



IQWiG-Berichte – Nr. 1479

**Selpercatinib
(RET-mutiertes medulläres
Schilddrüsenkarzinom,
Erstlinie) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A22-106
Version: 1.0
Stand: 22.12.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

04.10.2022

Interne Auftragsnummer

A22-106

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Matthias Breidert, Kantonsspital Olten

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

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christian Siebel
- Nadia Abu Rajab
- Christiane Balg
- Ulrich Grouven
- Kirsten Janke
- Claudia Kapp
- Daniela Preukschat
- Annette Pusch-Klein

Schlagwörter

Selpercatinib, Schilddrüsentumoren, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT03157128

Keywords

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC).

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.10.2022 übermittelt.

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

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

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA¹). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Breidert, Matthias	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung	I.11
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.12
I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz	I.13
I 3.1.1 Evidenz zu Selpercatinib	I.13
I 3.1.2 Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	I.15
I 3.1.3 Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien	I.17
I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz	I.18
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.22
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.23
I 6 Literatur	I.24
I Anhang A Suchstrategien	I.27
I Anhang B Vom pU vorgelegte Evidenz	I.28
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.30

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selpercatinib	I.5
Tabelle 3: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selpercatinib	I.11
Tabelle 5: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.23
Tabelle 6: Vom pU vorgelegte Evidenz	I.28

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAIC	Matching-adjusted indirect Comparison
MTC	medulläres Schilddrüsenkarzinom
MTD	Maximal tolerierbare Dosis
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RET	Rearranged during Transfection
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.10.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich mit Vandetanib oder Cabozantinib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Rearranged-during-Transfection(RET)-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC). Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie. Die Bewertung von Selpercatinib bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen, wurde bereits durchgeführt (siehe Dossierbewertung A21-28 sowie Beschluss und Tragende Gründe des G-BA) und ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selpercatinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC; Erstlinientherapie	Vandetanib oder Cabozantinib ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurde davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen und lokale Behandlungsoptionen nicht mehr in Betracht kommen. Gemäß G-BA wird zudem davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer Symptomatik die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich oder zum adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zum Vergleich von Selpercatinib mit Cabozantinib oder Vandetanib wurde zwar die potenziell relevante RCT LIBRETTO-531 identifiziert, in die Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem RET-mutiertem MTC ohne vorherige Therapie mit Kinase-Inhibitoren eingeschlossen werden. Ergebnisse dieser noch laufenden Studie liegen jedoch bisher noch nicht vor.

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

Vom pU vorgelegte Evidenz zu Selpercatinib – Studie LIBRETTO-001

Die Studie LIBRETTO-001 ist eine noch laufende nicht kontrollierte, prospektive Basket-Studie in 2 Phasen. In der bereits abgeschlossenen Phase 1 wurde die maximal tolerierbare Dosis (MTD) bestimmt. In der noch laufenden Phase 2 wurde die MTD in mehreren Patientenkohorten angewendet. Die beiden Phasen wurden bereits in der Dossierbewertung A21-28 im Detail beschrieben.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem MTC ohne vorherige systemische Therapie relevant. Die vom pU vorgelegte Teilpopulation, umfasst dagegen auch Patientinnen und Patienten, die bereits eine systemische Vortherapie erhielten (19,0 %).

Die vom pU vorgelegten Daten umfassen zudem Patientinnen und Patienten sowohl aus Phase 1 als auch aus Phase 2 der Studie. Der pU gibt hierzu an, dass in Übereinstimmung mit der Durchführung der Studie LIBRETTO-001 und den regulatorischen Analysen keine Restriktionen hinsichtlich der Startdosis von Selpercatinib vorgenommen wurden. Von den Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation erhielten 13,4 % eine von den Empfehlungen der Fachinformation abweichende Startdosis.

Der pU stellt in Modul 4 B Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 dar. Aus seiner Sicht zeigen die intraindividuellen Veränderungen im Verlauf der Behandlung mit Selpercatinib gegenüber dem Behandlungsbeginn eine Verringerung der Symptomlast (insbesondere der Diarrhö, Schmerzen und der Fatigue) und eine Verbesserung der Lebensqualität. Darüber hinaus zeigen sich aus Sicht des pU hohe Raten des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens (PFS) sowie hohe Raten von Patientinnen und Patienten mit objektivem Tumoransprechen.

Vom pU vorgelegte Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU hat für seine angestrebten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien auf der Vergleichsseite die Studien EXAM, Koehler 2022, Studie 104, Studie 008 und Valerio 2020 identifiziert. Bei der Studie EXAM handelt es sich um eine RCT zum Vergleich von Cabozantinib mit Placebo, bei den übrigen 4 Studien um nicht kontrollierte Studien zu Cabozantinib und / oder Vandetanib. Der pU entnimmt die im Dossier dargestellten Daten den jeweiligen Publikationen der Studien sowie für die Studie EXAM, die Studie 104 und die Studie 008, die bereits Gegenstand von Nutzenbewertungen von Cabozantinib bzw. Vandetanib waren, den jeweils öffentlich verfügbaren Informationen aus den Dossiers. Darüber hinaus identifiziert der pU 5 weitere Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die er jedoch nicht für seine Vergleiche heranzieht, weil laut Angabe des pU in diesen keine differenzierte Darstellung für Patientinnen und Patienten mit RET-mutiertem MTC erfolgte, nur für eine geringe Anzahl an RET-mutierten Patientinnen und Patienten Daten vorliegen, ausschließlich Kinder und Jugendliche eingeschlossen wurden oder die Dosierung nicht zulassungskonform erfolgte.

Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Für den Vergleich von Selpercatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pU für die von ihm herangezogene Teilpopulation die Ergebnisse des 4. Datenschnitts (15.06.2021) zu den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS, Tumoransprechen und zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen jeweils den Ergebnissen der 5 Studien seines Studienpools auf der Vergleichsseite gegenüber. Dabei berücksichtigt er je nach Verfügbarkeit von Daten für die einzelnen oben genannten Endpunkte folgende Studien auf der Vergleichsseite:

- Gesamtüberleben: Koehler 2022 (Vandetanib / Cabozantinib)
- PFS: EXAM (Cabozantinib), Koehler 2022 (Vandetanib / Cabozantinib), Studie 104 (Vandetanib), Valerio 2020 (Vandetanib)
- Tumoransprechen: Koehler 2022 (Vandetanib / Cabozantinib), Studie 008 (Vandetanib), Studie 104 (Vandetanib)
- Nebenwirkungen: EXAM (Cabozantinib), Koehler 2022 (Vandetanib / Cabozantinib), Studie 008 (Vandetanib), Studie 104 (Vandetanib), Valerio 2020 (Vandetanib)

Der pU legt jeweils separate indirekte Vergleiche der Studie LIBRETTO-001 mit den einzelnen Armen aus den verschiedenen Studien auf der Vergleichsseite vor. Dabei legt er jeweils sowohl nicht gewichtete Vergleiche als auch Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analysen vor. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS sowie für einzelne Kategorien des Tumoransprechens standen aus den jeweiligen Quellen Kaplan-Meier-Kurven zur Verfügung, aus denen Daten generiert wurden, die für Ereigniszeitanalysen herangezogen wurden. Für weitere Kategorien des Tumoransprechens und für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen berechnet der pU näherungsweise relative Risiken mit 95%-Konfidenzintervallen.

Insgesamt beansprucht der pU bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz (Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien sowie die Studie LIBRETTO-001) für Selpercatinib einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens geringen Zusatznutzen.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die vom pU in Modul 4 B vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies wird nachfolgend erläutert.

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

Der pU legt die Ergebnisse der nicht kontrollierten Studie LIBRETTO-001 vor und führt deskriptive Betrachtungen der Ergebnisse durch. Die Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Vom pU vorgelegte Vergleiche nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet

Die vom pU vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Dies wird nachfolgend begründet.

Patientenpopulationen nicht vergleichbar

Die Studien auf Interventions- und Vergleichsseite sind bezüglich der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht vergleichbar. Insbesondere zeigen sich Unterschiede im Krankheitsverlauf. So bestehen zwischen der vom pU herangezogenen Patientenpopulation der Studie LIBRETTO-001 und denen der Studien zur Vergleichstherapie deutliche Unterschiede hinsichtlich des zeitlichen Abstands zwischen Diagnose der Erkrankung und dem Beginn der Therapie mit Selpercatinib bzw. der Vergleichstherapie. Im Vergleich zu den Studien Koehler 2022 und Valerio 2020 war die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn in der Studie LIBRETTO-001 deutlich länger. Angaben zur Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn fehlen für die Studie 104, hier liegen nur Angaben zur Zeit seit Diagnose eines lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten MTC und der 1. Dosis Vandetanib vor. Allerdings war in der Studie LIBRETTO-001 auch die Zeit seit Metastasierung der Erkrankung deutlich länger als in der Studie 104. Lediglich in der Studie 008 war die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn gegenüber der Studie LIBRETTO-001 länger.

Zudem bestehen zwischen den Patientenpopulationen potenziell auch Unterschiede in den Krankheitsstadien. Aus den Angaben im Studienbericht geht hervor, dass sich 35 % der Patientinnen und Patienten in der vom pU herangezogenen Teilpopulation der Studie LIBRETTO-001 im Stadium IVC befanden. Bei diesen Patientinnen und Patienten lagen somit Fernmetastasen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses vor. 12 % der Patientinnen und Patienten befanden sich dagegen in den weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadien IVA und

IVB. Für 47 % der Patientinnen und Patienten liegt nur die Angabe Stadium IV ohne eine weitere Differenzierung in die Stadien IVA bis IVC vor, sodass insgesamt unklar ist, wie viele der Patientinnen und Patienten der vom pU vorgelegten Teilpopulation sich im Stadium IVC befanden. Demgegenüber ist die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten in den Studien auf Vergleichsseite dem Stadium IVC zuzuordnen.

Unterschiede bestehen zusätzlich hinsichtlich der Anwendungsgebiete von Selpercatinib und Vandetanib. Gemäß Fachinformation ist die Anwendung von Vandetanib auf die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen MTC bei Patientinnen und Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung beschränkt. Eine Einschränkung auf einen aggressiven Krankheitsverlauf besteht laut Fachinformation für die Anwendung von Selpercatinib nicht. Auf Basis der vorliegenden Angaben lässt sich die zulassungskonforme Anwendung von Vandetanib in den Studien auf Vergleichsseite zwar nicht abschließend beurteilen, allerdings deutet die kürzere Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Behandlungsbeginn sowie der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IVC darauf hin, dass im Vergleich zur Studie LIBRETTO-001 in den Studien auf Vergleichsseite Patientinnen und Patienten mit einem weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadium und / oder einem aggressiveren Krankheitsverlauf eingeschlossen wurden. Diese Unterschiede in den Patientenpopulationen passen daher zu den oben genannten Unterschieden im Anwendungsgebiet.

