur Bevölkerungszahl im selben Jahr gestellt. Bei 73.294.342 GKV-Versicherten [94] und 83,5 Millionen Einwohnern in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 2021 [95] ergibt sich ein GKV-Anteil von 87,8%. Dieser Anteil von GKV-Versicherten wird auch für die Jahre nach 2021 angenommen.

Die prognostizierte Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2022 für die Behandlung mit Selpercatinib in der durch den G-BA definierten Population in Frage kommen, beträgt somit:

- a) *Teilpopulation MTC A: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC ohne vorangegangene Therapie mit MKI*

52 bis 600 Patienten

- b) *Teilpopulation MTC B: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC nach vorangegangener Therapie mit MKI (ergänzend dargestellt)*

7 bis 142 Patienten

Die Berechnungen sind der beigefügten Excel-Tabelle zu entnehmen [86]. Die nachfolgende Tabelle 3-9 fasst die Herleitung der Zielpopulation von Selpercatinib in Deutschland zusammen.

Tabelle 3-9: Herleitung der Zielpopulation von Selpercatinib in Deutschland

Bezugsjahr 2022		Untergrenze	Obergrenze
Inzidente Schilddrüsenkarzinom-Patienten	6 737		
Schritt 1: Anteil MTC-Patienten	3,0 – 6,0%	202	404
Schritt 2: Anteil Stadium III/IV	32,0 – 53,1%	65	215
Schritt 3: Anteil RET-Mutation	55,8 – 75,0%	36	161
Schritt 4: Bestimmung der Prävalenz	Umrechnung gem. Tabelle 3-8	83	1.445
Teilpopulation MTC A			
Schritt 5a: Anteil Patienten ohne MKI-Vortherapie	Alle Linien ^a	59	684
- Patienten in der Erstlinie	Patientenzahlen gem. Schritt 3	36	161
- Patienten in der Zweitlinie	37,0%	31	535
- davon <u>ohne</u> MKI-Vortherapie	74,4%	23	398
- Patienten in der Drittlinie	24,0%	7	128
- davon <u>ohne</u> MKI-Vortherapie	82,8%	6	106
- Patienten in der Viertlinie	17,0%	1	22
- davon <u>ohne</u> MKI-Vortherapie	86,7%	1	19
Schritt 6a: Anteil GKV-Versicherter	87,8%	52	600
Teilpopulation MTC B^{b,c}			
Schritt 5b: Anteil Patienten nach vorangegangener Therapie mit MKI	Alle Linien ^a	8	162
- Patienten in der Erstlinie	Patientenzahlen gem. Schritt 4	83	1.445
- davon <u>mit</u> MKI-Therapie	25,6%	21	370
- davon Bedarf Zweitlinientherapie	37,0%	8	137
- Patienten in der Zweitlinie	37,0%	31	535
- davon <u>mit</u> MKI-Vortherapie	17,2%	5	92
- davon Bedarf Drittlinientherapie	24%	1	22
- Patienten in der Drittlinie	24%	7	128
- davon <u>mit</u> MKI-Vortherapie	13,3%	1	17
- davon Bedarf Viertlinientherapie	17,0%	0	3
Schritt 6b: Anteil GKV-Versicherter	87,8%	7	142

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MKI: Multikinase-Inhibitor; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma); RET: Rearranged During Transfection

a. Die Angaben zu den Patienten, die mit Cabozantinib und/oder Vandetanib in der Zweit- oder Drittlinie behandelt wurden sind mit Unsicherheiten behaftet. Daher fließen die Angaben zu den Patienten, die Cabozantinib und/oder Vandetanib in der Zweit- oder Drittlinie erhalten haben und für eine weitere Therapie infrage kommen, lediglich in die Obergrenze der Spanne der jeweiligen Zielpopulation ein.

b. Die Teilpopulation MTC B war bereits Gegenstand eines Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V (Verfahrensnummer 2021-03-15-D-656), zu dem der G-BA am 2. September 2021 seinen Beschluss veröffentlicht hat [76] und wird im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier ergänzend dargestellt.

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

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC	MTC A: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC <i>ohne vorangegangene Therapie mit MKI</i>	Nicht quantifizierbar, aber mindestens gering	52 – 600
	MTC B: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC <i>nach vorangegangener Therapie mit MKI</i>	Der Zusatznutzen wurde bereits vom G-BA bewertet: Nicht belegt. (<i>Selpercatinib kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen</i>) ^{a,b}	4 – 77 ^c 7 – 142 ^d (<i>Diese Population wurde bereits vom G-BA bewertet, wird aber der Vollständigkeit halber hier mitgeführt.</i>)

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MKI: Multikinase-Inhibitor; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma); RET: Rearranged During Transfection

a. Beschluss des G-BA vom 02. September 2021 [96]

b. Angaben aus den Tragenden Gründen des vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens [76]

c. Angaben des vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens [85]; der G-BA berücksichtigte die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen (Stand: 2. September 2021, [76]).

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis der epidemiologischen Herleitung (siehe Abschnitt 3.2.4) wurden die in Tabelle 3-10 dargestellten GKV-versicherten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC innerhalb der Teilpopulation MTC A (ohne vorangegangene Therapie mit MKI) und Teilpopulation MTC B (nach vorangegangener Therapie mit MKI) ermittelt. Alle zur Herleitung verwendeten Quellen sind in Abschnitt 3.2.4 beschrieben und zitiert.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Ermittlung der epidemiologischen Daten erfolgte über eine Datenbankabfrage beim ZfKD am RKI sowie auf Basis der gemeinsam mit der GEKID zweijährlich publizierten Berichte „Krebs in Deutschland“. Darüber hinaus wurden Veröffentlichungen des TRM und über eine orientierende Recherche identifizierte Publikationen herangezogen. Des Weiteren wurden auch Quellen aus anderen Verfahren in der Indikation Schilddrüsenkarzinom herangezogen. Der Anteil, der in der GKV-versicherten Patienten, wurde der GKV-Statistik KM1/13 entnommen. Die Angaben zu den Bevölkerungszahlen wurden von der Webseite des Statistischen Bundesamtes abgerufen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 0 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. Dralle, H. & Machens, A. 2008. Surgical approaches in thyroid cancer and lymph-node metastases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 22, 971-87.
2. Robert Koch-Institut (RKI) & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2021. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe.
3. Fugazzola, L., Elisei, R., Fuhrer, D., Jarzab, B., Leboulleux, S., Newbold, K. & Smit, J. 2019. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*, 8, 227-45.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) 2021. *Schilddrüsenkrebs. ICD-10 C73* [Online]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs_node.html [Abgerufen am: 12.09.2022].
5. Tiedje, V., Schmid, K., Weber, F., Bockisch, A. & Führer, D. 2015. Differenzierte Schilddrüsenkarzinome. *Der Internist*, 56, 153-68.
6. Lirov, R., Worden, F. P. & Cohen, M. S. 2017. The treatment of advanced thyroid cancer in the age of novel targeted therapies. *Drugs*, 77, 733-45.
7. Accardo, G., Conzo, G., Esposito, D., Gambardella, C., Mazzella, M., Castaldo, F., Di Donna, C., Polistena, A., Avenia, N. & Colantuoni, V. 2017. Genetics of medullary thyroid cancer: an overview. *International journal of surgery*, 41, S2-S6.
8. Fagin, J. A. & Wells Jr, S. A. 2016. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. *New England Journal of Medicine*, 375, 1054-67.
9. Kuhlen, M., Frühwald, M. C., Dunstheimer, D. P., Vorwerk, P. & Redlich, A. 2020. Revisiting the genotype-phenotype correlation in children with medullary thyroid carcinoma: a report from the GPOH-MET registry. *Pediatric Blood & Cancer*, 67, e28171.
10. Schmid, K. W., Ting, S. & Sheu, S. Y. 2010. [Familial thyroid carcinomas]. *Pathologe*, 31, 485-8.
11. Wells, S. A., Jr., Asa, S. L., Dralle, H., Elisei, R., Evans, D. B., Gagel, R. F., Lee, N., Machens, A., Moley, J. F., Pacini, F., Raue, F., Frank-Raue, K., Robinson, B., Rosenthal, M. S., Santoro, M., Schlumberger, M., Shah, M., Waguespack, S. G. & American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid, C. 2015. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 25, 567-610.

