

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib (Retsevmo[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.05.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber Cabozantinib/Vandetanib	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	31

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Alpha-ID	Identifikationsnummer für Diagnosen
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BICR	Blinded Independent Central Review
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom (P450)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-GP5	Functional Assessment of Cancer Therapy Item GP5
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases)
IL	Item-Liste
ITT	Intention-to-treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
m ²	Quadratmeter
MATE1	Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1-Transporter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
MKI	Multikinaseinhibitor
ms	Millisekunde
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer)
NE	Nicht errechenbar/nicht erreicht
NRS	Numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
P-gp	P-Glykoprotein
PT	Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term)
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QT-Intervall	Elektrokardiogramm-Parameter
QTcF	QT correct Fridericia's Formel
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RET	Rearranged During Transfection
RR	Relatives Risiko
SD	Schilddrüse
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	Versus
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Nomen die maskuline Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Selpercatinib
Handelsname:	Retsevmo®
ATC-Code:	L01EX22
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	46040
Pharmazentralnummer (PZN)	<ul style="list-style-type: none"> • 17533568 • 17533574 • 17533580 • 17533597
ICD-10-GM-Code	C73 Bösartige Neubildung der Schilddrüse
Alpha-ID	MTC <ul style="list-style-type: none"> • I104536 Bösartige Neubildung der Thyreoidea • I112023 SD-Karzinom • I133447 Familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom • I20615 Medulläres Schilddrüsenkarzinom • I20616 Schilddrüsenkarzinom • I20619 Bösartige Neubildung der Schilddrüse • I20620 Struma maligna • I20621 Schilddrüsenmalignom • I20623 Schilddrüsenkrebs • I74335 C-Zell-Karzinom • I76662 Bösartiger Kropf • I81570 Maligne Struma
Alpha-ID: Identifikationsnummer für Diagnosen; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; PZN: Pharmazentralnummer; SD: Schilddrüse	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Retsevmo [®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC).	02. September 2022	B
MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection a: Angabe „A“ bis „Z“		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Retsevmo [®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.	21. Juni 2022
Retsevmo [®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Jod ist (wenn radioaktives Jod angezeigt ist).	29. Februar 2024
Retsevmo [®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).	29. April 2024
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC; Erstlinientherapie	- Vandetanib oder - Cabozantinib
<p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte ZVT darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Für den Wirkstoff Selpercatinib fand für die Zielpopulation Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Rearranged During Transfection (RET)-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC); Erstlinientherapie am 13. Juli 2022 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (Beratungsanforderung 2022-B-107). Darüber hinaus liegt für diese Zielpopulation eine Beschlussfassung vom 16. März 2023 vor. Es sind keine für die Ableitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) relevanten neuen Erkenntnisse hinzugekommen. Die vom G-BA bestimmte ZVT ist deshalb weiterhin gültig. Der G-BA erachtet sowohl Cabozantinib als auch Vandetanib als zweckmäßig. Gemäß 5. Kapitel § 6, Absatz 4 der G-BA-Verfahrensordnung ist eine Beschränkung auf eine Vergleichstherapie zwar möglich, aber nicht gefordert. In der erneuten Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet werden für den Nachweis des Zusatznutzens deshalb beide Therapien herangezogen. Lilly folgt somit der ZVT des G-BA.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Selpercatinib für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC (Erstlinientherapie) erfolgt auf Basis der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der internationalen, randomisierten, offenen, multizentrischen Phase 3 Studie LIBRETTO-531 zum Datenschnitt vom 11. März 2024.

Die Studie LIBRETTO-531 vergleicht Selpercatinib gegen die Multikinaseinhibitoren (MKI) Cabozantinib oder Vandetanib bei Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC ohne Vorbehandlung mit MKI. Stratifiziert nach RET-Mutation (M918T vs. andere) und indizierter Therapie (Cabozantinib vs. Vandetanib) wurden im Verhältnis von 2:1 insgesamt 193 Patienten in den Behandlungsarm mit Selpercatinib und 98 Patienten in den Vergleichsarm mit Vandetanib oder Cabozantinib randomisiert. Die Behandlung erfolgte in 28-tägigen Zyklen mit oraler Einnahme von zweimal täglich Selpercatinib (Erwachsene: 160 mg, Jugendliche: 92 mg/m²) bzw. einmal täglich Cabozantinib (140 mg) oder Vandetanib (300 mg). Die Behandlung erfolgte jeweils bis zum Krankheitsprogress, inakzeptabler Toxizität oder Tod. Patienten aus dem Vergleichsarm konnten im Fall einer durch ein Blinded Independent Central Review (BICR) bestätigten radiologischen Krankheitsprogression in den Selpercatinib-Arm wechseln, sofern sie Cabozantinib oder Vandetanib abgesetzt und seitdem keine andere systemische Therapie erhalten haben.