Für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien zum Endpunkt Gesamtüberleben zieht der pU auf Vergleichsseite ausschließlich die Studie Koehler 2022 heran. Zusätzlich zu den oben genannten Punkten wird die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen für diesen Vergleich dadurch eingeschränkt, dass in die Studie Koehler 2022 Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose ab 1990 eingeschlossen wurden, während die Rekrutierung in die Studie LIBRETTO-001 erst 2017 begann. Der Versorgungskontext unterscheidet sich potenziell somit deutlich zwischen den beiden Studien.

Darüber hinaus liegen für die einzelnen Studien zum Teil weitere Aspekte vor, die die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen infrage stellen.

Zusammenfassend ist die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen auf den beiden Seiten der Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien aufgrund der beschriebenen Unterschiede bezüglich des Krankheitsverlaufs und / oder der Aggressivität der Erkrankung nicht gegeben. Dies führt dazu, dass unklar bleibt, ob die vom pU beschriebenen Vorteile von Selpercatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die Behandlung mit Selpercatinib oder auf Unterschiede in den Patientenpopulationen, insbesondere auf eine weiter fortgeschrittene und / oder aggressivere Erkrankung in den Studien auf Vergleichsseite, zurückzuführen sind.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Selpercatinib.

Tabelle 3: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC; Erstlinientherapie	Vandetanib oder Cabozantinib ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurde davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen und lokale Behandlungsoptionen nicht mehr in Betracht kommen. Gemäß G-BA wird zudem davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer Symptomatik die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich mit Vandetanib oder Cabozantinib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Rearranged-during-Transfection(RET)-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC). Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie. Die Bewertung von Selpercatinib bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen, wurde bereits durchgeführt (siehe Dossierbewertung A21-28 [1] sowie Beschluss [2] und Tragende Gründe des G-BA [3]) und ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selpercatinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC; Erstlinientherapie	Vandetanib oder Cabozantinib ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurde davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen und lokale Behandlungsoptionen nicht mehr in Betracht kommen. Gemäß G-BA wird zudem davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer Symptomatik die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Bei der Formulierung seiner Fragestellung weicht der pU insofern von der Festlegung des G-BA ab, dass er Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren berücksichtigt. Der pU schließt somit nicht nur Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie ein, sondern auch Patientinnen und Patienten, die bereits eine systemische, nicht auf Multikinase-Inhibitoren basierende Vortherapie erhielten. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt für die vom G-BA festgelegte Population.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Selpercatinib (Stand zum 15.08.2022)
- bibliografische Recherche zu Selpercatinib (letzte Suche am 15.08.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Selpercatinib (letzte Suche am 17.08.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Selpercatinib (letzte Suche am 17.08.2022)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.08.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.08.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 16.08.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Selpercatinib (letzte Suche am 13.10.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich oder zum adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zum Vergleich von Selpercatinib mit Cabozantinib oder Vandetanib wurde zwar die potenziell relevante RCT LIBRETTO-531 identifiziert [4], in die Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem RET-mutierten MTC ohne vorherige Therapie mit Kinase-Inhibitoren eingeschlossen werden. Ergebnisse dieser noch laufenden Studie liegen jedoch bisher noch nicht vor.

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

Die Vollständigkeit des Studienpools des pU zu weiteren Untersuchungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde nicht überprüft. Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU zu weiteren Untersuchungen für Selpercatinib wurde 1 zusätzliche potenziell relevante Studie (LIBRETTO-321) identifiziert [5]. In die Studie LIBRETTO-321

wurden 17 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC eingeschlossen, die Selpercatinib in der Erstlinie erhielten. Der pU berücksichtigt die Studie LIBRETTO-321 für seine Bewertung nicht und begründet dies mit der niedrigen Patientenzahl in der relevanten Teilpopulation. Allerdings umfasst auch die vom pU vorgelegte Teilpopulation der auf Interventionsseite vom pU eingeschlossenen Studie lediglich 142 Patientinnen und Patienten. Der Ausschluss der Studie LIBRETTO-321 durch den pU bleibt jedoch ohne Konsequenz, da die vom pU vorgelegten Daten insgesamt nicht geeignet sind, um Aussagen zum Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

Zu Selpercatinib schließt der pU die nicht kontrollierte Basket-Studie LIBRETTO-001 [6,7] ein und zieht die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC heran.

Zudem zieht der pU Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien heran. Für diese Vergleiche identifiziert der pU für die Vergleichsseite 5 Studien, darunter 1 RCT (EXAM) [8-10] und 4 nicht kontrollierte Studien (Koehler 2022 [11], Studie 104 [12], Studie 008 [13,14], Valerio 2020 [15]) (zu Details siehe Tabelle 6 in I Anhang B).

I 3.1.1 Evidenz zu Selpercatinib

Studie LIBRETTO-001

Die Studie LIBRETTO-001 ist eine noch laufende nicht kontrollierte, prospektive Basket-Studie in 2 Phasen. In der bereits abgeschlossenen Phase 1 wurde die maximal tolerierbare Dosis (MTD) bestimmt. In der noch laufenden Phase 2 wurde die MTD in mehreren Patientenkohorten angewendet. Die beiden Phasen wurden bereits in der Dossierbewertung A21-28 [1] im Detail beschrieben.

Datenschnitte und Auswertungspopulationen

Für die Studie LIBRETTO-001 liegen laut pU 5 Datenschnitte vor:

- Datenschnitt 1: 17.06.2019 mit 531 Patientinnen und Patienten (Interimsanalyse)
- Datenschnitt 2: 16.12.2019 mit 702 Patientinnen und Patienten (Interimsanalyse, die die Grundlage für die initiale europäische Zulassung ist)
- Datenschnitt 3: 30.03.2020 mit 746 Patientinnen und Patienten (angeforderter Datenschnitt der japanischen Zulassungsbehörde; konfirmatorischer Datenschnitt bei der initialen europäischen Zulassung)
- Datenschnitt 4: 15.06.2021 mit 796 Patientinnen und Patienten (Interimsanalyse, welche Grundlage für die europäische Zulassung der Indikationserweiterung ist [Erstlinien-Behandlung des RET-mutierten fortgeschrittenem MTC])

- Datenschnitt 5: 24.09.2021 mit 45 Patientinnen und Patienten (in Abstimmung mit der US-amerikanischen Zulassungsbehörde; beinhaltet nur Daten der Kohorten der RET-Fusions-positiven Tumoren außer nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen und Schilddrüsenkarzinomen)

Der pU legt in Modul 4 B des Dossiers Auswertungen zum 4. Datenschnitt vor und zieht diese für seine Nutzenbewertung heran.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC ohne vorherige systemische Therapie relevant. Die vom pU vorgelegte Teilpopulation, die er als MTC A bezeichnet (142 Patientinnen und Patienten), umfasst dagegen auch 27 Patientinnen und Patienten (19,0 %), die bereits eine systemische Vortherapie erhielten. Davon wurden 10 Patientinnen und Patienten bereits mit einem Multikinase-Inhibitor vorbehandelt.

Die vom pU vorgelegten Daten umfassen zudem Patientinnen und Patienten sowohl aus Phase 1 als auch aus Phase 2 der Studie. Der pU gibt hierzu an, dass in Übereinstimmung mit der Durchführung der Studie LIBRETTO-001 und den regulatorischen Analysen keine Restriktionen hinsichtlich der Startdosis von Selpercatinib vorgenommen wurden. Von den 142 Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation erhielten 19 Patientinnen und Patienten (13,4 %) eine von den Empfehlungen der Fachinformation abweichende Startdosis [16]. Zudem liegen für die vom pU vorgelegte Teilpopulation weitere Abweichungen von den Vorgaben der Fachinformation vor. So wurde bei 15 Patientinnen und Patienten eine Dosisreduktion auf 60 mg vorgenommen und 15 Patientinnen und Patienten wurden über die Progression der Erkrankung hinaus behandelt.

Analog zur Dossierbewertung A21-28 unterscheidet der pU im Dossier 2 Analysepopulationen, das Safety Analysis Set und das Efficacy Analysis Set. Die Analysen zu unerwünschten Ereignissen wurden basierend auf dem Safety Analysis Set durchgeführt, welches alle Patientinnen und Patienten umfasst, die mindestens 1 Dosis Selpercatinib erhalten hatten. Die Analysen der Nutzenendpunkte wurden basierend auf dem Efficacy Analysis Set durchgeführt, welches nur Patientinnen und Patienten enthält, die die 1. Dosis Selpercatinib mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten hatten oder deren Behandlung innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Therapie abgebrochen wurde. Zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts, auf dem die vom pU vorgelegten Analysen basieren, sind diese beiden Analysesets für die vom pU vorgelegte Teilpopulation identisch.

Vorgelegte Ergebnisse

Der pU stellt in Modul 4 B Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 dar. Aus seiner Sicht zeigen die intraindividuellen Veränderungen im Verlauf der Behandlung mit Selpercatinib gegenüber dem Behandlungsbeginn eine Verringerung der Symptomlast (insbesondere der Diarrhö, Schmerzen und der Fatigue) und eine Verbesserung der Lebensqualität. Darüber hinaus zeigen sich aus Sicht des pU hohe Raten des Gesamtüberlebens und des

progressionsfreien Überlebens (PFS) sowie hohe Raten von Patientinnen und Patienten mit objektivem Tumoransprechen.

I 3.1.2 Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU hat für seine angestrebten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien auf der Vergleichsseite die Studien EXAM, Koehler 2022, Studie 104, Studie 008 und Valerio 2020 identifiziert (siehe Tabelle 6 in I Anhang B). Bei der Studie EXAM handelt es sich um eine RCT zum Vergleich von Cabozantinib mit Placebo, bei den übrigen 4 Studien um nicht kontrollierte Studien zu Cabozantinib und / oder Vandetanib. Der pU entnimmt die im Dossier dargestellten Daten den jeweiligen Publikationen der Studien sowie für die Studie EXAM, die Studie 104 und die Studie 008, die bereits Gegenstand von Nutzenbewertungen von Cabozantinib bzw. Vandetanib waren, den jeweils öffentlich verfügbaren Informationen aus den Dossiers [17,18]. Darüber hinaus identifiziert der pU 5 weitere Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [19-23], die er jedoch nicht für seine Vergleiche heranzieht, weil laut Angabe des pU in diesen keine differenzierte Darstellung für Patientinnen und Patienten mit RET-mutiertem MTC erfolgte, nur für eine geringe Anzahl an RET-mutierten Patientinnen und Patienten Daten vorliegen, ausschließlich Kinder und Jugendliche eingeschlossen wurden oder die Dosierung nicht zulassungskonform erfolgte.