12. Larouche, V., Akirov, A., Thomas, C. M., Krzyzanowska, M. K. & Ezzat, S. 2019. A primer on the genetics of medullary thyroid cancer. *Curr Oncol*, 26, 389-94.
13. Assmann, P. F. & Nearey, T. M. 2008. Identification of frequency-shifted vowels. *J Acoust Soc Am*, 124, 3203-12.
14. Frank-Raue, K., Rybicki, L. A., Erlic, Z., Schweizer, H., Winter, A., Milos, I., Toledo, S. P., Toledo, R. A., Tavares, M. R., Alevizaki, M., Mian, C., Siggelkow, H., Hufner, M., Wohllk, N., Opocher, G., Dvorakova, S., Bendlova, B., Czetwertynska, M., Skasko, E., Barontini, M., Sanso, G., Vorlander, C., Maia, A. L., Patocs, A., Links, T. P., de Groot, J. W., Kerstens, M. N., Valk, G. D., Miehle, K., Musholt, T. J., Biarnes, J., Damjanovic, S., Muresan, M., Wuster, C., Fassnacht, M., Peczkowska, M., Fauth, C., Golcher, H., Walter, M. A., Pichl, J., Raue, F., Eng, C., Neumann, H. P. & International, R. E. T. E. C. 2011. Risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germline RET mutations located in exon 10. *Hum Mutat*, 32, 51-8.
15. Ji, J. H., Oh, Y. L., Hong, M., Yun, J. W., Lee, H. W., Kim, D., Ji, Y., Kim, D. H., Park, W. Y., Shin, H. T., Kim, K. M., Ahn, M. J., Park, K. & Sun, J. M. 2015. Identification of Driving ALK Fusion Genes and Genomic Landscape of Medullary Thyroid Cancer. *PLoS Genet*, 11, e1005467.
16. Roman, S., Lin, R. & Sosa, J. A. 2006. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer*, 107, 2134-42.
17. Karges, W. & Brabant, G. 2010. Schilddrüsenkarzinom – Klinik und Diagnostik. *Der Onkologe*, 16, 657-65.
18. Costante, G., Meringolo, D., Durante, C., Bianchi, D., Nocera, M., Tumino, S., Crocetti, U., Attard, M., Maranghi, M., Torlontano, M. & Filetti, S. 2007. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*, 92, 450-5.
19. Karges, W. 2010. [Calcitonin determination for early diagnosis of medullary thyroid cancer]. *Chirurg*, 81, 620, 2-6.
20. Brabant, G. 2010. [Clinical relevance of new normative data for TSH]. *MMW Fortschr Med*, 152, 37-9.
21. Mann B, K. C., Hotz H, Buhr H J, 2000. Medulläres Schilddrüsenkarzinom. *Der Onkologe*, 7/2000.
22. Barbet, J., Champion, L., Kraeber-Bodere, F., Chatal, J. F. & Group, G. T. E. S. 2005. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 6077-84.
23. Giraudet, F. & Avan, P. 2012. Auditory neuropathies: understanding their pathogenesis to illuminate intervention strategies. *Curr Opin Neurol*, 25, 50-6.

24. Meijer, J. A., le Cessie, S., van den Hout, W. B., Kievit, J., Schoones, J. W., Romijn, J. A. & Smit, J. W. 2010. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 72, 534-42.
25. Giraudet, A. L. & Taïeb, D. 2017. PET imaging for thyroid cancers: Current status and future directions. *Ann Endocrinol (Paris)*, 78, 38-42.
26. Elisei, R. & Romei, C. 2013. Calcitonin estimation in patients with nodular goiter and its significance for early detection of MTC: european comments to the guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid Res*, 6 Suppl 1, S2.
27. Machens, A., Hinze, R., Thomusch, O. & Dralle, H. 2002. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg*, 26, 22-8.
28. Moley, J. F. 2010. Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *J Natl Compr Canc Netw*, 8, 549-56.
29. Applewhite, M. K., James, B. C., Kaplan, S. P., Angelos, P., Kaplan, E. L., Grogan, R. H. & Aschebrook-Kilfoy, B. 2016. Quality of Life in Thyroid Cancer is Similar to That of Other Cancers with Worse Survival. *World J Surg*, 40, 551-61.
30. Goswami, S., Mongelli, M., Peipert, B. J., Helenowski, I., Yount, S. E. & Sturgeon, C. 2018. Benchmarking health-related quality of life in thyroid cancer versus other cancers and United States normative data. *Surgery*, 164, 986-92.
31. Tan, L. G., Nan, L., Thumboo, J., Sundram, F. & Tan, L. K. 2007. Health-related quality of life in thyroid cancer survivors. *Laryngoscope*, 117, 507-10.
32. Raue, F. & Frank-Raue, K. 2015. Epidemiology and Clinical Presentation of Medullary Thyroid Carcinoma. *Recent Results Cancer Res*, 204, 61-90.
33. Filetti, S., Durante, C., Hartl, D., Leboulleux, S., Locati, L. D., Newbold, K., Papotti, M. G., Berruti, A. & Committee, E. G. 2019. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*.
34. Hadoux, J., Pacini, F., Tuttle, R. M. & Schlumberger, M. 2016. Management of advanced medullary thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 4, 64-71.
35. Cohen, R., Buchsenschutz, B., Estrade, P., Gardet, P. & Modigliani, E. 1996. [Causes of death in patients with medullary cancer of the thyroid. GETC. Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine]. *Presse Med*, 25, 1819-22.
36. Cancer.Net 2022. *Thyroid Cancer: Statistics* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.cancer.net/cancer-types/thyroid-cancer/statistics>.
37. Sippel, R. S., Kunnimalaiyaan, M. & Chen, H. 2008. Current management of medullary thyroid cancer. *Oncologist*, 13, 539-47.

38. Modigliani, E., Cohen, R., Campos, J. M., Conte-Devolx, B., Maes, B., Boneu, A., Schlumberger, M., Bigorgne, J. C., Dumontier, P., Leclerc, L., Corcuff, B. & Guilhem, I. 1998. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'etude des tumeurs a calcitonine. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 48, 265-73.
39. Romei, C., Casella, F., Tacito, A., Bottici, V., Valerio, L., Viola, D., Cappagli, V., Matrone, A., Ciampi, R., Piaggi, P., Ugolini, C., Torregrossa, L., Basolo, F., Materazzi, G., Vitti, P. & Elisei, R. 2016. New insights in the molecular signature of advanced medullary thyroid cancer: evidence of a bad outcome of cases with double RET mutations. *J Med Genet*, 53, 729-34.
40. Elisei, R., Cosci, B., Romei, C., Bottici, V., Renzini, G., Molinaro, E., Agate, L., Vivaldi, A., Faviana, P., Basolo, F., Miccoli, P., Berti, P., Pacini, F. & Pinchera, A. 2008. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*, 93, 682-7.
41. Agrawal, N., Jiao, Y., Sausen, M., Leary, R., Bettgowda, C., Roberts, N. J., Bhan, S., Ho, A. S., Khan, Z., Bishop, J., Westra, W. H., Wood, L. D., Hruban, R. H., Tufano, R. P., Robinson, B., Dralle, H., Toledo, S. P., Toledo, R. A., Morris, L. G., Ghossein, R. A., Fagin, J. A., Chan, T. A., Velculescu, V. E., Vogelstein, B., Kinzler, K. W., Papadopoulos, N., Nelkin, B. D. & Ball, D. W. 2013. Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in RET and RAS. *J Clin Endocrinol Metab*, 98, E364-9.
42. Belli, C., Penault-Llorca, F., Ladanyi, M., Normanno N, Scoazec J-Y, Lacroix L, Reis-Filho J.S., Subbiah V., Gainor J.F., Endris V., Repetto M., Drilon A., Scarpa A., André F., Douillard J-Y & G., C. 2021. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. *Ann Oncol*, article in press.
43. Elisei, R., Lorusso, L., Romei, C., Bottici, V., Mazzeo, S., Giani, C., Fiore, E., Torregrossa, L., Insilla, A. C., Basolo, F., Guerini, A., Menghi, A., Poletti, A., Cugudda, L. & Vitti, P. 2013. Medullary thyroid cancer secreting carbohydrate antigen 19-9 (Ca 19-9): a fatal case report. *J Clin Endocrinol Metab*, 98, 3550-4.
44. Filetti, S., Durante, C., Hartl, D. M., Leboulleux, S., Locati, L. D., Newbold, K., Papotti, M. G. & Berruti, A. 2022. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol*.
45. Takahashi, M., Ritz, J. & Cooper, G. M. 1985. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell*, 42, 581-8.
46. Bronte, G., Ulivi, P., Verlicchi, A., Cravero, P., Delmonte, A. & Crino, L. 2019. Targeting RET-rearranged non-small-cell lung cancer: future prospects. *Lung Cancer (Auckl)*, 10, 27-36.