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, die sekundären Endpunkte waren Gesamtüberleben, objektives Ansprechen, Dauer des Ansprechens, Symptomatik, körperliche Funktionsfähigkeit, Gesundheitszustand, Schmerzen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Alle berücksichtigten Endpunkte sind im betrachteten Anwendungsgebiet etabliert und patientenrelevant; sie wurden valide erhoben und adäquat operationalisiert. Trotz des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial daher insgesamt als niedrig bewertet. Angesichts der grundsätzlichen Übereinstimmung der demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale mit denen der Zielpopulation in Deutschland und unter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Berücksichtigung der Beteiligung deutscher und anderer europäischer Studienzentren (Belgien, Frankreich, Griechenland, Italien, Niederlande, Polen, Spanien, Tschechien, Vereinigtes Königreich) an der Studie LIBRETTO-531 ist von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Die nachfolgende Tabelle 1-7 fasst die bewertungsrelevanten Studienergebnisse zusammen:

Tabelle 1-7: Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber Cabozantinib/Vandetanib

Endpunkt in der Studie LIBRETTO-531	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Selpercatinib vs. Cabozantinib/Vandetanib	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 0,275 [0,124; 0,608], 0,0007	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Mortalität		
Progressionsfreies Überleben	HR: 0,202 [0,128; 0,320], <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Tumoransprechen		
Objektive Ansprechrate	RR: 1,86 [1,48; 2,35], <0,0001	.. ^a
Dauer des Ansprechens	HR: 0,139 [0,075; 0,260], <0,0001	
Patientenberichtete Symptomatik		
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥10 Punkte) der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30		Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Appetitlosigkeit	HR: 0,28 [0,20; 0,39], <0,001	
Diarrhö	HR: 0,39 [0,28; 0,55], <0,001	
Dyspnoe	HR: 0,79 [0,55; 1,13], 0,195	
Fatigue	HR: 0,56 [0,41; 0,76], <0,001	
Verstopfung	HR: 1,04 [0,75; 1,45], 0,795	
Schlaflosigkeit	HR: 0,55 [0,39; 0,79], <0,001	
Übelkeit und Erbrechen	HR: 0,44 [0,32; 0,62], <0,001	
Schmerz	HR: 0,54 [0,39; 0,74], <0,001	
Worst Pain NRS (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung [≥2 Punkte])	HR: 0,42 [0,27; 0,65], <0,001	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Worst Pain NRS (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung [≥2 Punkte])	HR: 0,36 [0,22; 0,59], <0,001	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Patientenberichteter Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung [≥15 Punkte])	HR: 0,40 [0,28; 0,58], <0,001	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt in der Studie LIBRETTO-531	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Selpercatinib vs. Cabozantinib/Vandetanib	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30		Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Globaler Gesundheitsstatus	HR: 0,53 [0,39; 0,72], <0,001	
Kognitive Funktion	HR: 0,73 [0,53; 0,99], 0,046	
Emotionale Funktion	HR: 0,51 [0,35; 0,74], <0,001	
Körperliche Funktion	HR: 0,35 [0,25; 0,50], <0,001	
Rollenfunktion	HR: 0,49 [0,36; 0,66], <0,001	
Soziale Funktion	HR: 0,53 [0,38; 0,72], <0,001	
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (≥ 10 Punkte) des EORTC-IL19		
Körperliche Funktion	HR: 0,41 [0,30; 0,56], <0,001	
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung (≥ 10 Punkte) des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30		
Globaler Gesundheitsstatus	HR: 1,49 [1,01; 2,19], 0,043	
Kognitive Funktion	HR: 0,91 [0,59; 1,42], 0,668	
Emotionale Funktion	HR: 1,12 [0,77; 1,65], 0,564	
Körperliche Funktion	HR: 1,72 [1,02; 2,90], 0,040	
Rollenfunktion	HR: 1,40 [0,90; 2,19], 0,139	
Soziale Funktion	HR: 1,11 [0,73; 1,69], 0,653	