EXAM

Bei der Studie EXAM handelt es sich um eine doppelblinde, internationale, multizentrische RCT zum Vergleich von Cabozantinib mit Placebo. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC eingeschlossen. Insgesamt wurden 330 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zufällig einer Behandlung mit Cabozantinib (N = 219) oder Placebo (N = 111) zugeteilt. Der pU berücksichtigt die Teilpopulation der 107 Patientinnen und Patienten mit bestätigtem positiven RET-Mutationsstatus, die mit Cabozantinib behandelt wurden für seine Vergleiche zum PFS und zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen. Von den 107 Patientinnen und Patienten waren 23 (21,5 %) bereits mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor vorbehandelt. Angaben zur Zeit seit der initialen Diagnose der Erkrankung liegen nicht vor. Zudem sind für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit RET-positiven Tumoren keine separaten Angaben zum Krankheitsstadium vorhanden. Aus dem Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Cabozantinib [17] geht jedoch hervor, dass 96 % der 219 Patientinnen und Patienten im Cabozantinib-Arm der Studie dem Krankheitsstadium IVC zugeordnet wurden. Im Median wurden die Patientinnen und Patienten der vorgelegten Teilpopulation für 14 Monate mit Cabozantinib behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war das PFS, die sekundären Endpunkte beinhalteten das Gesamtüberleben, die objektive Ansprechrates, sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Koehler 2022

In der Studie Koehler 2022 wurden Registerdaten von erwachsenen Patientinnen und Patienten aus 4 deutschen Zentren retrospektiv analysiert, bei denen zwischen 1990 und 2019 ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes MTC diagnostiziert wurde. Für seine Vergleiche zum Gesamtüberleben, PFS, Tumoransprechen und Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen zieht der pU die Teilpopulation von 36 Patientinnen und Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus heran, die in der Erstlinie mit Vandetanib (N = 33) oder Cabozantinib (N = 3) behandelt wurden. Zwischen der Erstdiagnose und dem Beginn der Behandlung mit Vandetanib oder Cabozantinib lagen im Median 36 Monate. Bei 34 (97 %) Patientinnen und Patienten der vorgelegten Teilpopulation lagen zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns Fernmetastasen vor. Die Behandlung mit Vandetanib bzw. Cabozantinib erfolgte im Median für 21 Monate. Ziel der Studie war es, den klinischen Verlauf unter Behandlung mit Multikinase-Inhibitoren bei Patientinnen und Patienten mit RET-positivem MTC zu beschreiben.

Studie 104

Bei der Studie 104 handelt es sich um eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie von mit Vandetanib behandelten, erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischem, aggressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC. Die Studie wurde als Post-Authorization Safety Study durchgeführt, um die Auflagen im Rahmen der bedingten Zulassung von Vandetanib zu erfüllen. Die Patientinnen und Patienten wurden prospektiv und retrospektiv (nur RET-negative Patientinnen und Patienten) in die Studie eingeschlossen. Zudem wurden mit Vandetanib behandelte Patientinnen und Patienten aus der randomisierten Phase-3-Studie D4200C00058 [21] eingeschlossen, bei denen der RET-Mutationsstatus initial unbekannt war und bei Einschluss in die Studie 104 nachträglich analysiert wurde. Der pU berücksichtigt Ergebnisse zu 55 Patientinnen und Patienten mit RET-positiven Tumoren für seine Vergleiche zum PFS, Tumoransprechen und Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen. Für die Zeit seit Erstdiagnose liegen für diese Patientinnen und Patienten keine Angaben vor, jedoch beträgt die mediane Zeit seit Diagnose eines sporadischen, nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten MTC und dem Beginn der Behandlung mit Vandetanib im Median lediglich 6 Monate. 46 (84 %) der vom pU berücksichtigten Patientinnen und Patienten befanden sich im Krankheitsstadium IVC. Zur Behandlungsdauer liegen keine Angaben vor. Ziel der Studie war die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Vandetanib im Versorgungsalltag bei RET-positiven und RET-negativen Patientinnen und Patienten mit symptomatischem, aggressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem MTC.

Studie 008

Die Studie 008 ist eine nicht kontrollierte, multizentrische Phase-2-Studie zur Behandlung mit Vandetanib. In die Studie wurden 30 erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem hereditärem MTC und Nachweis einer RET-Keimbahnmutation eingeschlossen, die eine Therapie mit Vandetanib erhielten. Diese 30 Patientinnen und Patienten zieht der pU für Vergleiche zum Tumoransprechen und zu

Nebenwirkungen heran. Aus den Angaben des pU in Modul 4 B geht hervor, dass potenziell bis zu 15 der 30 Patientinnen und Patienten bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt sein konnten. Im Durchschnitt lag die Erstdiagnose der Erkrankung bei den Patientinnen und Patienten in der Studie 16 Jahre zurück. Aus den vorliegenden Unterlagen geht nicht hervor, welchen Krankheitsstadien die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn zugeordnet wurden. Im Median wurden die Patientinnen und Patienten für 19 Monate mit Vandetanib behandelt. Primärer Endpunkt war die objektive Ansprechrate, weitere sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

Valerio 2020

Die Studie Valerio 2020 ist eine 1-armige Beobachtungsstudie und umfasst Patientinnen und Patienten, die im Rahmen verschiedener klinischer Studien sowie nach Marktzulassung an 1 Zentrum in Italien mit Vandetanib behandelt wurden. In die Studie eingeschlossen wurden 79 erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC, die der pU für Vergleiche zum PFS und zu Nebenwirkungen heranzieht. 67 Patientinnen und Patienten (85 %) wiesen einen positiven RET-Mutationsstatus auf. Aus den Angaben in der Publikation zur Studie geht hervor, dass potenziell bis zu 29 Patientinnen und Patienten (37 %) eine vorherige systemische Therapie erhalten haben konnten [15]. Im Durchschnitt betrug die Zeit seit Diagnose der Erkrankung bis Behandlungsbeginn 5,4 Jahre. 70 Patientinnen und Patienten (89 %) befanden sich bei Studieneinschluss im Krankheitsstadium IVC. 25 Patientinnen und Patienten (32 %) wurden für < 12 Monate mit Vandetanib behandelt. Demgegenüber wurden 54 Patientinnen und Patienten (68 %) für \geq 12 Monate mit Vandetanib behandelt. Ziel der Studie war die Identifizierung prädiktiver Faktoren für ein langes und anhaltendes Ansprechen auf eine Behandlung mit Vandetanib.

I 3.1.3 Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Für den Vergleich von Selpercatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pU für seine Teilpopulation MTC A die Ergebnisse des 4. Datenschnitts (15.06.2021) zu den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS, Tumoransprechen und zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen jeweils den Ergebnissen der 5 Studien seines Studienpools auf der Vergleichsseite gegenüber. Dabei berücksichtigt er je nach Verfügbarkeit von Daten für die einzelnen oben genannten Endpunkte folgende Studien auf der Vergleichsseite:

- Gesamtüberleben: Koehler 2022 (Vandetanib / Cabozantinib)
- PFS: EXAM (Cabozantinib), Koehler 2022 (Vandetanib / Cabozantinib), Studie 104 (Vandetanib), Valerio 2020 (Vandetanib)
- Tumoransprechen: Koehler 2022 (Vandetanib / Cabozantinib), Studie 008 (Vandetanib), Studie 104 (Vandetanib)
- Nebenwirkungen: EXAM (Cabozantinib), Koehler 2022 (Vandetanib / Cabozantinib), Studie 008 (Vandetanib), Studie 104 (Vandetanib), Valerio 2020 (Vandetanib)

Der pU legt jeweils separate indirekte Vergleiche der Studie LIBRETTO-001 mit den einzelnen Armen aus den verschiedenen Studien auf der Vergleichsseite vor. Dabei legt er jeweils sowohl nicht gewichtete Vergleiche als auch Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analysen vor. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS sowie für einzelne Kategorien des Tumoransprechens standen aus den jeweiligen Quellen Kaplan-Meier-Kurven zur Verfügung, aus denen Daten generiert wurden, die für Ereigniszeitanalysen herangezogen wurden. Für weitere Kategorien des Tumoransprechens und für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen berechnet der pU näherungsweise relative Risiken mit 95 %-Konfidenzintervallen.

Insgesamt beansprucht der pU bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz (Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien sowie die Studie LIBRETTO-001) für Selpercatinib einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens geringen Zusatznutzen.

I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die vom pU in Modul 4 B vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies wird nachfolgend erläutert.

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

Der pU legt die Ergebnisse der nicht kontrollierten Studie LIBRETTO-001 vor und führt deskriptive Betrachtungen der Ergebnisse durch. Die Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Vom pU vorgelegte Vergleiche nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet

Wie in Abschnitt I 3.1 beschrieben, stellt der pU für den Vergleich von Selpercatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem, RET-mutierten MTC ohne vorherige systemische Therapie (Erstlinientherapie) Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS, Tumoransprechen und zu Nebenwirkungen aus verschiedenen Studien gegenüber. Die vom pU vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Dies wird nachfolgend begründet.

Patientenpopulationen nicht vergleichbar

Die Studien auf Interventions- und Vergleichsseite sind bezüglich der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht vergleichbar. Insbesondere zeigen sich Unterschiede im Krankheitsverlauf. So bestehen zwischen der vom pU herangezogenen Patientenpopulation der Studie LIBRETTO-001 und denen der Studien zur Vergleichstherapie deutliche Unterschiede hinsichtlich des zeitlichen Abstands zwischen Diagnose der Erkrankung und dem Beginn der

Therapie mit Selpercatinib bzw. der Vergleichstherapie (siehe Tabelle 6 in I Anhang B). Im Vergleich zur Studie Koehler 2022 (Median 36 Monate) war die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn in der Studie LIBRETTO-001 (Median 54 Monate) deutlich länger. Dies trifft auch für die Studie Valerio 2020 zu, wobei hier ausschließlich Angaben zu den Mittelwerten verglichen werden können (65 Monate im Gegensatz zu 104 Monaten in der Studie LIBRETTO-001). Angaben zur Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn fehlen für die Studie 104, hier liegen nur Angaben zur Zeit seit Diagnose eines lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten MTC und der 1. Dosis Vandetanib vor (Median 6 Monate). Allerdings war in der Studie LIBRETTO-001 auch die Zeit seit Metastasierung der Erkrankung mit im Median 43 Monaten deutlich länger als in der Studie 104. Lediglich in der Studie 008 (Mittelwert 192 Monate) war die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn gegenüber der Studie LIBRETTO-001 länger.