47. Mulligan, L. M. 2014. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer*, 14, 173-86.
48. 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.
49. Arighi, E., Borrello, M. G. & Sariola, H. 2005. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*, 16, 441-67.
50. Baumgartner-Parzer, S. 2018. Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2). *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*, 11, 23-6.
51. Romei, C., Ciampi, R. & Elisei, R. 2016. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nature reviews. Endocrinology*, 12, 192-202.
52. Kohno, T., Tabata, J. & Nakaoku, T. 2020. REToma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. *Carcinogenesis*, 41, 123-9.
53. Ciampi, R., Romei, C., Ramone, T., Prete, A., Tacito, A., Cappagli, V., Bottici, V., Viola, D., Torregrossa, L., Ugolini, C., Basolo, F. & Elisei, R. 2019. Genetic Landscape of Somatic Mutations in a Large Cohort of Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas Studied by Next-Generation Targeted Sequencing. *iScience*, 20, 324-36.
54. Thein, K. Z., Velcheti, V., Mooers, B. H., Wu, J. & Subbiah, V. 2021. Precision therapy for RET-altered cancers with RET inhibitors. *Trends in cancer*, 7, 1074-88.
55. Kato, S., Subbiah, V., Marchlik, E., Elkin, S. K., Carter, J. L. & Kurzrock, R. 2017. RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients. *Clin Cancer Res*, 23, 1988.
56. Brierley, J., Tsang, R., Simpson, W. J., Gospodarowicz, M., Sutcliffe, S. & Panzarella, T. 1996. Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid*, 6, 305-10.
57. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2022. Thyroid Carcinoma Version 1.2022 - April 5, 2022.
58. Kreissl, M. C., Jacob, C., Führer, D., Karges, W., Luster, M., Lux, M. P., Mann, K., Mittendorf, T., Schott, M., Spitzweg, C. & Schmoll, H. J. 2014. Best Supportive Care from the Conservative/Non-Surgical Perspective and Its Costs in the Treatment of Patients with Advanced Medullary Thyroid Cancer: Results of a Delphi Panel. *Oncology Research and Treatment*, 37, 316-22.
59. AstraZeneca AB 2022. Fachinformation TAGRISSO® 40 / 80 mg Filmtabletten (Osimertinib). Stand: März 2022.
60. Pfizer Europe MA EEIG 2022. Fachinformation Lorviqua® 25 mg/ 100 mg Filmtabletten (Lorlatinib). Stand: April 2022.

61. Roche Registration GmbH 2022. Fachinformation Alecensa® 150 mg Hartkapseln (Alectinib). Stand: August 2022.
62. Schlumberger, M., Bastholt, L., Dralle, H., Jarzab, B., Pacini, F., Smit, J. W. & European Thyroid Association Task, F. 2012. 2012 European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J*, 1, 5-14.
63. Wells, S. A., Jr., Robinson, B. G., Gagel, R. F., Dralle, H., Fagin, J. A., Santoro, M., Baudin, E., Elisei, R., Jarzab, B., Vasselli, J. R., Read, J., Langmuir, P., Ryan, A. J. & Schlumberger, M. J. 2012. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*, 30, 134-41.
64. Belli, C., Anand, S., Gainor, J. F., Penault-Llorca, F., Subbiah, V., Drilon, A., André, F. & Curigliano, G. 2020. Progresses Toward Precision Medicine in RET-altered Solid Tumors. *Clin Cancer Res*.
65. Genzyme Europe B.V. 2022. Fachinformation Caprelsa® 100 mg/-300 mg Filmtabletten (Vandetanib). Stand: Mai 2022.
66. Ipsen Pharma 2022. Fachinformation COMETRIQ® 20 mg/80 mg Hartkapseln (Cabozantinib). Stand: März 2022.
67. Eli Lilly and Company 2022. INTERIM CLINICAL STUDY REPORT LOXO-RET-17001 (J2G-OX-JZJA) (MTC; DCO 15-Jun-2021) - (Approval Date: 24-Mar-2022 GMT).
68. Bardet, S., Ciappuccini, R., Lamartina, L. & Leboulleux, S. 2022. Unusual increase in carcinoembryonic antigen despite response to selpercatinib in two patients with medullary thyroid cancer. *European Thyroid Journal*, 11.
69. Matrone, A., Prete, A., Sartini, M. & Elisei, R. 2021. Significant response of medullary thyroid cancer choroidal metastases to highly selective RET inhibitor selpercatinib: a case report. *Ann Oncol* 32, 1447-9.
70. Koehler, V. F., Adam, P., Fuss, C. T., Jiang, L., Berg, E., Frank-Raue, K., Raue, F., Hoster, E., Knösel, T., Schildhaus, H.-U., Negele, T., Siebolts, U., Lorenz, K., Allelein, S., Schott, M., Spitzweg, C. & Kroiss, M. 2022. Treatment of RET-Positive Advanced Medullary Thyroid Cancer with Multi-Tyrosine Kinase Inhibitors-A Retrospective Multi-Center Registry Analysis. *Cancers*, 14.
71. Starenki, D. & Park, J.-I. 2015. Pediatric medullary thyroid carcinoma. *Journal of pediatric oncology*, 3, 29.
72. Eli Lilly Nederland B. V. 2022. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®) - Stand: September 2022.
73. Huang, L., Jiang, S. & Shi, Y. 2020. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001–2020). *Journal of Hematology & Oncology*, 13, 143.

74. Subbiah, V., Velcheti, V., Tuch, B. B., Ebata, K., Busaidy, N. L., Cabanillas, M. E., Wirth, L. J., Stock, S., Smith, S., Lauriault, V., Corsi-Travali, S., Henry, D., Burkard, M., Hamor, R., Bouhana, K., Winski, S., Wallace, R. D., Hartley, D., Rhodes, S., Reddy, M., Brandhuber, B. J., Andrews, S., Rothenberg, S. M. & Drilon, A. 2018. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. *Ann Oncol*, 29, 1869-76.
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-107 vom 13. Juli 2022.
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert, nach Cabozantinib und/oder Vandetanib Vortherapie, ≥ 12 Jahre) vom 2. September 2021.
77. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2022. *ICD-10-GM Version 2022* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/block-c73-c75.htm> [Abgerufen am 12.09.2022].
78. International Agency for Research on Cancer 2020. *Cancer fact sheets: Thyroid* [Online]. Verfügbar unter: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/32-Thyroid-fact-sheet.pdf> [Abgerufen am 12.09.2022].
79. Wiltshire, J. J., Drake, T. M., Uttley, L. & Balasubramanian, S. P. 2016. Systematic Review of Trends in the Incidence Rates of Thyroid Cancer. *Thyroid*, 26, 1541-52.
80. Li, M., Brito, J. P. & Vaccarella, S. 2020. Long-Term Declines of Thyroid Cancer Mortality: An International Age-Period-Cohort Analysis. *Thyroid*, 30, 838-46.
81. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) 2021. *Datenbankabfrage Schilddrüse (C73). Mortalität, Fallzahlen in Deutschland, letzte Aktualisierung: 21.12.2021* [Online]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html [Abgerufen am: 12.09.2022].
82. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) 2021. *Datenbankabfrage Schilddrüse (C73). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland, letzte Aktualisierung: 21.12.2021* [Online]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html [Abgerufen am: 12.09.2022].
83. Pisani, T., Bononi, M., Pantellini, F., Vecchione, A. & Giovagnoli, M. R. 2002. Thyroiditis and oncocytic carcinoma: incidental association? A case report. *Anticancer research*, 22, 3525-7.
84. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) 2019. *Prävalenzschätzung. Wie wurde die 5-Jahres-Prävalenz berechnet?* [Online].

Verfügbar

unter:

https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Praevalenzsschaetzung/praevalenzschaetzung_node.html [Abgerufen am: 12.09.2022].

85. Lilly Deutschland GmbH 2021. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Selpercatinib (Retsevmo®). Modul 3B. Fortgeschrittenes MTC mit RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib (Stand: 12. März 2021).
86. Lilly Deutschland GmbH 2022. Berechnungsschritte der Angaben in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 des Moduls 3B im Rahmen der Nutzenbewertung von Selpercatinib.
87. Tumorregister München (TRM) 2022. ICD-10 C73: Schilddrüsenkarzinom. Survival. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73_G-ICD-10-C73-Schilddruesenkarzinom-Survival.pdf (Abgerufen am: 12.09.2022).
88. Raue, F. 1998. German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry. German MTC/MEN Study Group. Medullary Thyroid Carcinoma/Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *Langenbeck's archives of surgery*, 383, 334-6.
89. Siironen, P., Hagström, J., Mäenpää, H. O., Louhimo, J., Arola, J. & Haglund, C. 2016. Lymph node metastases and elevated postoperative calcitonin: Predictors of poor survival in medullary thyroid carcinoma. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 55, 357-64.
90. Opsahl, E. M., Akslen, L. A., Schlichting, E., Aas, T., Brauckhoff, K., Hagen, A. I., Rosenlund, A. F., Sigstad, E., Grøholt, K. K., Mæhle, L., Engebretsen, L. F., Jørgensen, L. H., Varhaug, J. E. & Bjørø, T. 2019. Trends in Diagnostics, Surgical Treatment, and Prognostic Factors for Outcomes in Medullary Thyroid Carcinoma in Norway: A Nationwide Population-Based Study. *Eur Thyroid J*, 8, 31-40.
91. Ipsen Pharma GmbH 2021. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Cabozantinib (COMETRIQ®). Modul 3 A Behandlung eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms (Stand: 30. Juni 2021).
92. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2021. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Vandetanib (Caprelsa®). Modul 3 A. Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Stand: 30. September 2021).
93. Kantar Health 2020. CancerMPact® Treatment Architecture Thyroid Cancer, EU5.
94. Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) 2022. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021. Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13 (Stand: 31. März 2022).
95. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2019. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2L2W2) [Online].

96. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert, nach Cabozantinib und/oder Vandetanib Vortherapie, ≥ 12 Jahre) vom 2. September 2021.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib	Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC	kontinuierlich (zweimal täglich)	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation MTC A				
Cabozantinib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC <i>ohne vorangegangene Therapie mit MKI</i>	kontinuierlich	365	1
Vandetanib	<i>vorangegangene Therapie mit MKI</i>	kontinuierlich	365	1
Teilpopulation MTC B				
Best Supportive Care	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC <i>nach vorangegangener Therapie mit MKI</i>	Patientenindividuell unterschiedlich ¹		
Cabozantinib		kontinuierlich	365	1
Vandetanib		kontinuierlich	365	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>MKI: Multikinase-Inhibitor; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma); RET: Rearranged During Transfection</p> <p>¹Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie können patientenindividuell supportive Therapien bis hin zu Kinase-Inhibitoren indiziert sein.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Selpercatinib

Selpercatinib als Monotherapie wird zweimal täglich oral eingenommen [1]. Für die Behandlungsdauer von Selpercatinib wird daher rechnerisch ein Jahr angenommen und der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von 365 Tagen zugrunde gelegt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC ohne vorangegangene Therapie mit MKI

Cabozantinib

Cabozantinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten wird einmal täglich oral eingenommen [2]. Laut Fachinformation soll die Behandlung so lange fortgesetzt werden, bis klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert wird oder eine nicht akzeptable Toxizität auftritt. Für die Behandlungsdauer von Cabozantinib wird daher rechnerisch ein Jahr angenommen und der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von 365 Tagen zugrunde gelegt.

Vandetanib

Vandetanib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit MTC wird einmal täglich oral eingenommen [3]. Für die Behandlungsdauer von Vandetanib bei erwachsenen MTC-Patienten wird daher rechnerisch ein Jahr angenommen und der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von 365 Tagen zugrunde gelegt.

Die Dosierung und Behandlungsdauer von Vandetanib bei Kindern und Jugendlichen richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) [3]. Die KOF wird mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung des durchschnittlichen Körpergewichts bzw. der durchschnittlichen Körpergröße eines 12-jährigen Jugendlichen von 47,1 kg bzw. 1,56 m = 1,44 m² berechnet [4]. Da die durchschnittliche KOF bis zum 18. Lebensjahr ansteigt, werden nachfolgend nur Dosierungsschemata betrachtet, die ab einer KOF von 1,44 m² gelten.

Laut Fachinformation wird Vandetanib bei Jugendlichen mit einer KOF zwischen 1,2 m² bis 1,6 m² bzw. ab 1,6 m² einmal täglich oral eingenommen [3]. Für die Behandlungsdauer von Vandetanib bei jugendlichen MTC-Patienten wird daher rechnerisch ein Jahr angenommen und der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von 365 Tagen zugrunde gelegt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC nach vorangegangener Therapie mit MKI**Best Supportive Care**

Der Behandlungsmodus für eine Best-Supportive-Care (BSC) Behandlung sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen [5].

Eine Quantifizierung der Kosten für Arzneimittel und darüberhinausgehende Behandlungen, die im Rahmen von einer supportiven Therapie angewendet werden, erfolgte mit dem Schiedsstellenbeschluss von Nivolumab [6]. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten werden daher im Folgenden 15.000 € für eine patientenindividuell unterschiedliche und kontinuierliche supportive Versorgung angenommen.

Über die supportive Therapie hinaus kann auch der Einsatz von Kinase-Inhibitoren unter BSC verstanden werden. Zu den Wirkstoffen mit dokumentierter Wirksamkeit in diesem Umfeld gehören Sorafenib, Sunitinib, Lenvatinib, oder Pazopanib [7]. Die Jahrestherapiekosten variieren hier patientenindividuell je nach Einsatz der Therapie und bis zu 45.424,49 €.

Cabozantinib

Siehe Teilpopulation MTC A

Vandetanib

Siehe Teilpopulation MTC A

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Selpercatinib	Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC	kontinuierlich (zweimal täglich)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Teilpopulation MTC A			
Cabozantinib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC <i>ohne vorangegangene Therapie mit MKI</i>	kontinuierlich	365
Vandetanib		kontinuierlich	365
Teilpopulation MTC B			
Best Supportive Care	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC <i>nach vorangegangener Therapie mit MKI</i>	kontinuierlich	365
Cabozantinib		kontinuierlich	365
Vandetanib		kontinuierlich	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>MKI: Multikinase-Inhibitor; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma); RET: Rearranged During Transfection</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib	Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC	365	<i>Unter 50 kg:</i> 120 mg pro Gabe (2 x 120 mg pro Tag) entsprechend: 2 x 40 mg 2 x 80 mg <i>Ab 50 kg:</i> 320 mg pro Gabe (2 x 160 mg pro Tag) entsprechend: 4 x 80 mg	<i>Unter 50 kg:</i> 730 x 40 mg + 730 x 80 mg <i>Ab 50 kg:</i> 1.460 x 80 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation MTC A				
Cabozantinib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC <i>ohne vorangegangene Therapie mit MKI</i>	365	<u>Erwachsene:</u> 140 mg täglich entsprechend 1 x 80 mg + 3 x 20 mg <u>Jugendliche:</u> <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cabozantinib bei Jugendlichen sind bisher noch nicht erwiesen (keine Zulassung)</i>	<u>Erwachsene:</u> 365 x 80 mg + 1 095 x 20 mg <u>Jugendliche:</u> <i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cabozantinib bei Jugendlichen sind bisher noch nicht erwiesen (keine Zulassung)</i>
Vandetanib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC <i>ohne vorangegangene Therapie mit MKI</i>	365	<u>Erwachsene:</u> 300 mg täglich <u>Jugendliche:</u> KOF 1,2 m ² bis < 1,6 m ² : <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> <i>Woche 1 - 8:</i> 1 x täglich im Wechsel 100 mg / 200 mg <i>ab Woche 9:</i> 1 x täglich 200 mg <u>Folgejahr:</u> 1 x täglich 200 mg <u>Jugendliche:</u>	<u>Erwachsene:</u> 365 x 300 mg <u>Jugendliche:</u> KOF 1,2 m ² bis < 1,6 m ² : <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 702 x 100 mg <u>Folgejahr:</u> 730 x 100 mg <u>Jugendliche:</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			KOF ab 1,6 m ² : <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1-8: 1 x täglich 200 mg ab Woche 9: 1 x täglich 300 mg <u>Folgejahr:</u> 1 x täglich 300 mg	KOF ab 1,6 m ² : <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 112 x 100 mg + 309 x 300 mg <u>Folgejahr:</u> 365 x 300 mg
Teilpopulation MTC B				
Best Supportive Care	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC nach vorangegangener Therapie mit MKI	Patientenindividuell unterschiedlich ¹		
Cabozantinib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC nach vorangegangener Therapie mit MKI	Siehe Teilpopulation MTC A		
Vandetanib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC nach vorangegangener Therapie mit MKI	Siehe Teilpopulation MTC A		
kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; MKI: Multikinase-Inhibitor; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma); RET: Rearranged During Transfection				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
¹ Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie können patientenindividuell supportive Therapien bis hin zu Kinase-Inhibitoren indiziert sein.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel

Selpercatinib

Die empfohlene Dosis von Selpercatinib unter 50 kg Körpergewicht beträgt 120 mg zweimal täglich, entsprechend 2 x 40 mg und 2 x 80 mg (87.600 mg pro Patient pro Jahr). Ab 50 kg Körpergewicht beträgt die empfohlene Dosierung 160 mg zweimal täglich, entsprechend 4 x 80 mg [1]. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 1.460 x 80 mg (116.800 mg pro Patient pro Jahr).

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC ohne vorangegangene Therapie mit MKI

Cabozantinib

Die empfohlene Dosis von Cabozantinib beträgt 140 mg einmal täglich, eingenommen als eine orangefarbene 80 mg-Kapsel und drei graue 20 mg-Kapseln [2]. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 365 x 80 mg-Kapseln und 1.095 x 20 mg-Kapseln pro Patient pro Jahr (51.100 mg).