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung (≥ 10 Punkte) des EORTC-IL19		
Körperliche Funktion	HR: 1,34 [0,85; 2,13], 0,211	
Sicherheit		
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse: Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis		Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
UE, jeglicher Schweregrad	HR: 0,58 [0,44; 0,75], <0,001	
SUE	HR: 0,59 [0,38; 0,92], 0,017	
UE CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,54 [0,40; 0,73], <0,001	
Behandlungsabbruch aufgrund UE	HR: 0,11 [0,05; 0,23], <0,001	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis ^b		Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Schädigung der Leber (jeglicher Schweregrad)	HR: 0,66 [0,47; 0,92], 0,016	
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,61 [0,73; 3,56], 0,229	
Schwerwiegend	HR: 1,66 [0,18; 15,23], 0,652	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt in der Studie LIBRETTO-531	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Selpercatinib vs. Cabozantinib/Vandetanib	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Hypertonie (jeglicher Schweregrad) CTCAE-Grad ≥ 3 Schwerwiegend	HR: 1,00 [0,69; 1,46], 0,986 HR: 1,19 [0,68; 2,10], 0,548 HR: 0,20 [0,04; 1,10]^c, 0,041	
Unerwünschte Ereignisse nach SMQ: Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis ^b		
Akutes Nierenversagen (jeglicher Schweregrad) CTCAE-Grad ≥ 3 Schwerwiegend	HR: 0,50 [0,30; 0,84], 0,008 HR: >100 ^d [0,00; NE], 0,375 HR: >100 ^d [0,00; NE], 0,573	
Medikamentenbedingte Lebererkrankung (jeglicher Schweregrad) CTCAE-Grad ≥ 3 Schwerwiegend	HR: 0,66 [0,47; 0,92], 0,016 HR: 1,61 [0,73; 3,56], 0,229 HR: 1,66 [0,18; 15,23], 0,652	
Dysphagie (jeglicher Schweregrad) CTCAE-Grad ≥ 3 Schwerwiegend	HR: 0,30 [0,11; 0,80], 0,012 HR: 0,43 [0,03; 6,88], 0,538 NE ^d	
Chylothorax (jeglicher Schweregrad) CTCAE-Grad ≥ 3 Schwerwiegend	HR: 6,19 [0,82; 46,47]^c, 0,043 HR: >100 ^d [0,00; NE], 0,617 HR: >100 ^d [0,00; NE], 0,708	
Blutungen (jeglicher Schweregrad) CTCAE-Grad ≥ 3 Schwerwiegend	HR: 0,20 [0,10; 0,39], <0,001 HR: 0,07 [0,01; 0,61], 0,002 HR: 0,08 [0,01; 0,86], 0,010	
Hypertonie nach SMQ (jeglicher Schweregrad) CTCAE-Grad ≥ 3 Schwerwiegend	HR: 0,98 [0,68; 1,41], 0,906 HR: 1,11 [0,64; 1,94], 0,709 HR: 0,20 [0,04; 1,10]^c, 0,041	
Proteinurie (jeglicher Schweregrad) CTCAE-Grad ≥ 3 Schwerwiegend	HR: 0,04 [0,01; 0,14], <0,001 NE ^d NE ^d	
Atemwegserkrankungen (jeglicher Schweregrad) CTCAE-Grad ≥ 3 Schwerwiegend	HR: 0,53 [0,37; 0,74], <0,001 HR: 0,44 [0,16; 1,21], 0,103 HR: 0,74 [0,23; 2,44], 0,624	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt in der Studie LIBRETTO-531	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Selpercatinib vs. Cabozantinib/Vandetanib	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) nach SOC und PT^b		Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	HR: 0,53 [0,40; 0,71], <0,001	
Mundtrockenheit	HR: 3,65 [1,88; 7,09], <0,001	
Diarrhö	HR: 0,27 [0,19; 0,40], <0,001	
Abdominalschmerz	HR: 0,50 [0,26; 0,95], 0,032	
Übelkeit	HR: 0,22 [0,12; 0,38], <0,001	
Erbrechen	HR: 0,26 [0,14; 0,47], <0,001	
Aszites	HR: >100^d [0,00; NE], 0,018	
Stomatitis	HR: 0,14 [0,06; 0,33], <0,001	
Untersuchungen	HR: 0,66 [0,49; 0,88], 0,004	
Erhöhte ALT	HR: 0,61 [0,40; 0,95], 0,026	
Erhöhte AST	HR: 0,52 [0,34; 0,79], 0,002	
Gewicht erhöht	HR: 5,83 [1,38; 24,66], 0,007	
Erhöhtes Kreatinin im Blut	HR: 5,19 [1,22; 22,07], 0,013	
Erhöhtes Schilddrüsenstimulierendes Hormon (TSH) im Blut	HR: 0,49 [0,24; 1,00], 0,047	
Gewicht erniedrigt	HR: 0,09 [0,05; 0,18], <0,001	
Erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut	HR: 0,28 [0,12; 0,64], 0,001	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	HR: 0,59 [0,44; 0,81], <0,001	
Peripheres Ödem	HR: 2,73 [1,15; 6,48], 0,018	
Asthenie	HR: 0,37 [0,21; 0,63], <0,001	
Mukosale Entzündung	HR: 0,23 [0,12; 0,45], <0,001	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	HR: 0,46 [0,33; 0,63], <0,001	