Zudem bestehen zwischen den Patientenpopulationen potenziell auch Unterschiede in den Krankheitsstadien. Aus den Angaben im Studienbericht geht hervor, dass sich 35 % der Patientinnen und Patienten in der vom pU herangezogenen Teilpopulation der Studie LIBRETTO-001 im Stadium IVC befanden. Bei diesen Patientinnen und Patienten lagen somit Fernmetastasen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses vor. 12 % der Patientinnen und Patienten befanden sich dagegen in den weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadien IVA und IVB. Für 47 % der Patientinnen und Patienten liegt nur die Angabe Stadium IV ohne eine weitere Differenzierung in die Stadien IVA bis IVC vor, sodass insgesamt unklar ist, wie viele der Patientinnen und Patienten der vom pU vorgelegten Teilpopulation sich im Stadium IVC befanden. Demgegenüber ist die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten in den Studien auf Vergleichsseite dem Stadium IVC zuzuordnen. Beispielsweise lagen bei 97 % der Patientinnen und Patienten in der Studie Koehler 2022 Fernmetastasen zu Beginn der Behandlung mit Vandetanib bzw. Cabozantinib vor.

Unterschiede bestehen zusätzlich hinsichtlich der Anwendungsgebiete von Selpercatinib und Vandetanib. Gemäß Fachinformation ist die Anwendung von Vandetanib auf die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen MTC bei Patientinnen und Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung beschränkt [24]. Aus den Ausführungen im Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur zu Vandetanib [25] geht hervor, dass neben dem Vorliegen einer symptomatischen oder progressiven Erkrankung zusätzliche Biomarker, die auf einen aggressiven Krankheitsverlauf hindeuten (z. B. Calcitonin / carcinoembryonales Antigen) bei der Anwendung von Vandetanib zu berücksichtigen sind. Diese Einschränkung auf einen aggressiven Krankheitsverlauf besteht laut Fachinformation für die Anwendung von Selpercatinib nicht [16]. Auf Basis der vorliegenden Angaben lässt sich die zulassungskonforme Anwendung von Vandetanib in den Studien auf Vergleichsseite zwar nicht abschließend beurteilen, allerdings deutet die kürzere Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Behandlungsbeginn sowie der hohe an Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IVC darauf hin, dass im Vergleich zur Studie LIBRETTO-001 in den Studien auf Vergleichsseite Patientinnen und Patienten mit einem weiter

fortgeschrittenen Krankheitsstadium und/oder einem aggressiveren Krankheitsverlauf eingeschlossen wurden. Diese Unterschiede in den Patientenpopulationen passen daher zu den oben genannten Unterschieden im Anwendungsgebiet.

Für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien zum Endpunkt Gesamtüberleben zieht der pU auf Vergleichsseite ausschließlich die Studie Koehler 2022 heran. Zusätzlich zu den oben genannten Punkten wird die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen für diesen Vergleich dadurch eingeschränkt, dass in die Studie Koehler 2022 Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose ab 1990 eingeschlossen wurden, während die Rekrutierung in die Studie LIBRETTO-001 erst 2017 begann. Der Versorgungskontext unterscheidet sich potenziell somit deutlich zwischen den beiden Studien.

Darüber hinaus liegen für die einzelnen Studien zum Teil weitere Aspekte vor, die die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen infrage stellen:

- Ein radiografischer Nachweis der Tumorprogression war für die Kohorte 4 der Studie LIBRETTO-001 (Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutiertem MTC ohne vorherige Therapie mit Cabozantinib oder Vandetanib oder anderen Kinase-Inhibitoren mit Anti-RET-Aktivität) Einschlusskriterium, dies trifft jedoch nicht auf alle Studien auf Vergleichsseite zu. So wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie Koehler 2022, der Studie 104 und der Studie 008 unabhängig vom Nachweis einer Krankheitsprogression eingeschlossen.
- Zwischen den Patientinnen und Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus im Cabozantinib-Arm der Studie EXAM und der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie LIBRETTO-001 bestehen Unterschiede in der Tumorlast. Bei den Patientinnen und Patienten der Studie EXAM betrug die mediane Tumorlast (definiert als Summe der längsten Durchmesser gemäß Beurteilung durch ein unabhängiges radiologisches Komitee) 111,7 mm (10,7 mm bis 420,2 mm) gegenüber 58,6 mm (10,0 mm bis 270,0 mm) in der Studie LIBRETTO-001 (definiert als Summe der Durchmesser aller Zielläsionen gemäß Beurteilung durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt).
- In die Studie 008 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit hereditärem MTC und RET-Keimbahnmutation eingeschlossen. Aus den Angaben des pU geht nicht hervor, wie viele Patientinnen und Patienten der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie LIBRETTO-001 ein hereditäres MTC aufwiesen, allerdings ist anzunehmen, dass dies nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten der Fall war.

Zusammenfassend ist die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen auf den beiden Seiten der Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien aufgrund der beschriebenen Unterschiede bezüglich des Krankheitsverlaufs und/oder der Aggressivität der Erkrankung nicht gegeben. Dies führt dazu, dass unklar bleibt, ob die vom pU beschriebenen Vorteile von Selpercatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die Behandlung mit Selpercatinib oder auf Unterschiede in den Patientenpopulationen, insbesondere auf eine weiter

fortgeschrittene und / oder aggressivere Erkrankung in den Studien auf Vergleichsseite, zurückzuführen sind.

Weitere Kritikpunkte zu den vom pU vorgelegten Vergleichen

Unabhängig davon, dass die vom pU vorgelegten Auswertungen nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind, da die die Patientenpopulationen in den Studien auf Interventions- und Vergleichsseite nicht vergleichbar sind, liegen folgende weitere Kritikpunkte zu den vom pU vorgelegten Auswertungen vor:

- Der pU vergleicht in seinen Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen die Anteile der Patientinnen und Patienten mit Ereignis und berechnet näherungsweise relative Risiken mit 95 %-Konfidenzintervallen. Solche Vergleiche sind jedoch dann nicht interpretierbar, wenn die Behandlungsdauer zwischen der Studie LIBRETTO-001 und den Studien auf Vergleichsseite deutlich voneinander abweicht (dies ist teilweise der Fall) bzw. keine Angaben zur Behandlungsdauer für die Studien vorliegen (siehe Tabelle 6 in I Anhang B).
- Mit Ausnahme der Studie Koehler 2022 befand sich in den vom pU berücksichtigten Studien jeweils ein Teil der Population, die der pU für seine Auswertungen heranzieht, nicht mehr in der Erstlinientherapie. So waren beispielsweise 21,5 % der Patientinnen und Patienten mit positivem RET-Mutationsstatus im Cabozantinib-Arm der Studie EXAM bereits mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor vorbehandelt. Für die Studie 104 legt der pU im Dossier keinerlei Angaben zu Vortherapien vor (siehe Tabelle 6 in I Anhang B).
- MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator sind grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung [26]. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden [27]. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten. Somit sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse auf Basis von MAIC-Analysen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib geeignet.

Fazit

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Zum einen sind die Ergebnisse aus der nicht kontrollierten Studie LIBRETTO-001 allein nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Zum anderen sind die vom pU vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet, da die Patientenpopulationen in den Studien auf Interventions- und Vergleichsseite bezüglich des Krankheitsverlaufs und / oder der Aggressivität der Erkrankung nicht vergleichbar sind.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC ohne vorherige systemische Therapie (Erstlinientherapie) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC; Erstlinientherapie	Vandetanib oder Cabozantinib ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurde davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen und lokale Behandlungsoptionen nicht mehr in Betracht kommen. Gemäß G-BA wird zudem davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer Symptomatik die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis des 4. Datenschnitts der nicht kontrollierten Studie LIBRETTO-001 sowie den Vergleichen einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien für seine Teilpopulation MTC A einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens geringen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selpercatinib (RET-mutiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 25.11.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-28_selpercatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2021 [Zugriff: 25.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4999/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-656_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2021 [Zugriff: 25.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7816/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-656_TrG.pdf.
4. Wirth LJ, Brose MS, Elisei R et al. LIBRETTO-531: a phase III study of selpercatinib in multikinase inhibitor-naïve RET-mutant medullary thyroid cancer. *Future Oncol* 2022; 18(28): 3143-3150. <https://dx.doi.org/10.2217/fon-2022-0657>.
5. Zheng X, Ji Q, Sun Y et al. Efficacy and safety of selpercatinib in Chinese patients with advanced RET-altered thyroid cancers: results from the phase II LIBRETTO-321 study. *Ther Adv Med Oncol* 2022; 14: 17588359221119318. <https://dx.doi.org/10.1177/17588359221119318>.
6. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 2020; 383(9): 825-835. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2005651>.
7. Eli Lilly and Company. Interim Clinical Study Report LOXO-RET-17001 (J2G-OX-JZJA) (MTC; DCO 15-Jun-2021) - (Approval Date: 24-Mar-2022 GMT) [unveröffentlicht]. 2022.
8. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(29): 3639-3646. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.48.4659>.
9. Schlumberger M, Elisei R, Muller S et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 2017; 28(11): 2813-2819. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx479>.

10. IPSEN Pharma. Cabozantinib (COMETRIQ); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A; Behandlung eines progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms [online]. 2021 [Zugriff: 28.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4924/2021_06_30_Modul4A_Cabozantinib.pdf.
11. Koehler VF, Adam P, Fuss CT et al. Treatment of RET-Positive Advanced Medullary Thyroid Cancer with Multi-Tyrosine Kinase Inhibitors-A Retrospective Multi-Center Registry Analysis. *Cancers (Basel)* 2022; 14(14). <https://dx.doi.org/10.3390/cancers14143405>.
12. Sanofi-Aventis Deutschland. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Vandetanib (Caprelsa); Modul 4A; Medulläres Schilddrüsenkarzinom [online]. 2021 [Zugriff: 28.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5142/2021_09_30_Modul4A_Vandetanib.pdf.
13. Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(5): 767-772. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.23.6604>.
14. AstraZeneca. Vandetanib (Caprelsa); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A; Medulläres Schilddrüsenkarzinom [online]. 2013 [Zugriff: 28.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-243/2013-03-07_Modul4A_Vandetanib.pdf.
15. Valerio L, Bottici V, Matrone A et al. Medullary thyroid cancer treated with vandetanib: predictors of a longer and durable response. *Endocr Relat Cancer* 2020; 27(2): 97-110. <https://dx.doi.org/10.1530/ERC-19-0259>.
16. Lilly. Retsevmo [online]. 2022 [Zugriff: 28.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023262>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf: Schilddrüsenkarzinom) [online]. [Zugriff: 07.12.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/710/>.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vandetanib (Neubewertung nach Fristablauf: Medulläres Schilddrüsenkarzinom) [online]. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/746/>.
19. Capdevila J, Klochikhin A, Leboulleux S et al. A Randomized, Double-Blind Noninferiority Study to Evaluate the Efficacy of the Cabozantinib Tablet at 60 mg Per Day Compared with the Cabozantinib Capsule at 140 mg Per Day in Patients with Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid* 2022; 32(5): 515-524. <https://dx.doi.org/10.1089/thy.2022.0027>.