Vandetanib

Die empfohlene Dosis von Vandetanib bei erwachsenen Patienten mit MTC beträgt einmal täglich 300 mg, eingenommen unabhängig von den Mahlzeiten zu ungefähr derselben Tageszeit [3]. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 365 x 300 mg-Kapseln (109.500 mg pro Patient pro Jahr).

Die Dosierung bei Jugendlichen mit MTC sollte laut Fachinformation auf Basis der KOF nach einem festen Dosierungsregime erfolgen. Bei Jugendlichen mit einer KOF von 1,2 bis < 1,6 m² sollte die Anfangsdosis in den ersten acht Wochen abwechselnd 100 mg bzw. 200 mg betragen.

Nach 8 Wochen sollten nach guter Verträglichkeit der Anfangsdosis 200 mg täglich eingenommen werden [3]. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 702 x 100 mg Kapseln im ersten Behandlungsjahr (70.200 mg pro Patient pro Jahr) und 730 x 100 mg Kapseln (73.000 mg pro Patient pro Jahr) in den folgenden Behandlungsjahren.

Bei Jugendlichen mit einer KOF ab 1,6 m² sollte die Anfangsdosis 200 mg täglich betragen, nach 8 Wochen sollte bei guter Verträglichkeit auf 300 mg täglich gewechselt werden [3]. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 112 x 100 mg-Kapseln und 309 x 300 mg Kapseln (103.900 mg pro Patient pro Jahr) im ersten Behandlungsjahr und 365 x 300 mg Kapseln (109.500 mg pro Patient pro Jahr) in den folgenden Behandlungsjahren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC nach vorangegangener Therapie mit MKI

Best Supportive Care

Die Quantifizierung von BSC für den Jahresverbrauch für Arzneimittel und darüberhinausgehende Behandlungen variiert je nach Einsatz der Therapie patientenindividuell. Zum Einsatz können eine supportive Therapie in Anlehnung an den Schiedsstellenbeschluss von Nivolumab [6] bis hin zu weiteren Therapieoptionen mit dokumentierter Wirksamkeit von Kinase-Inhibitoren kommen. [7]

Cabozantinib

Siehe Teilpopulation MTC A

Vandetanib

Siehe Teilpopulation MTC A

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Selpercatinib	Retsevmo® (PZN 17533568) 56 Hartkapsel à 40 mg 1.058,86 €	999,09 € (58,00 €; 1,77 €)
	Retsevmo® (PZN 17533580) 56 Hartkapseln à 80 mg 2.088,78 €	1.971,01 € (116,00 €; 1,77 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Teilpopulation MTC A		
Cabozantinib	COMETRIQ® (PZN 10357826) 112 Hartkapseln (28 x 80 mg, 84 x 20 mg) 5.502,32 €	5.189,60 € (310,95 €; 1,77 €)
	Vandetanib	Caprelsa® (PZN 09279707) 30 Filmtabletten à 100 mg 2.408,27 €
Caprelsa® (PZN 09279713)		4.488,67 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	30 Filmtabletten à 300 mg 4.758,93 €	(268,49 €; 1,77 €)
Teilpopulation MTC B		
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich ¹	
Cabozantinib	<i>Siehe Teilpopulation MTC A</i>	
Vandetanib	<i>Siehe Teilpopulation MTC A</i>	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma); PZN: Pharmazentralnummer ¹ 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 €.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die angenommene Behandlungsdauer von einem Jahr wird grundsätzlich das wirtschaftlichste Arzneimittel in der entsprechenden Packungsgröße ausgewählt. Für die oral verabreichten Arzneimittel, für die keine maximal vorgegebene Behandlungsdauer vorliegt, erfolgt die Berechnung der Jahrestherapiekosten tablettengenau, und es wird kein Verwurf berücksichtigt. Der Apothekenverkaufspreis (AVP) sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, wie der Herstellerrabatt (§ 130a SGB V), wurden der Lauer-Steuer (Stand: 15. August 2022) entnommen [8]. Vom AVP wurden anschließend die vom Hersteller zu gewährenden Rabatte (§ 130a Abs. 1 SGB V) sowie der Apothekenabschlag für verschreibungspflichtige Arzneimittel in Höhe von derzeit 1,77 € (§ 130 Abs. 1 SGB V) abgezogen [9].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib	Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation MTC A				
Cabozantinib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC <i>ohne vorangegangene Therapie mit MKI</i>	Gesamteiweiß Liquor / Harn (EBM-Ziffer: 32237)	1	Median: 6 Standardisiert auf 1 Jahr: 26
Vandetanib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC <i>ohne vorangegangene Therapie mit MKI</i>	Überwachung der Alaninaminotransferase (EBM-Ziffer: 32070)	1	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Teilpopulation MTC B				
Best Supportive Care	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC <i>nach vorangegangener Therapie mit MKI</i>	Patientenindividuell unterschiedlich		
Cabozantinib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC <i>nach vorangegangener Therapie mit MKI</i>	<i>Siehe Teilpopulation MTC A</i>		
Vandetanib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC <i>nach vorangegangener Therapie mit MKI</i>	<i>Siehe Teilpopulation MTC A</i>		
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MKI: Multikinase-Inhibitor; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma); RET: Rearranged During Transfection				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden anhand der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen ermittelt. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels im Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt und das nur, sofern regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Testung auf eine RET-Fusion

Die Testung des Mutationsstatus stellt eine generelle Voraussetzung für die Einleitung einer Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Von der ESMO sind kürzlich detaillierte Empfehlungen für den routinemäßigen klinischen Nachweis von Alterationen des RET-Gens publiziert worden [10]. Die Testung des Mutationsstatus kann somit als Routineuntersuchung vor Beginn jedweder Therapie bei Patienten mit MTC angesehen werden, die dafür zusätzlich notwendigen GKV-Kosten werden im nachfolgenden nicht aufgeführt.

Zu bewertendes Arzneimittel***Selpercatinib***

Für Selpercatinib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC ohne vorangegangene Therapie mit MKI***Cabozantinib***

Laut Fachinformation von COMETRIQ® [2] sollte der Urin während der Behandlung regelmäßig auf Protein untersucht werden.

Vandetanib

Laut Fachinformation von Caprelsa® [3] wird eine periodische Überwachung der Alaninaminotransferase empfohlen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC nach vorangegangener Therapie mit MKI***Best Supportive Care***

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

Cabozantinib

Siehe Teilpopulation MTC A

Vandetanib

Siehe Teilpopulation MTC A

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Selpercatinib	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Teilpopulation MTC A	
Gesamteiweiß Liquor / Harn (EBM-Ziffer: 32237)	6,30 €
Überwachung der Alaninaminotransferase (EBM-Ziffer: 32070)	0,25 €
Teilpopulation MTC B	
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Gesamteiweiß Liquor / Harn (EBM-Ziffer: 32237)	<i>Siehe Teilpopulation MTC A</i>
Überwachung der Alaninaminotransferase (EBM-Ziffer: 32070)	<i>Siehe Teilpopulation MTC A</i>
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Selpercatinib

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC ohne vorangegangene Therapie mit MKI

Cabozantinib

Laut Fachinformation von COMETRIQ® [2] sollte der Urin während der Behandlung regelmäßig auf Protein untersucht werden.

Vandetanib

Laut Fachinformation von Caprelsa® [3] wird eine periodische Überwachung der Alaninaminotransferase empfohlen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC nach vorangegangener Therapie mit MKI