Hypokalzämie	HR: 0,30 [0,17; 0,53], <0,001	
Appetit vermindert	HR: 0,29 [0,17; 0,50], <0,001	
Hypokaliämie	HR: 0,22 [0,10; 0,47], <0,001	
Hypomagnesiämie	HR: 0,35 [0,15; 0,81], 0,011	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	HR: 0,65 [0,46; 0,94], 0,020	
COVID-19	HR: 0,43 [0,23; 0,80], 0,006	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	HR: 0,27 [0,20; 0,37], <0,001	
Hand-Fuß-Syndrom	HR: 0,06 [0,03; 0,13], <0,001	
Erkrankungen des Nervensystems	HR: 0,49 [0,34; 0,70], <0,001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt in der Studie LIBRETTO-531	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Selpercatinib vs. Cabozantinib/Vandetanib	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Dysgeusie	HR: 0,22 [0,10; 0,49], <0,001	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	HR: 0,55 [0,37; 0,83], 0,004	
Rückenschmerzen	HR: 0,45 [0,21; 0,97], 0,038	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	HR: 0,51 [0,34; 0,76], <0,001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	HR: 0,37 [0,23; 0,59], <0,001	
Anämie	HR: 0,37 [0,17; 0,81], 0,010	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	HR: 2,61 [1,10; 6,20], 0,024	
Erektile Dysfunktion	HR: >100 ^d [0,00; NE], 0,006	
Erkrankungen der Niere und der Harnwege	HR: 0,32 [0,19; 0,55], <0,001	
Proteinurie	HR: 0,05 [0,01; 0,15], <0,001	
Leber- und Gallenerkrankungen	HR: 0,43 [0,23; 0,80], 0,006	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	HR: 0,27 [0,11; 0,64], 0,002	
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis nach SOC und PT^b		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	HR: 0,09 [0,02; 0,40], <0,001	
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE-Grad ≥3 nach SOC und PT^b		
Untersuchungen	HR: 0,96 [0,57; 1,60], 0,872	
Erhöhte ALT	HR: 5,16 [1,21; 22,07], 0,014	
Gewicht erniedrigt	HR: 0,04 [0,00; 0,34], <0,001	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	HR: 0,23 [0,13; 0,43], <0,001	
Diarrhö	HR: 0,16 [0,06; 0,45], <0,001	
Übelkeit	HR: 0,15 [0,03; 0,84], 0,014	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	HR: 0,24 [0,12; 0,47], <0,001	
Asthenie	HR: 0,09 [0,01; 0,76], 0,005	
Mukosale Entzündung	HR: 0,04 [0,00; 0,29], <0,001	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	HR: 0,19 [0,09; 0,41], <0,001	
Hypokalzämie	HR: 0,12 [0,03; 0,47], <0,001	
Hypokaliämie	HR: 0,10 [0,02; 0,49], <0,001	
Appetit vermindert	HR: 0,06 [0,01; 0,52], <0,001	
Erkrankungen des Nervensystems	HR: 0,29 [0,09; 0,93], 0,027	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt in der Studie LIBRETTO-531	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Selpercatinib vs. Cabozantinib/Vandetanib	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	HR: 0,17 [0,06; 0,48], <0,001	
Hand-Fuß-Syndrom	HR: 0,00^d [0,00; NE], <0,001	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	HR: 0,17 [0,05; 0,60], 0,002	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	HR: 0,17 [0,04; 0,74], 0,008	
Erstmalige Verschlechterung für FACT-GP5 (≥1 Punkt)	HR: 0,66 [0,48; 0,92], 0,015	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
<p>Datenschnitt: 11. März 2024; ITT-Population.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; FACT GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy Item GP5; HR: Hazard Ratio; IL: Item-Liste; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NRS: Numerische Bewertungsskala; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: Versus</p> <p>a: Aufgrund der klinischen Relevanz wird das Tumoransprechen ergänzend dargestellt; die Ableitung eines Zusatznutzens wird für die ergänzend dargestellten Endpunkte nicht vorgenommen.</p> <p>b: Nur die statistisch signifikanten unerwünschten Ereignisse werden dargestellt.</p> <p>c: Der Effekt ist nicht quantifizierbar, da das Konfidenzintervall die 1 überdeckt.</p> <p>d: Nicht interpretierbar, da in mindestens einem der Behandlungsarme keine Ereignisse auftraten.</p>		