20. Koehler VF, Adam P, Frank-Raue K et al. Real-World Efficacy and Safety of Cabozantinib and Vandetanib in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid* 2021; 31(3): 459-469. <https://dx.doi.org/10.1089/thy.2020.0206>.
21. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(2): 134-141. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5040>.
22. Fox E, Widemann BC, Chuk MK et al. Vandetanib in children and adolescents with multiple endocrine neoplasia type 2B associated medullary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19(15): 4239-4248. <https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0071>.
23. Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A et al. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(6): 2664-2671. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-2461>.
24. Sanofi Genzyme. Caprelsa 100 mg / 300 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 28.11.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021248>.
25. European Medicines Agency. Caprelsa; Assessment Report [online]. 2011 [Zugriff: 28.11.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/caprelsa-epar-public-assessment-report_en.pdf.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-43_Versorgungsnahe-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung_Rapid-Report_V1-1.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Selpercatinib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
selpercatinib OR LOXO-292 OR LY3527723

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

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

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

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

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

I Anhang B Vom pU vorgelegte Evidenz

Tabelle 6: Vom pU vorgelegte Evidenz (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studie zu Selpercatinib		Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie			
	LIBRETTO-001 [6,7]	EXAM [8-10]	Koehler 2022 [11]	Studie 104 [12]	Studie 008 [13,14]	Valerio 2020 [15]
Design	nicht kontrollierte, offene Basketstudie, Phase 1/2	RCT	retrospektive Analyse von Registerdaten	nicht interventionelle Beobachtungsstudie (PASS)	1-armig, Phase 2	1-armige Beobachtungsstudie
Population ^a	142 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem RET-mutierten MTC	107 erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem RET-mutierten MTC	36 Patientinnen und Patienten \geq 18 Jahren mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem RET-mutierten MTC, die Vandetanib oder Cabozantinib in der Erstlinie erhielten	55 erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischem, aggressivem, nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem RET-mutierten MTC	30 erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem hereditärem MTC	79 erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC ▪ 67 Patientinnen und Patienten mit RET-Mutation
Systemische Vortherapien	27 Patientinnen und Patienten mit vorheriger systemischer Therapie	23 Patientinnen und Patienten mit TKI vortherapiert	-	k. A. ^b	bis zu 15 Patientinnen und Patienten mit vorheriger systemischer Therapie ^c	bis zu 29 Patientinnen und Patienten mit vorheriger systemischer Therapie ^d
Intervention	Selpercatinib	Cabozantinib vs. Placebo	Vandetanib (n = 33) / Cabozantinib (n = 3)	Vandetanib	Vandetanib	Vandetanib
Zeit seit Erstdiagnose [Monate]						
Median [Min; Max]	54 [1; 593]	k. A.	36 [0; 242]	6 ^e [k. A.]	k. A.	k. A.
MW (SD)	104 (124)	k. A.	k. A.	k. A.	192 (132)	65 (k. A.)

Tabelle 6: Vom pU vorgelegte Evidenz (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studie zu Selpercatinib		Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie			
	LIBRETTO-001 [6,7]	EXAM [8-10]	Koehler 2022 [11]	Studie 104 [12]	Studie 008 [13,14]	Valerio 2020 [15]
Krankheitsstadium, n (%)						
II	3 (2)	0 (0)	k. A.	1 (2)	k. A.	0 (0)
III	3 (2)	0 (0)	k. A.	0 (0)	k. A.	2 (3)
IVA	13 (9)	4 ^f (2)	k. A.	6 (11)	k. A.	7 (9)
IVB	4 (3)	2 ^f (1)	k. A.	2 (4)	k. A.	0 (0)
IVC	49 (35)	210 ^f (96)	34 ^g (97)	46 (84)	k. A.	70 (89)
IV ^h	66 (47)	-	-	-	-	-
unbekannt	4 (3)	3 ^f (1)	k. A.	0 (0)	k. A.	0 (0)
Behandlungsdauer [Monate], Median [Min; Max]	25 [0; 44]	14 ⁱ [k. A.]	21 [1; 149]	k. A.	19 [1; 38]	k. A. ^j
<p>a. vom pU für Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien herangezogene Teilpopulation</p> <p>b. Im Dossier liegen keine Angaben zu systemischen Vortherapien der Patientinnen und Patienten in der Studie 104 vor.</p> <p>c. Gemäß Angaben des pU in Modul 4 B waren potenziell bis zu 15 der 30 Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Therapie vorbehandelt.</p> <p>d. Gemäß Publikation zur Studie [15] waren potenziell bis zu 29 der 79 Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Therapie vorbehandelt.</p> <p>e. Zeit seit Diagnose eines sporadischen, nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierenden MTC und der 1. Dosis Vandetanib</p> <p>f. Angaben zum Krankheitsstadium liegen nur für die Gesamtpopulation der Studie EXAM (N = 219) vor.</p> <p>g. Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen zu Beginn der Behandlung mit Vandetanib bzw. Cabozantinib (N = 35)</p> <p>h. Es liegen keine Angaben differenziert nach Stadium IVA bis IVC vor.</p> <p>i. vom pU auf Basis patientenindividueller Ereigniszeit-Daten aus rekonstruierten Kaplan-Meier-Daten abgeschätzt</p> <p>j. 25 Patientinnen und Patienten wurden < 12 Monate behandelt und 54 Patientinnen und Patienten wurden ≥ 12 Monate behandelt [15].</p> <p>k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASS: Post-Authorization Safety Study; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during Transfection; SD: Standardabweichung; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</p>						

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

Es bestehen keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

Selpercatinib ist zur oralen Einnahme bestimmt.

Die empfohlene, gewichtsabhängige Dosis von Selpercatinib ist:

- weniger als 50 Kilogramm (kg): 120 Milligramm (mg) zweimal täglich*
- 50 kg oder mehr: 160 mg zweimal täglich.*

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

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

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

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

Spezielle Notfallmaßnahmen sind nicht vorgesehen.

Selpercatinib wird vorwiegend durch Cytochrom P450 (CYP) 3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte aufgrund des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Selpercatinib vermieden werden. Eine parallele Verabreichung mit empfindlichen CYP2C8- und CYP3A4-Substraten sollte vermieden werden.

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

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

Selpercatinib inhibiert den renalen Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1-Transporter (MATE1). In vivo können Selpercatinib-Interaktionen mit klinisch relevanten MATE1-Substraten auftreten.

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung.....	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer.....	II.16
II 2.2 Verbrauch	II.16
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.17
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.17
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.17
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	II.18
II 2.7 Versorgungsanteile.....	II.19
II 3 Literatur	II.20

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ermittlung des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten ohne MKI-Vortherapie	II.11
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.18

II Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	II.7
--	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
KOF	Körperoberfläche
MKI	Multikinase-Inhibitoren
MTC	medulläres Schilddrüsenkarzinom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RET	Rearranged during Transfection
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung des medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) nachvollziehbar und plausibel dar.

Selpercatinib als Monotherapie wird laut Fachinformation [1] angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Rearranged-during-Transfection(RET)-mutierten MTC. Gegenstand der vorliegenden Bewertung sind gemäß Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren in der Erstlinientherapie. Die Bewertung von Selpercatinib bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib benötigen, wurde bereits durchgeführt [2-4] und ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

Abweichend davon charakterisiert der pU die Zielpopulation als Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren (MKI). Damit umfasst die Zielpopulation des pU Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC

- in der Erstlinientherapie und
- mit systemischer, nicht auf MKI-basierender Vortherapie.

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit fortgeschrittenem MTC als Patientinnen und Patienten im Stadium III oder IV.

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen und lokale Behandlungsoptionen nicht mehr in Betracht kommen. Laut G-BA wird zudem davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer Symptomatik die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.

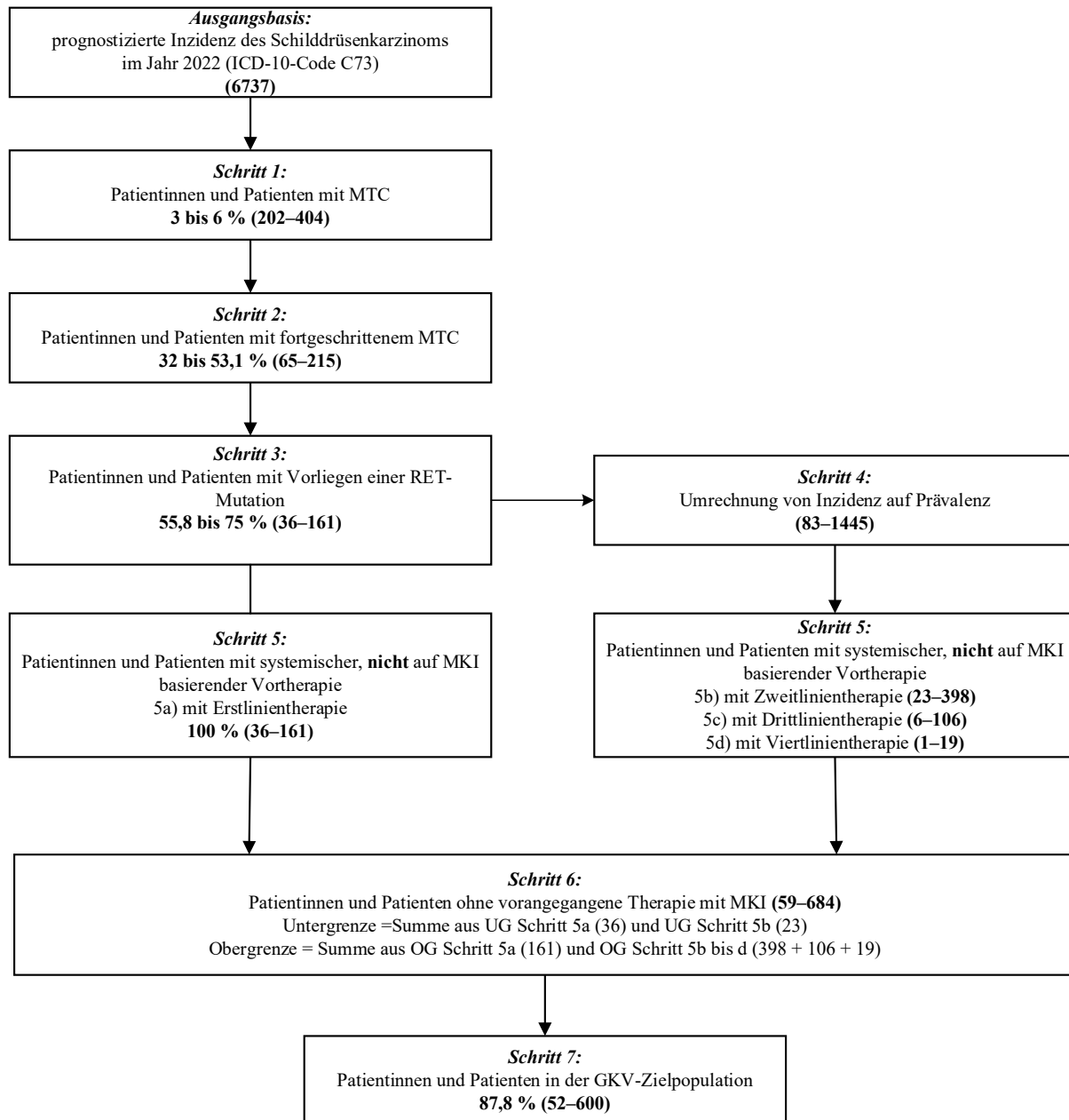
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