Best Supportive Care

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

Cabozantinib

Siehe Teilpopulation MTC A

Vandetanib

Siehe Teilpopulation MTC A

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Selpercatinib	Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Teilpopulation MTC A			
Cabozantinib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC <i>ohne vorangegangene Therapie mit MKI</i>	Gesamteiweiß Liquor / Harn (EBM-Ziffer: 32237)	37,80 €
Vandetanib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC <i>nach vorangegangener Therapie mit MKI</i>	Überwachung der Alaninaminotransferase (EBM-Ziffer: 32070)	1,00 €
Teilpopulation MTC B			
Best Supportive Care	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC <i>nach vorangegangener Therapie mit MKI</i>	Patientenindividuell unterschiedlich	
Cabozantinib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC <i>nach vorangegangener</i>	<i>Siehe Teilpopulation MTC A</i>	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	<i>Therapie mit MKI</i>		
Vandetanib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC nach vorangegangener Therapie mit MKI	<i>Siehe Teilpopulation MTC A</i>	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MKI: Multikinase-Inhibitor; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma); RET: Rearranged During Transfection			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib	Selpercatinib als Mono- therapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen	<i>Unter 50 kg:</i> 38.717,38 € <i>Ab 50 kg:</i> 51.387,05 €	-	-	<i>Unter 50 kg:</i> 38.717,38 € <i>Ab 50 kg:</i> 51.387,05 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Teilpopulation MTC A					
Cabozantinib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC <i>ohne vorangegangene Therapie mit MKI</i>	67.650,14 €	37,80 €	-	67.687,94 €
Vandetanib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC <i>ohne vorangegangene Therapie mit MKI</i>	<u>Erwachsene:</u> 54.612,15 € <u>Jugendliche (KOF 1,2 m² bis < 1,6 m²):</u> <i>Erstes Behandlungsjahr:</i> 53.170,65 € <i>Folgejahr:</i> 55.291,42 € <u>Jugendliche (KOF ab 1,6 m²):</u> <i>Erstes Behandlungsjahr:</i> 54.716,37 € <i>Folgejahr:</i>	1,00 €	-	<u>Erwachsene:</u> 54.613,15 € <u>Jugendliche (KOF 1,2 m² bis < 1,6 m²):</u> <i>Erstes Behandlungsjahr:</i> 53.171,65 € <i>Folgejahr:</i> 55.292,42 € <u>Jugendliche (KOF ab 1,6 m²):</u> <i>Erstes Behandlungsjahr:</i> 54.717,37 € <i>Folgejahr:</i>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfsstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
		54.612,15 €			54.613,15 €
Teilpopulation MTC B					
Best Supportive Care	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC nach vorangegangener Therapie mit MKI	Patientenindividuell unterschiedlich ¹			
Cabozantinib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC nach vorangegangener Therapie mit MKI	Siehe Teilpopulation MTC A			
Vandetanib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC nach vorangegangener Therapie mit MKI	Siehe Teilpopulation MTC A			
<p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; MKI: Multikinase-Inhibitor; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma); RET: Rearranged During Transfection</p> <p>¹Im 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 €.</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation

Die Zielpopulation von Selpercatinib umfasst erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC. Aufgrund der verschiedenen Therapieoptionen für MTC-Patienten sind derzeit die zu erwartenden Marktanteile von Selpercatinib nicht zuverlässig abzuschätzen. Bei der Herleitung der Patientenzahlen wurde darüber hinaus nicht berücksichtigt, dass nicht alle MTC-Patienten vor Beginn einer systemischen Therapie auf den RET-Mutations-Status ihres Tumorgewebes getestet werden.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Selpercatinib nicht angezeigt, wenn eine Überempfindlichkeit gegen Selpercatinib oder eines der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels besteht. Die Behandlung mit Selpercatinib wird während einer Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne effektive Maßnahmen zur Kontrazeption nicht empfohlen [1]. Die Rate an Therapieabbrüchen in der Versorgungsrealität ist zum jetzigen Zeitpunkt schwierig einzuschätzen. In der zulassungsrelevanten Studie LIBRETTO-001 brachen 7,2% der Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Studienmedikation ab [11].

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Es ist zu erwarten, dass die Patienten in der Zielpopulation sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich mit Selpercatinib behandelt werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da zum aktuellen Zeitpunkt eine zuverlässige Schätzung zu den zu erwartenden Versorgungsanteilen nicht möglich ist, können auch keine Änderungen von Jahrestherapiekosten plausibel dargelegt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationen bezüglich des Anwendungsmodus und der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen. Für Informationen zu Preisen wurden die Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2022) [8] sowie der EBM (Stand: 2. Quartal) [12] herangezogen. Die Berechnungen wurden in Excel mit nicht gerundeten Zahlen durchgeführt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B. V. 2022. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®) - Stand: September 2022.
2. Ipsen Pharma 2022. Fachinformation COMETRIQ® 20 mg/80 mg Hartkapseln (Cabozantinib). Stand: März 2022.
3. Genzyme Europe B.V. 2022. Fachinformation Caprelsa® 100 mg/-300 mg Filmlipetten (Vandetanib). Stand: Mai 2022.
4. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE Bund) *Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht.* [Online]. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=5501936&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid [Zugriff am 27.07.2022].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert, nach Cabozantinib und/oder Vandetanib Vortherapie, ≥ 12 Jahre) vom 2. September 2021.
6. Gemeinsame Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V 2016. Antrag auf Festsetzung des Vertragsinhalts für das Arzneimittel Nivolumab (Opdivo®) nach § 130b Abs. 4 SGB V.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2022. Thyroid Carcinoma Version 1.2022 - April 5, 2022.
8. WEBAPO Infosystem - Lauer - Fischer *Auszüge aus der Lauer-Taxe für das Nutzendossier Selpercatinib.* [Online]. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff am Abgerufen zum Stand vom 15.08.2022].
9. Lilly Deutschland GmbH 2022. Herleitungsschritte der Angaben im Abschnitt 3.3. des Moduls 3B im Rahmen der Nutzenbewertung von Selpercatinib.
10. Belli, C., Penault-Llorca, F., Ladanyi, M., Normanno N, Scoazec J-Y, Lacroix L, Reis-Filho J.S., Subbiah V., Gainor J.F., Endris V., Repetto M., Drilon A., Scarpa A., André F., Douillard J-Y & G., C. 2021. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. *Ann Oncol*, article in press.

11. Eli Lilly and Company 2022. INTERIM CLINICAL STUDY REPORT LOXO-RET-17001 (J2G-OX-JZJA) (MTC; DCO 15-Jun-2021) - (Approval Date: 24-Mar-2022 GMT).
12. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2022. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 2. Quartal 2022 (04.07.2022).
[https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt - Stand 2. Quartal 2022.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2022.pdf).

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Selpercatinib wurden der Zusammenfassung der Fachinformation entnommen ([1] Stand: September 2022).

Diagnostik

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

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Infrastruktur

Dieses Arzneimittel bedarf keiner besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung. Es bestehen keine weiteren Anforderungen an die Infrastruktur.

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene, gewichtsabhängige Dosis von Retsevmo ist:

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

Retsevmo ist zum Einnehmen bestimmt. Die Kapseln sollen als Ganzes geschluckt werden (Patienten sollen die Kapsel vor dem Schlucken nicht öffnen, zerbrechen oder kauen) und können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Patienten sollten die Kapseln jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit einnehmen. Im Fall einer gleichzeitigen Therapie mit einem Protonenpumpen-Inhibitor muss Retsevmo mit Nahrung eingenommen werden. Retsevmo sollte 2 Stunden vor oder 10 Stunden nach der Einnahme von Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten verabreicht werden.

Behandlungsdauer

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

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn der Patient sich erbricht oder eine Dosis auslässt, sollte er angewiesen werden, die nächste Dosis wie ursprünglich geplant einzunehmen; eine zusätzliche Dosis sollte nicht eingenommen werden.

Überdosierung

Symptome einer Überdosierung wurden nicht festgestellt. Im Falle einer vermuteten Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung durchgeführt werden.

Dosisanpassungen

Die jeweils vorgesehene Selpercatinib Dosis sollte um 50% reduziert werden, wenn sie parallel mit einem starken Cytochrom P450 (CYP) 3A-Inhibitor verabreicht wird. Wenn der CYP3A-Inhibitor abgesetzt wird, sollte Selpercatinib auf die Dosis erhöht werden, die vor Einnahme des Inhibitors verwendet wurde (nach 3 – 5 Halbwertszeiten des CYP3A-Inhibitors).

Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion erforderlich machen. Die Retsevmo Dosisanpassungen sind in Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20 zusammengefasst.

Tabelle 3-19: Empfehlungen zur gewichtsabhängigen Dosisanpassung bei unerwünschten Ereignissen

Dosisanpassung	Erwachsene und Jugendliche ≥ 50 kg	Erwachsene und Jugendliche < 50 kg
Startdosis	160 mg zweimal täglich oral	120 mg zweimal täglich oral
Erste Dosisreduktion	120 mg zweimal täglich oral	80 mg zweimal täglich oral
Zweite Dosisreduktion	80 mg zweimal täglich oral	40 mg zweimal täglich oral
Dritte Dosisreduktion	40 mg zweimal täglich oral	nicht zutreffend
kg: Kilogramm; mg: Milligramm Quelle: [1]		