Mortalität**Gesamtüberleben**

Eine Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung einer lebensbedrohlichen Erkrankung wie dem fortgeschrittenen MTC.

Bis zum vorliegenden Datenschnitt verstarben 5,2% der Patienten unter der Behandlung mit Selpercatinib bzw. 16,3% der Patienten im Vergleichsarm.

Für das **Gesamtüberleben** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Selpercatinib gegenüber der Behandlung mit Cabozantinib bzw. Vandetanib (HR [95%-KI]: 0,275 [0,124; 0,608], p=0,0007). Damit war im Selpercatinib-Arm das Sterberisiko der Patienten statistisch signifikant um 72% verringert.

Morbidität**Progressionsfreies Überleben**

Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens besitzt im vorliegenden fortgeschrittenen Erkrankungsstadium eine hohe Relevanz für die Therapie und den Patienten selbst. In der Zeit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ohne Progress kann sich zudem der Zustand des Patienten stabilisieren und durch den verzögerten Progress der Beginn einer Folgetherapie herausgezögert werden.

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Selpercatinib im Vergleich zum Vergleichsarm (HR [95%-KI]: 0,202 [0,128; 0,320], $p < 0,0001$). Das Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod war somit unter Selpercatinib 79,8% geringer als im Vergleichsarm. Im Vergleichsarm lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 13,9 Monaten, im Selpercatinib-Arm wurde der Median nicht erreicht.

Tumoransprechen (ergänzend)

Die objektive Ansprechrates ermöglicht eine Bewertung der Anti-Tumoraktivität der Studienmedikation und damit eine Beurteilung des Therapieerfolgs. Die Dauer des Ansprechens spiegelt den Erhalt des Therapieeffekts wider. Auch im klinischen Alltag ist das Tumoransprechen ein wichtiger Indikator für den Therapieerfolg.

Die Analyse der objektiven Ansprechrates ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Selpercatinib gegenüber der Therapie mit Cabozantinib bzw. Vandetanib (RR [95%-KI]: 1,86 [1,48; 2,35], $p < 0,0001$). Auch für die Dauer des Ansprechens konnte ein statistisch signifikanter Vorteil gezeigt werden (HR [95%-KI]: 0,139 [0,075; 0,260], $p < 0,0001$).

Symptomatik

Symptome sind vom Patienten selbst erfahrbar und daher per Definition für den Patienten relevant. Die unbeeinflusste subjektive Patienteneinschätzung, z. B. anhand standardisierter Fragebögen, kann für eine valide Bewertung der Symptome herangezogen werden. Der Endpunkt Symptomatik wurde anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ)-Core 30 (C30) und der Worst Pain Numerischen Ratingskala (NRS) erhoben. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zu einer Veränderung basierend auf einer Minimally Important Difference (MID) von 10 (EORTC QLQ-C30) bzw. 2 Punkten (Worst Pain NRS) herangezogen.