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

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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



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

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MKI: Multikinase-Inhibitoren; MTC: medulläres

Schilddrüsenkarzinom; OG: Obergrenze, pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection; UG: Untergrenze

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

Ausgangsbasis: prognostizierte Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms für das Jahr 2022

Für die Grundgesamtheit der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom zieht der pU Angaben auf Basis einer Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) (laut pU Datenstand 21.12.2021) heran. Unter Verwendung des Diagnosecodes C73 (Bösartige Neubildung der Schilddrüse) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Version, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM), betrachtet der pU die Fallzahlen zur Inzidenz des Schilddrüsenkrebses in den Jahren 1999 bis 2018. Hieraus ermittelt er die jeweiligen jährlichen Steigerungsraten und bildet anschließend eine mittlere jährliche Steigerungsrate der Inzidenz von 2,08 %. Schließlich extrapoliert er auf Basis der zuletzt verfügbaren Angabe zur Inzidenz im Jahr 2018 (n = 6205) und prognostiziert 6737 Neuerkrankungen mit Schilddrüsenkarzinom für das Jahr 2022.

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit MTC

Angaben zum Anteil des MTC an allen Schilddrüsenkarzinomen entnimmt der pU unter anderem 3 Publikationen und legt auf deren Grundlage eine Untergrenze von 3 % fest [5-7]. Für die Obergrenze entnimmt der pU einer Auswertung des ZfKD (Datenjahr 2017 bis 2018) mit Angaben zum histologischen Typ bei Schilddrüsenkarzinomen [8]. Demnach ist der Anteil des MTC an allen Schilddrüsenkarzinomen bei Frauen 5 % und bei Männern 7 %. Der pU bildet hieraus einen Mittelwert von 6 % und legt diesen als Obergrenze fest.

Übertragen auf die prognostizierte Inzidenz der Ausgangsbasis ergeben sich 202 bis 404 Patientinnen und Patienten mit MTC.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem MTC

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit fortgeschrittenem MTC als Patientinnen und Patienten im Stadium III oder IV. Demnach setzt er einen Anteil von 32 % bis 53,1 % mit fortgeschrittenem MTC an [9,10].

Die Untergrenze entnimmt er aus einer Publikation von Kreissl et al. (2014) [9] in der die Ergebnisse eines deutschen Delphi-Panels dargestellt sind. Das Delphi-Panel wurde mit 9 Expertinnen und Experten auf dem Gebiet der Behandlung des MTC über den Zeitraum November 2011 bis Januar 2012 durchgeführt. Auf Basis der Antworten der Experten wurde ermittelt, dass bei 32 % der Patientinnen und Patienten ein aggressives und symptomatisches MTC in einem nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium vorliegt. Laut pU umfassen diese den Anteil der Patientengruppe in einem fortgeschrittenen Stadium.

Für die Obergrenze legt der pU eine Registerauswertung von Raue et al. (1998) [10] zugrunde, in der 1217 Patientinnen und Patienten mit MTC aus 57 Behandlungszentren im Zeitraum von 1988 bis 1997 erfasst und untersucht wurden. Von 764 Patientinnen und Patienten, bei denen das Tumorstadium dokumentiert war, wurde bei 53,1 % (n = 406) ein fortgeschrittenes MTC im Stadium III und IV gemäß Stadieneinteilung nach der Union for International Cancer Control (UICC) diagnostiziert.

Bei Übertragung dieser Anteilspanne (32 % bis 53,1 %) auf die prognostizierte Inzidenz des MTC in Schritt 1 ergeben sich 65 bis 215 inzidente Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem MTC.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Vorliegen einer RET-Mutation

Der pU entnimmt aus 2 Publikationen, dass von allen Patientinnen und Patienten mit MTC ca. 25 % ein hereditäres MTC und ca. 75 % ein sporadisches MTC aufweisen [11,12]. Weiterhin geht er unter Hinzuziehung einer Publikation von Baumgartner-Parzer (2018) [13] davon aus, dass nahezu alle Patientinnen und Patienten mit hereditärem MTC eine Keimbahnmutation im RET-Gen aufweisen und setzt demnach einen Anteilswert von 100 % fest. Bei dem sporadischen MTC, aus denen somatische RET-Mutationen hervorgehen, nimmt er RET-Mutationsraten von 41 % bis 66,7 % an [11,14].

Der pU multipliziert jeweils die Anteilswerte für das Vorliegen eines sporadischen (75 %) bzw. hereditärem (25 %) MTC mit dem jeweiligen Anteilswert für das Vorliegen einer RET-Mutation (41 % bis 66,7 % bzw. 100 %) und addiert die Ergebnisse. Somit ergibt sich eine Spanne von 55,8 % bis 75 %, die bei einem MTC eine RET-Mutation vorweisen. Übertragen auf die Spanne in Schritt 2 ermittelt der pU eine Anzahl von 36 bis 161 inzidenten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC.

Schritt 4: Umrechnung von Inzidenz auf Prävalenz

Für die Schätzung des gesamten Umfangs der Zielpopulation bestimmt der pU in diesem Schritt die Zahl der prävalenten Fälle. Da laut pU für Deutschland keine Daten zur Prävalenz des MTC vorliegen, greift er auf den methodischen Ansatz der vergangenen Dossiers zu Vandetanib und Cabozantinib mit ähnlichen Anwendungsgebieten [15,16] zurück. Demnach verwendet der pU die Formel $P_{n+1} = P_n + I - (P_n + I) * 1\text{-Jahres-Sterberate}$. Dabei steht P_n für die Prävalenz nach n Jahren und I für die Inzidenz und es wird eine konstante Sterberate sowie konstante Inzidenz angenommen. Für das 1. Jahr wird die Inzidenz mit der Prävalenz gleichgesetzt.

Analog zum Vorgehen der oben genannten Dossiers [15,16] legt der pU eine 1-Jahres-Sterberate in Form einer Spanne von 10 % bis 30 % für Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 zugrunde. Darauf basierend extrapoliert er die Anzahl der Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum bis zur Stabilisierung der Ober- und Untergrenze der Prävalenzen und berechnet so eine Gesamtzahl von 83 bis 1445 Patientinnen und Patienten.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit systemischer, nicht auf MKI basierender Vortherapie

Schritt 5a: Patientinnen und Patienten mit Erstlinientherapie

Der pU geht zunächst davon aus, dass sich die Gesamtheit der inzidenten Patientinnen und Patienten mit Vorliegen einer RET-Mutation in Schritt 3 (100 %) in einem fortgeschrittenen Stadium befindet, die entsprechend noch nicht mit einem MKI vorbehandelt wurden und der Erstlinientherapie (entsprechend 36 bis 161 Patientinnen und Patienten) zugeordnet werden können.

Schritt 5b bis 5d: Patientinnen und Patienten mit Zweit-, Dritt-, und Viertlinientherapie

Die Ermittlung der Patientinnen und Patienten mit systemischer, nicht auf MKI-basierender Vortherapie in der Zweit-, Dritt-, und Viertlinientherapie nimmt der pU in 2 Berechnungsschritten vor. Diese basieren auf den Ergebnissen eines Ärztesurveys von Kantar Health [17] in welchem im April 2020 100 Ärztinnen und Ärzte aus Westeuropa (davon unter anderem 22 aus Deutschland) befragt wurden. Insgesamt wurden dabei Daten von 4454 behandelten Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ausgewertet und hinsichtlich ihrer Behandlungsmuster analysiert.

Berechnungsschritt 1: Anteil der Patientinnen und Patienten mit systemischer Therapie:

Als Basis für seine Berechnungen zieht er die Anzahl der prävalenten Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 (83 bis 1445) heran.

Der pU bestimmt die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die nach einer systemischen Behandlung einen Progress erfahren und eine weitere systemische Therapie erhalten. Dazu zieht der pU die Anteilswerte zu Patientinnen und Patienten mit metastasiertem MTC, die eine systemische Behandlung erhalten, heran. Die Ermittlung erfolgt getrennt nach Therapielinien.

Berechnungsschritt 2: Anteil der Patientinnen und Patienten mit systemischer, nicht auf MKI-basierender Vortherapie

Anschließend bestimmt der pU aus dem Ärztesurvey [17] Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten Schilddrüsenkarzinom, das mit den MKI Cabozantinib oder Vandetanib behandelt wird. Die Ermittlung erfolgt hier ebenfalls getrennt nach Therapielinien. Da teils spezifische Daten zum MTC fehlen, greift der pU auch auf Daten zum Schilddrüsenkarzinom unabhängig der Histologie zurück. Im Umkehrschluss ermittelt der pU Anteilswerte der Patientinnen und Patienten, die in der jeweiligen Therapielinie nicht mit Cabozantinib oder Vandetanib vorbehandelt sind.