Tabelle 3-20: Empfohlene Dosisanpassungen bei unerwünschten Ereignissen

Unerwünschte Arzneimittelwirkung		Dosisanpassung
Erhöhung von ALT oder AST	Grad 3 oder Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung unterbrechen bis zum Rückgang der Toxizität auf den Ausgangswert. Wiedereinnahme mit einer um 2 Stufen reduzierten Dosis. • Wenn Selpercatinib mindestens 2 Wochen ohne wiederkehrende Erhöhung von ALT oder AST vertragen wurde, Erhöhung der Dosis um 1 Stufe. • Wenn Selpercatinib mindestens 4 Wochen ohne wiederkehrende Erhöhung vertragen wurde, Erhöhung der Dosis auf die Dosis, die vor dem Auftreten der Grad 3 oder Grad 4 AST- oder ALT-Erhöhung eingenommen wurde. • Dauerhaftes Absetzen von Selpercatinib, wenn ALT- oder AST-Erhöhung Grad 3 oder 4 wiederholt auftritt trotz Dosisanpassungen.
Überempfindlichkeit	Alle Grade	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung unterbrechen und Beginn einer Corticosteroid-Gabe von 1 mg/kg bis zum Rückgang der Toxizität. Neustart der Selpercatinib-Gabe mit 40 mg zweimal täglich unter Weiterführung der begleitenden Steroid-Behandlung. Abbruch der Selpercatinib-Einnahme bei wiederkehrender Überempfindlichkeit. • Wenn Selpercatinib nach mindestens 7 Tagen ohne wiederkehrende Überempfindlichkeit vertragen wird, wird die Selpercatinib Dosis jede Woche schrittweise um 1 Dosis-Level erhöht, bis die Dosis erreicht ist, die vor Auftreten der Überempfindlichkeit eingenommen wurde. Ausschleichen der Steroid-Dosis, nachdem die Selpercatinib Ziel-Dosis für mindestens 7 Tage vertragen wurde.
QT-Intervall-Verlängerung	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Bei einem QTcF-Intervall von > 500 ms wird die Behandlung unterbrochen, bis das QTcF-Intervall < 470 ms ist oder zum Ausgangswert zurückkehrt. • Fortsetzen der Selpercatinib Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosis.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Dauerhaftes Absetzen von Selpercatinib, wenn die QT-Verlängerung nach zwei Dosisreduktionen inakzeptabel bleibt oder der Patient Anzeichen oder Symptome einer schweren Arrhythmie zeigt.
Hypertonie	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Vor Beginn der Behandlung sollte der Blutdruck des Patienten kontrolliert sein. • Selpercatinib sollte bei klinisch relevanter Hypertonie vorübergehend abgesetzt werden, bis diese mit einer antihypertensiven Therapie kontrolliert ist. Wenn klinisch indiziert, kann die Selpercatinib-Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Selpercatinib sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn der klinisch signifikante Bluthochdruck nicht kontrolliert werden kann.

Unerwünschte Arzneimittelwirkung		Dosisanpassung
Hämorrhagische Ereignisse	Grad 3 oder Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Bis zur Wiederherstellung sollte die Selpercatinib-Behandlung unterbrochen werden. • Abbruch von Selpercatinib bei schweren oder lebensbedrohlichen hämorrhagischen Ereignissen.
Andere unerwünschte Ereignisse	Grad 3 oder Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Bis zur Wiederherstellung sollte die Selpercatinib-Behandlung unterbrochen werden. • Abbruch von Selpercatinib bei schweren oder lebensbedrohlichen Ereignissen.
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; ms: Millisekunden; QTcF: QT Interval Corrected According to Fridericia's Formula Quelle: [1]		

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Dosisanpassungen aufgrund des Alters sind nicht erforderlich.

Es wurden keine relevanten Unterschiede bei den unerwünschten Ereignissen oder der Wirksamkeit von Selpercatinib zwischen ≥ 65 -jährigen und jüngeren Patienten beobachtet. Bei den ≥ 75 -jährigen Patienten sind nur begrenzt Daten verfügbar.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionseinschränkung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder für dialysepflichtige Patienten liegen keine Daten vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die engmaschige Überwachung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist wichtig. Es ist keine Dosisanpassung für Patienten mit leichter (Child-Pugh Klasse A) oder moderater (Child-Pugh Klasse B) Leberfunktionseinschränkung erforderlich. Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh Klasse C) sollten mit 80 mg Selpercatinib zweimal täglich behandelt werden.

Kinder und Jugendliche

Retsevmo sollte bei Kindern unter 12 Jahren nicht verwendet werden. Es sind keine Daten zu Kindern oder Jugendlichen mit RET-Fusions-positivem NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom verfügbar. Retsevmo ist für eine Behandlung von RET-mutiertem MTC bei Patienten ab 12 Jahren vorgesehen. Zu RET-mutiertem MTC sind bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nur sehr begrenzt Daten verfügbar. Patienten sollten gewichtsabhängig behandelt werden. Basierend auf den Ergebnissen einer präklinischen Studie müssen offene Wachstumsfugen bei jugendlichen Patienten überwacht werden. Eine Unterbrechung oder ein

Absetzen der Therapie sollte auf Grundlage des Schweregrads jeglicher Anomalien der Wachstumsfugen und einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung abgewogen werden.

Überwachungsmaßnahmen

Die engmaschige Überwachung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist wichtig. ALT und AST sollten vor Beginn der Selpercatinib-Therapie überprüft werden, alle 2 Wochen während der ersten 3 Monate der Behandlung, monatlich für die nächsten 3 Monate der Behandlung und ansonsten wenn klinisch indiziert.

Der Blutdruck der Patienten sollte vor und während der Selpercatinib-Behandlung überwacht und je nach Notwendigkeit mit einer antihypertensiven Standardtherapie behandelt werden.

Bevor eine Selpercatinib-Therapie begonnen wird, sollten Patienten ein QTcF-Intervall von ≤ 470 ms und Serum-Elektrolyte im Normbereich aufweisen. Elektrokardiogramme und Serum-Elektrolyte sollten bei allen Patienten überwacht werden: nach 1 Woche Selpercatinib-Therapie, mindestens monatlich für die ersten 6 Monate und anderenfalls, wie klinisch indiziert, angepasst an die Häufigkeit von Risikofaktoren wie Durchfall, Erbrechen und/oder Übelkeit. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalzämie sollten vor der Einleitung und während der Behandlung von Selpercatinib korrigiert werden. Das QT-Intervall sollte mit Hilfe von EKGs häufiger bei Patienten überwacht werden, die eine Behandlung mit Begleitmedikamenten benötigen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern.

Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Nicht zutreffend.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Selpercatinib

Selpercatinib wird über CYP3A4 metabolisiert. Deshalb können Arzneimittel, die die CYP3A4-Enzymaktivität beeinflussen, die Pharmakokinetik von Selpercatinib verändern. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte aufgrund des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Selpercatinib 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, da seine orale Bioverfügbarkeit 73% beträgt und seine Exposition durch die parallele Verabreichung des P-gp-Inhibitors Rifampicin nur minimal erhöht wurde (Erhöhung der Selpercatinib Area Under the Curve [AUC]₀₋₂₄ um etwa 6,5% und des maximalen Serumkonzentrations [C_{max}]-Wertes um 19%).

Wirkstoffe, die die Selpercatinib-Plasmakonzentrationen erhöhen können

Die parallele Verabreichung einer Einzeldosis 160 mg Selpercatinib mit Itraconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte C_{max} um 30% und die AUC von Selpercatinib um 130%, verglichen mit der alleinigen Selpercatinib-Gabe. Wenn starke CYP3A- und/oder P-gp-Inhibitoren parallel verabreicht werden müssen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf,

Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Posaconazol und Nefazodon, sollte die Selpercatinib-Dosis reduziert werden.

Wirkstoffe, die die Selpercatinib-Plasmakonzentrationen vermindern können

Die parallele Verabreichung von Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor, führte zu einem Rückgang der Selpercatinib-AUC um etwa 87% und C_{\max} um etwa 70% im Vergleich zur alleinigen Gabe von Selpercatinib. Deshalb sollte der gleichzeitige Einsatz von starken CYP3A4-Induktoren, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), vermieden werden.

Auswirkungen von Selpercatinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel (Anstieg der Plasmakonzentration)

Empfindliche CYP2C8-Substrate

Selpercatinib erhöhte bei Repaglinid (einem CYP2C8-Substrat) die C_{\max} um etwa 91% und die AUC um etwa 188%. Daher sollte eine parallele Verabreichung mit empfindlichen CYP2C8-Substraten (z. B. Odiaquin, Cerivastatin, Enzalutamid, Paclitaxel, Repaglinid, Torasemid, Sorafenib, Rosiglitazon, Buprenorphin, Selexipag, Dasabuvir and Montelukast) vermieden werden.

Empfindliche CYP3A4-Substrate

Selpercatinib erhöhte bei Midazolam (einem CYP3A4-Substrat) die C_{\max} um etwa 39% und die AUC um etwa 54%. Daher sollte eine gleichzeitige Anwendung mit empfindlichen CYP3A4-Substraten (z. B. Alfentanil, Avanafil, Buspiron, Conivaptan, Darifenacin, Darunavir, Ebastin, Lomitapid, Lovastatin, Midazolam, Naloxegol, Nisoldipin, Saquinavir, Simvastatin, Tipranavir, Triazolam, Vardenafil) vermieden werden.

Gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die den Magen-pH beeinflussen

Selpercatinib weist eine pH-abhängige Löslichkeit auf mit geringerer Löslichkeit bei höheren pH-Werten. Bei Gabe mehrfacher täglicher Ranitidin-Dosen (H_2 -Rezeptor-Antagonist), die 2 Stunden nach der Selpercatinib-Dosis gegeben wurden, wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede der Selpercatinib-Pharmakokinetik beobachtet.

Gleichzeitige Gabe von Protonenpumpen-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von mehrfachen täglichen Omeprazol-Dosen (einem Protonenpumpen-Inhibitor) verringerte die Selpercatinib AUC_{0-12h} und C_{\max} , wenn Selpercatinib auf nüchternen Magen eingenommen wurde. Die parallele Gabe von mehrfachen täglichen Omeprazol-Dosen hat die Selpercatinib AUC_{0-12h} und C_{\max} , bei Einnahme von Retsevmo mit Nahrung nicht wesentlich verändert.

Gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die Transporter-Substrate sind

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

Substraten, wie zum Beispiel Kreatinin, auftreten. Selpercatinib ist ein in vitro Inhibitor von P-gp und BCRP. Bei Einnahme eines P-gp-Substrates (z. B. Fexofenadin, Dabigatran, Etexilol, Digoxin, Colchicin, Saxagliptin) sollte Vorsicht geboten sein.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen und Männern

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens eine Woche nach der letzten Selpercatinib-Dosis eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollen eine effektive Kontrazeption während der Behandlung und für mindestens eine Woche nach der letzten Selpercatinib-Dosis anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Selpercatinib bei Schwangeren vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Der Einsatz von Retsevmo in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne Anwendung eines Verhütungsmittels wird nicht empfohlen. Es darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Selpercatinib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für gestillte Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Retsevmo und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis eingestellt werden.

Fertilität

Beim Menschen sind keine Daten zum Effekt von Selpercatinib auf die Fertilität verfügbar.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patientengruppe liegen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Selpercatinib ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (Summary of Product Characteristics, SmPC, Anhang IIB [2]).

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (Periodic Safety Update Report, PSUR) für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG (Europäische Gemeinschaft) vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates, EURD) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt (SmPC, Anhang IIC [2]).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patientengruppe liegen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risk-Management-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (SmPC, Anhang IID [2]).

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patientengruppe liegen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risk-Management-Plan (RMP) ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen [3]. Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Selpercatinib sieht der RMP routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung vor sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation [1], siehe Tabelle 3-21.

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der Fachinformation

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Keine	
Wichtige potenzielle Risiken	
Leberschädigung	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Empfehlungen zu spezifischen klinischen Maßnahmen, um das Risiko zu beherrschen: <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zur Überwachung der Leberfunktion (Abschnitt 4.2 der Fachinformation) • Empfehlungen zum Management von erhöhten Transaminasen (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)
Herzrhythmusstörung aufgrund einer Verlängerung des QT-Intervalls	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Empfehlungen zu spezifischen klinischen Maßnahmen, um das Risiko zu beherrschen: <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zur Überwachung des Elektrokardiogramms (Abschnitt 4.4 der Fachinformation) • Empfehlungen zum Management einer Verlängerung des QT-Intervalls (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Empfehlungen zu spezifischen klinischen Maßnahmen, um das Risiko

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
	zu beherrschen: <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen für Frauen und Männer im gebärfähigen Alter (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)
Anomalien der Wachstumsplatte bei pädiatrischen Patienten	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitt 4.2 der Fachinformation <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)
Fehlende Information	
Exposition und Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation Eine Studie zur klinischen Pharmakologie, in der der Effekt einer Leberfunktionseinschränkung auf die Pharmakokinetik von Selpercatinib untersucht wurde, ist abgeschlossen. Die Fachinformation wurde in Bezug auf die Daten zu Sicherheit und Pharmakokinetik aktualisiert.
Exposition und Sicherheit bei Patienten mit kardiologischen Einschränkungen	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Nicht zutreffend
Quelle: [1; 3]	

Es sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung geplant [3].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patientengruppe liegen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

Weitere Maßnahmen

Da es sich um eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ handelt, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 14a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen (SmPC, Anhang IIE [2]), siehe Tabelle 3-22.

Tabelle 3-22: Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

Beschreibung	Fällig am
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib bei der Behandlung von Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC, RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom und RET-mutiertem MTC weiter zu bestätigen, hat der MAH die finalen Daten der zentralen Studie LIBRETTO-001 vorzulegen bis zum	31. Dezember 2023
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib bei der Behandlung von Patienten mit RET-Fusions-positivem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom weiter zu bestätigen, hat der MAH den klinischen Studienbericht der Phase 3-Studie J2G-MC-JZJC (Studie LIBRETTO-431) von Selpercatinib verglichen mit einer Platin-basierten- und einer Pemetrexed-Therapie mit oder ohne Pembrolizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem RET-Fusions-positivem nicht-plattenepithelialen NSCLC vorzulegen. Der CSR ist einzureichen bis zum	31. Dezember 2024
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib bei der Behandlung von Patienten mit RET-mutiertem medulläres Schilddrüsenkarzinom weiter zu bestätigen, hat der MAH den klinischen Studienbericht der Phase 3-Studie J2G-MC-JZJB (Studie LIBRETTO-531) von Selpercatinib verglichen mit der ärztlichen Wahl von Cabozantinib oder Vandetanib bei Patienten mit progressivem, fortgeschrittenem, Kinaseinhibitor-naivem RET-mutierten MTC vorzulegen. Der CSR ist einzureichen bis zum	30. September 2025
CSR: Studienbericht (Clinical Study Report); MAH: Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder); MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged during Transfection. Quelle: [2]	

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen als die in Abschnitt 3.4.1 genannten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen als die in Abschnitt 3.4.1 genannten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben wurden der Fachinformation, der SmPC und dem RMP zu Selpercatinib entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B. V. 2022. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®) - Stand: September 2022.
2. Eli Lilly Nederland B. V. 2022. EPAR Product Information Selpercatinib.
3. Eli Lilly and Company 2022. EU Risk Management Plan (RMP) - Version 3.0 - Approval Date: 15 Jul 2022 GMT.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Gezielte Untersuchung einer/eines krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden Translokation/Fusionsgens z. B. GOP 19452 (weitere GOP-Ziffern vorhanden)	Das Vorhandensein einer <i>RET</i> -Gen Fusion (NSCLC und nicht-medulläres Schilddrüsenkarzinom) oder Mutation (MTC) sollte vor Beginn der Behandlung mit Retsevmo durch einen validierten Test bestätigt werden. <i>Seite 3, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</i>	ja
2	Messen des Blutdrucks (enthalten in Versichertenpauschale)	Der Blutdruck des Patienten sollte vor und während der Selpercatinib-Behandlung überwacht [werden]. <i>Seite 7, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i>	ja
3	Überprüfung Blutbild und Gerinnungsparameter • GPT (= ALT) (GOP 32070)	ALT und AST sollten vor Beginn der Selpercatinib-Therapie überprüft werden, alle 2 Wochen während der ersten 3 Monate der Behandlung, monatlich für die	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	<ul style="list-style-type: none"> • GOT (= AST) (GOP 32069) 	<p>nächsten 3 Monate der Behandlung und ansonsten wenn klinisch indiziert</p> <p><i>Seite 6, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i></p>	
4	<p>EKG-Monitoring (enthalten in Versichertenpauschale)</p> <p>Quantitative Bestimmung von Elektrolyten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kalium (GOP 32081) • Calcium (GOP 32082) • Natrium (GOP 32083) • Chlorid (GOP 32084) • Eisen (GOP 32085) • Phosphat (GOP 32086) • Magnesium (GOP 32248) 	<p>Bevor eine Selpercatinib-Therapie begonnen wird, sollten Patienten ein QTcF-Intervall von ≤ 470 ms und Serum-Elektrolyte im Normbereich aufweisen. Elektrokardiogramme und Serum-Elektrolyte sollten bei allen Patienten überwacht werden: nach 1 Woche Selpercatinib-Therapie, mindestens monatlich für die ersten 6 Monate und anderenfalls, wie klinisch indiziert, angepasst an die Häufigkeit von Risikofaktoren wie Durchfall, Erbrechen und/oder Übelkeit. [...] Überwachen Sie das QT-Intervall mit Hilfe von EKGs häufiger bei Patienten, die eine Behandlung mit Begleitmedikamenten benötigen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern.</p> <p><i>Seite 7, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i></p>	ja
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EKG: Elektrokardiogramm; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RET: Rearranged During Transfection</p>			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand: September 2022 [1]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23 sind bereits vollständig im aktuell gültigen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Stand EBM: 2. Quartal 2022 (04. Juli 2022) [2]

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Eli Lilly Nederland B. V. 2022. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®) - Stand: September 2022.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2022. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 2. Quartal 2022 (04.07.2022). https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2022.pdf.