Die Anteilswerte aus Berechnungsschritt 2 überträgt der pU auf die jeweils ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Berechnungsschritt 1. Somit berechnet er folgende Anzahlen an Patientinnen und Patienten mit systemischer, nicht auf MKI-basierender Vortherapie mit Cabozantinib und / oder Vandetanib:

- 23 bis 398 mit einer Zweitlinientherapie (Schritt 5b)
- 6 bis 106 mit einer Drittlinientherapie (Schritt 5c)
- 1 bis 19 mit einer Viertlinientherapie (Schritt 5d)

Die entsprechenden Anteilswerte zu den Berechnungsschritten sind der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 1: Ermittlung des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten ohne MKI-Vortherapie

Berechnungsschritte	2. Linie	3. Linie	4. Linie
1. Anteil mit systemischer Therapie	37 % ^a (31 bis 535)	24 % ^b (7 bis 128)	17 % ^b (1 bis 22)
2. Anteil Vortherapie ohne Cabozantinib oder Vandetanib	74,7 %	82,8 %	86,7 %
Ergebnis als Patientenzahl	23 bis 398 (Schritt 5b)	6 bis 106 (Schritt 5c)	1 bis 19 (Schritt 5d)
a. Der pU überträgt den Anteilswert auf die prävalente Population aus Schritt 4 (entsprechend 83 bis 1445 Patientinnen und Patienten) b. Der Anteil bezieht sich auf die Patientinnen und Patienten in der jeweils vorangehenden Therapielinie (Anzahl der Patientinnen und Patienten in Klammern). MKI: Multikinase-Inhibitoren			

Schritt 6: Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Therapie mit MKI

Der pU thematisiert Unsicherheiten im Rahmen der Angaben zu den Patientinnen und Patienten, die mit Cabozantinib und / oder Vandetanib in der Zweit-, oder Drittlinie behandelt wurden (Schritt 5c und 5d). Daher ermittelt er für die Untergrenze eine Anzahl von 59 Patientinnen und Patienten, die sich aus der Untergrenze aus Schritt 5a und der Untergrenze aus Schritt 5b zusammensetzt. Für die Obergrenze weist er eine Anzahl von 684 Patientinnen und Patienten aus, die sich aus der Obergrenze aus Schritt 5a und den Obergrenzen der Schritte 5b, 5c und 5d zusammensetzt.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils von 87,8 % [18,19] unter den Betroffenen ergibt sich eine Anzahl von 52 bis 600 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

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

Der pU berücksichtigt in seiner Herleitung Patientinnen und Patienten, die bisher keine Vorbehandlung mit Cabozantinib oder Vandetanib erhalten haben, unabhängig davon, in welcher Therapielinie sie sich befinden.

Laut G-BA handelt es sich bei der Zielpopulation jedoch ausschließlich um Patientinnen und Patienten in der Erstlinie. Dies entspricht der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in Schritt 3 (bzw. Schritt 5a) der Herleitung des pU ermittelt werden (36 bis 161 Patientinnen und Patienten; entspricht unter Zugrundelegung eines GKV-Anteils von 87,8 % einer Anzahl von 32 bis 141 Patientinnen und Patienten in der GKV). Daher erfolgt abschließend eine separate Bewertung dieser Patientengruppe mit einer Erstlinientherapie.

Zur Ausgangsbasis

Der neusten Version der gemeinsamen Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. („Krebs in Deutschland für 2017/2018“ [20]) sind Prognosen zur Inzidenz für das Jahr 2022 zu entnehmen. Die Prognose für das Schilddrüsenkarzinom mit 7200 Neuerkrankungen liegt höher als die vom pU geschätzte Inzidenz für das Jahr 2022.

Selpercatinib ist im Anwendungsgebiet zugelassen für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren [1]. Eine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten über 12 Jahren nimmt der pU in seiner Herleitung nicht vor. Unter Berücksichtigung der altersspezifischen Inzidenzen des Schilddrüsenkarzinoms für das Jahr 2019, ist die Anzahl der Fälle der unter 12-Jährigen wie der pU selbst erläutert jedoch vernachlässigbar gering [21].

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit MTC

Im Hinblick auf die Obergrenze ist nicht nachvollziehbar, weshalb der pU aus den Angaben des ZfKD, denen geschlechtsspezifische Anteilswerte der histologischen Typen zu entnehmen sind, arithmetische Mittelwerte aus den Angaben für Frauen und Männer bildet. Die Anteilswerte der histologischen Typen fallen bei Frauen und Männern unterschiedlich aus. Vor dem Hintergrund, dass deutlich mehr Frauen von Schilddrüsenkarzinomen betroffen sind [22], führen arithmetische Mittelwerte hier zu einer unangemessenen Gewichtung der Anteilswerte für die Population, die beide Geschlechter umfasst.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem MTC

Der Anteilswert zur Untergrenze aus der Publikation von Kreissl et al. (2014) [9], die sich auf Angaben eines Delphi-Panels stützt, ist unsicher, da aus der Publikation nicht hervorgeht, wie die Begriffe symptomatisch und aggressiv in dem Panel definiert worden sind. Dies kann zu einer uneinheitlichen Operationalisierung der Expertinnen und Experten führen. Demnach ist die Übertragbarkeit auf Patientinnen und Patienten, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium befinden, fraglich.

Zu Schritt 4: Umrechnung von Inzidenz auf Prävalenz

Die im Berechnungsschritt 4 angesetzte Sterberate beeinflusst wesentlich das Gesamtergebnis zum Umfang der Zielpopulation. Die vom pU angesetzte Sterberate basiert lediglich auf Angaben von Expertenschätzungen einer Delphi-Umfrage aus dem Jahr 2012 zu Patientinnen und Patienten mit aggressivem und symptomatischem Tumor. Es ist unklar, inwieweit eine Übertragbarkeit in dem heutigen Versorgungskontext Gültigkeit hat.

Es ist zusätzlich anzumerken, dass somatische RET-Mutationen mit aggressiverem Verhalten und einem niedrigeren Überleben einhergehen [23,24]. Insgesamt sollte für die Herleitung dieser Raten möglichst aktuellere und präzisere Angaben herangezogen werden. Die Umrechnung von der Inzidenz auf die Prävalenz ist aus diesen Gründen mit Unsicherheit verbunden.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit systemischer, nicht auf MKI basierender Vortherapie

Die Angaben aus dem Ärztesurvey von Kantar Health [17] (Schritte 5b bis 5d) sind aus folgenden Gründen mit Unsicherheiten behaftet:

- Die Anteilswerte zu den Therapielinien sind aus einer Verlaufsbeobachtung ermittelt worden. Die Übertragbarkeit auf eine prävalente Population aus Schritt 4 ist nicht gewährleistet, da die Verteilung der Therapielinien in dieser Population abweichen kann.
- Die Angaben für die Zweit- und Drittlinientherapie beziehen sich nicht ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit MTC, sondern ebenso auf solche mit metastasiertem differenziertem sowie anaplastischem Schilddrüsenkarzinom.
- Es bleibt unklar, ob Patientinnen und Patienten Cabozantinib oder Vandetanib nicht bereits in früheren Therapielinien erhalten haben, da nur die unmittelbar vorangegangene Therapie betrachtet wurde.
- Andererseits ist ebenfalls zu thematisieren, dass sich die Angaben ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit metastasiertem MTC beziehen, sodass Patientinnen und Patienten nicht einbezogen wurden, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium befinden, jedoch noch keine Metastasen haben und ebenfalls in das Anwendungsgebiet fallen würden.
- Ferner ist darauf hinzuweisen, dass in der Grundgesamtheit aller Therapieregime – aus denen der pU die Anteilswerte für eine Behandlung mit Cabozantinib und Vandetanib entnimmt – weitere MKI enthalten sind, die in Deutschland nicht für das MTC zugelassen sind.
- Schließlich bleibt die Übertragbarkeit der Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit RET-Mutation (Schritt 4) fraglich. Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten aus dem Ärztesurvey von Kantar Health, bei denen eine RET-Mutation vorlag, legt der pU nicht vor.

Gesamtbewertung

Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen RET-mutierten MTC ohne vorangegangene Behandlung mit MKI (gesamte Herleitung des pU)

Die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unsicher. Hintergrund hierfür sind insbesondere folgende Aspekte:

- die Umrechnung von Inzidenz auf Prävalenz (siehe Schritt 4) und
- die Anteilswerte zu Patientinnen und Patienten mit systemischer, nicht auf MKI basierender Vortherapie (siehe Schritt 5b bis 5d).

Zusätzlich ist zu erwähnen, dass diejenigen Patientinnen und Patienten unberücksichtigt bleiben, die in einem früheren Stadium mit MTC (Stadium I oder II) diagnostiziert werden und

erst im Krankheitsverlauf durch einen Progress für die Zielpopulation infrage kommen. Da das relative Überleben der Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose im frühen Stadium auch nach mehreren Jahren sehr hoch ist [25], wird die Anzahl dieser Patientinnen und Patienten mit einer Progression im Krankheitsverlauf als gering eingeschätzt.

Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC in der Erstlinie (bis zum Herleitungsschritt 3)

Werden ausschließlich diejenigen Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation zugrunde gelegt, für die eine Erstlinienbehandlung mit einer systemischen Therapie infrage kommt, entspricht dies in der Herleitung dem Schritt 3 (bzw. 5a) mit einer Anzahl von 36 bis 161 Patientinnen und Patienten (eigene Berechnung: 32 bis 141 in der GKV). Trotz Nichtberücksichtigung der Patientinnen und Patienten mit einer Progression im Krankheitsverlauf (siehe oben), liegt die Anzahl in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU extrapoliert die Ergebnisse der zuletzt verfügbaren Angabe zur Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms im Jahr 2018 (n = 6205) unter der Annahme einer mittleren jährlichen Steigerungsrate von 2,08 % (siehe Ausgangsbasis der Herleitung der Zielpopulation) eine Anzahl von 7466 neu erkrankten Patientinnen und Patienten im Jahr 2027.

Unter der gleichen Vorgehensweise ermittelt der pU aus den Daten des ZfKD [26] eine mittlere jährliche Steigerungsrate der 5-Jahres-Prävalenz von 2,24 % und gibt an, dass im Jahr 2027 36 096 erkrankte Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom zu erwarten sind.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Selpercatinib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen RET-mutierten MTC; ohne Vorbehandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib, davon:	52–600	Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Dies liegt insbesondere an den folgenden Aspekten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ die Umrechnung von Inzidenz auf Prävalenz (siehe Schritt 4) und ▪ die Anteilswerte zu Patientinnen und Patienten mit systemischer, nicht auf MKI basierender Vortherapie (siehe Schritt 5b bis Schritt 5d).
	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC; Erstlinie ^b	32–141 ^c	Die Angabe liegt in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung.
<p>a. Angaben des pU b. Patientengruppe gemäß Auftrag des G-BA c. eigene Berechnung auf Basis der Angaben im Dossier</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

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

Der G BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Cabozantinib oder Vandetanib

Cabozantinib ist ausschließlich für erwachsene Patientinnen und Patienten zugelassen [27].

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Selpercatinib und der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,27,28]. Da in den Fachinformationen [1,27,28] keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Der pU unterscheidet für Vandetanib bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen zwischen dem 1. Behandlungsjahr und den Folgejahren, da die Behandlung mit einer Anfangsdosis für 8 Wochen initiiert wird. Dies ist plausibel.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Selpercatinib, Cabozantinib und Vandetanib entsprechen weitestgehend den Fachinformationen und sind plausibel [1,27,28].

Der Verbrauch von Selpercatinib richtet sich nach dem Körpergewicht [1]. Für die untere Grenze des Verbrauchs legt der pU die Dosierungsangaben gemäß Fachinformation [1] für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg zugrunde. Dies entspricht dem Verbrauch unter Zugrundelegung des durchschnittlichen Körpergewichts von 12-Jährigen (47,1 kg) [29]. Für die obere Grenze des Verbrauchs legt der pU die Dosierungsangaben gemäß Fachinformation [1] für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von $50 \geq$ kg zugrunde. Dies entspricht dem Verbrauch unter Zugrundelegung des durchschnittlichen Körpergewichtes von Erwachsenen (77 kg) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2017 [30].

Der Verbrauch von Vandetanib bei Kindern und Jugendlichen richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) [28]. Der pU legt für seine Berechnungen die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße eines 12-jährigen Jugendlichen von 47,1 kg bzw. 1,56 m [29] zugrunde und berechnet eine KOF von 1,44 m². Der pU legt die Dosierungen sowohl für eine KOF von 1,2 m² bis 1,6 m² als auch für eine KOF ab 1,6 m² gemäß Fachinformation [29] zugrunde. Die vom pU ausgewiesenen Dosierungsangaben sind bis auf das 1. Behandlungsjahr für Jugendliche mit einer KOF zwischen 1,2 m² bis 1,6 m² plausibel. Für die zuletzt genannte Patientengruppe

ergibt sich für das 1. Behandlungsjahr ein geringerer Verbrauch, da der pU bei seinen Berechnungen für die ersten 8 Wochen einen höheren Durchschnittsverbrauch zugrunde legt.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Selpercatinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben für die von ihm veranschlagten Packungen korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2022 wieder. Dabei ist jedoch Folgendes zu beachten:

- Für Selpercatinib ergeben sich für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht < 50 kg geringere Arzneimittelkosten, wenn bei der Wirkstärke von 40 mg eine Packungsgröße zu je 168 Stück (statt zu je 56 Stück) zugrunde gelegt wird.
- Für Vandetanib ergeben sich für Jugendliche mit einer KOF zwischen 1,2 m² bis 1,6 m² im 1. Behandlungsjahr geringere Arzneimittelkosten aufgrund eines höheren vom pU angesetzten Durchschnittsverbrauchs in den ersten 8 Wochen (siehe Abschnitt II 2.2).

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Cabozantinib und Vandetanib Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, während er für Selpercatinib keine Kosten ansetzt. Damit bleiben Kosten für Selpercatinib unberücksichtigt, wie zum Beispiel eine Kontrolle der Transaminasenwerte [1]. Auch für Cabozantinib bleiben weitere GKV-Leistungen unberücksichtigt, wie beispielsweise regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen [27].

Des Weiteren entstehen Kosten für die Testung des RET-Mutationsstatus, die der pU nicht veranschlagt. Allerdings ist es möglich, dass die Testung des RET-Mutationsstatus für einen Teil der Patientinnen und Patienten unabhängig vom Einsatz des Arzneimittels erfolgt ist und somit der RET-Status bereits bekannt ist, sodass die zugehörigen Kosten für diese Patientinnen und Patienten nicht erneut anfallen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Selpercatinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 38 717,38 € bis 51 387,05 €. Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten sind für die Untergrenze überschätzt und für die Obergrenze plausibel. Außerdem bleiben Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vom pU unberücksichtigt.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Cabozantinib sind plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt werden.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Vandetanib sind bis auf die Angaben für Jugendliche mit einer KOF zwischen 1,2 m² bis 1,6 m² im 1. Behandlungsjahr plausibel. Für die Jugendlichen mit einer KOF zwischen 1,2 m² bis 1,6 m² sind die Angaben im 1. Behandlungsjahr hingegen überschätzt. Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Selpercatinib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen	38 717,38– 51 387,05	0	0	38 717,38– 51 387,05 ^b	Die Angabe des pU zu den Arzneimittelkosten sind für die Untergrenze überschätzt und für die Obergrenze plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Cabozantinib ^c <i>Erwachsene</i>	RET-mutierten MTC; Erstlinientherapie	67 650,14	37,80	0	67 687,94	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt werden.
Vandetanib <i>Erwachsene</i>		54 612,15	1,00	0	54 613,15	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind bis auf die Angaben für Jugendliche mit einer KOF zwischen 1,2 m ² bis 1,6 m ² im 1. Behandlungsjahr plausibel. Für die Jugendlichen mit einer KOF zwischen 1,2 m ² bis 1,6 m ² sind die Angaben im 1. Jahr hingegen überschätzt. Die Angabe zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind plausibel.
Vandetanib <i>Jugendliche (KOF 1,2 m² bis < 1,6 m²)</i>		1. Jahr: 53 170,65 Folgejahr: 55 291,42	1. Jahr: 1,00 Folgejahr: 1,00	0	1. Jahr: 53 171,65 Folgejahr: 55 292,42	
Vandetanib <i>Jugendliche (KOF ab 1,6 m²)</i>		1. Jahr: 54 716,37 Folgejahr: 54 612,15	1. Jahr: 1,00 Folgejahr: 1,00	0	1. Jahr: 54 717,37 Folgejahr: 54 613,15	
<p>a. Angaben des pU b. Die Untergrenze gibt die Kosten für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg und die Obergrenze für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg an. c. Cabozantinib ist gemäß Fachinformation [27] ausschließlich für erwachsene Patientinnen und Patienten zugelassen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KOF: Körperoberfläche; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

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

II 3 Literatur

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

1. Lilly. Retsevmo [online]. 2022 [Zugriff: 17.10.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selpercatinib (RET-mutiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.06.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-28_selpercatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2021 [Zugriff: 28.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4999/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-656_BAnz.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2021 [Zugriff: 28.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7816/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-656_TrG.pdf.
5. Fagin JA, Wells SA Jr. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(11): 1054-1067.
6. Kuhlen M, Frühwald MC, Dunstheimer DPA et al. Revisiting the genotype-phenotype correlation in children with medullary thyroid carcinoma: a report from the GPOH-MET registry. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67(4): e28171.
7. Accardo G, Conzo G, Esposito D et al. Genetics of medullary thyroid cancer: an overview. *Int J Surg* 2017; 41: S2-S6.
8. Zentrum für Krebsregisterdaten. Schilddrüsenkrebs. ICD-10 C73 [online]. 2021 [Zugriff: 12.09.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs_node.html.
9. Kreissl MC, Jacob C, Führer D et al. Best Supportive Care from the Conservative/Non-Surgical Perspective and Its Costs in the Treatment of Patients with Advanced Medullary Thyroid Cancer: Results of a Delphi Panel. *Oncology Research and Treatment* 2014; 37(6): 316-322. <https://dx.doi.org/10.1159/000362613>.

10. Raue F. German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry. German MTC/MEN Study Group. Medullary Thyroid Carcinoma/Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. Langenbecks Arch Surg 1998; 383(5): 334-336. <https://dx.doi.org/10.1007/s004230050143>.
11. Kohno T, Tabata J, Nakaoku T. REToma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. Carcinogenesis 2020; 41(2): 123-129. <https://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgz184>.
12. Larouche V, Akirov A, Thomas CM et al. A primer on the genetics of medullary thyroid cancer. Curr Oncol 2019; 26(6): 389-394. <https://dx.doi.org/10.3747/co.26.5553>.
13. Baumgartner-Parzer S. Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2). Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel 2018; 11(1): 23-26.
14. Romei C, Ciampi R, Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. Nat Rev Endocrinol 2016; 12(4): 192-202. <https://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.11>.
15. Ipsen Pharma. Cometriq (Cabozantinib); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 06.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/710/#dossier>.
16. Sanofi-Aventis Deutschland. Vandetanib (Caprelsa); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 10.01.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/746/#dossier>.
17. Kantar Health. CancerMPact Treatment Architecture Thyroid Cancer, EU5. 2020.
18. Statistisches Bundesamt. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2L2W2) [online]. 2019 [Zugriff: 12.09.2022]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2021&v=2>.
19. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021. Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13 (Stand: 31. März 2022).
20. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
21. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz C73 im Jahr 2019 nach Altersgruppen, Fallzahlen Deutschland [online]. 2022 [Zugriff: 03.11.2022]. URL: <https://www.krebsdaten.de>.
22. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz C73 geschlechtsspezifisch von 1999 bis 2019, Fallzahlen in Deutschland [online]. 2022 [Zugriff: 24.10.2022]. URL: <https://www.krebsdaten.de>.

23. Romei C, Casella F, Tacito A et al. New insights in the molecular signature of advanced medullary thyroid cancer: evidence of a bad outcome of cases with double RET mutations. *J Med Genet* 2016; 53(11): 729-734. <https://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103833>.
24. Elisei R, Cosci B, Romei C et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(3): 682-687. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-1714>.
25. Tumorregister München. ICD-10 C73: Medulläres Schilddrüsenca.; Survival [online]. 2022 [Zugriff: 07.12.2022]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73M_G-ICD-10-C73-Medullaeres-Schilddruesenca.-Survival.pdf.
26. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Schilddrüse (C73). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland, letzte Aktualisierung: 21.12.2021 [online]. [Zugriff: 12.09.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
27. Ipsen Pharma. Fachinformation COMETRIQ 20 mg/80 mg Hartkapseln (Cabozantinib). Stand: März 2022.
28. Genzyme Europe. Fachinformation Caprelsa 100 mg/-300 mg Filmtabletten (Vandetanib). Stand: Mai 2022.
29. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. [Zugriff: 27.07.2022]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=5501936&p_sprache=D&p_hel p=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid.
30. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.