Für die **Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung** des EORTC QLQ-C30 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Selpercatinib bei den Skalen **Appetitlosigkeit** (HR [95%-KI]: 0,28 [0,20; 0,39], $p < 0,001$), **Diarrhö** (HR [95%-KI]: 0,39 [0,28; 0,55], $p < 0,001$), **Fatigue** (HR [95%-KI]: 0,56 [0,41; 0,76], $p < 0,001$), **Schlaflosigkeit** (HR [95%-KI]: 0,55 [0,39; 0,79], $p < 0,001$), **Übelkeit und Erbrechen** (HR [95%-KI]: 0,44 [0,32; 0,62], $p < 0,001$) sowie **Schmerz** (HR [95%-KI]: 0,54 [0,39; 0,74], $p < 0,001$).

Darüber hinaus liegen bezüglich der **Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung** sowie der **Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung** der **Worst Pain NRS** statistisch signifikante Vorteile von Selpercatinib gegenüber der Vergleichstherapie vor (HR [95%-KI]: 0,42 [0,27; 0,65], $p < 0,001$) bzw. (HR [95%-KI]: 0,36 [0,22; 0,59], $p < 0,001$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für alle weiteren im Rahmen des Endpunkts Symptomatik ausgewerteten Skalen des EORTC QLQ-C30 und der Worst Pain NRS war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

Gesundheitszustand

Die EuroQol (EQ)-5D visuelle Analogskala (VAS) ist in der Onkologie ein weit verbreitetes sowie zuverlässiges und valides Erhebungsinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustands. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zu einer Veränderung basierend auf einer MID von 15 Punkten herangezogen.

Für die **Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Selpercatinib (HR [95%-KI]: 0,40 [0,28; 0,58], $p < 0,001$) gegenüber der ZVT. Für die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung zeigte sich ein numerischer Vorteil, der aber nicht statistisch signifikant war.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auch für die Auswertung der Funktionsskalen und der Skala des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC Item-Liste (IL)19 basierte die Ableitung des Zusatznutzens auf Ereigniszeitanalysen unter Verwendung einer MID von 10 Punkten.

Für die **Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung** (EORTC QLQ-C30) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Selpercatinib für die Skalen **Globaler Gesundheitsstatus** (HR [95%-KI]: 0,53 [0,39; 0,72], $p < 0,001$), **Kognitive Funktion** (HR [95%-KI]: 0,73 [0,53; 0,99], $p = 0,046$), **Emotionale Funktion** (HR [95%-KI]: 0,51 [0,35; 0,74], $p < 0,001$), **Körperliche Funktion** (HR [95%-KI]: 0,35 [0,25; 0,50], $p < 0,001$), **Rollenfunktion** (HR [95%-KI]: 0,49 [0,36; 0,66], $p < 0,001$) sowie **Soziale Funktion** (HR [95%-KI]: 0,53 [0,38; 0,72], $p < 0,001$). Auch für die **Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung** (EORTC-IL19) der Skala **Körperliche Funktion** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Selpercatinib im Vergleich zur ZVT (HR [95%-KI]: 0,41 [0,30; 0,56], $p < 0,001$).

Darüber hinaus liegen statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Selpercatinib für die **Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung** (EORTC QLQ-C30) der Skalen **Globaler Gesundheitsstatus** (HR [95%-KI]: 1,49 [1,01; 2,19], $p = 0,043$) sowie **Körperliche Funktion** (HR [95%-KI]: 1,72 [1,02; 2,90], $p = 0,040$) vor.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) kann weitreichende Folgen nach sich ziehen, darunter eine Beeinträchtigung der Lebensqualität bis hin zu einer Verkürzung der Lebenserwartung. Hieraus ergibt sich oft eine reduzierte Therapieadhärenz bis hin zum Behandlungsabbruch, was mit einem Wirksamkeitsverlust der Behandlung einhergeht. Die Häufigkeit und das Ausmaß unerwünschter Ereignisse sind daher für Patienten unmittelbar relevant.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Selpercatinib gegenüber der ZVT hinsichtlich unerwünschter Ereignisse jeglichen Schweregrads, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten:

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads traten bei 99,5% der Patienten im Selpercatinib-Arm und bei 99,0% der Patienten unter einer Therapie mit Cabozantinib bzw. Vandetanib auf. Die **mediane Zeit bis zum ersten Auftreten unerwünschter Ereignisse jeglichen Schweregrads** war mit 0,3 Monaten im Selpercatinib-Arm länger als im Vergleichsarm mit 0,2 Monaten. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,58 [0,44; 0,75], $p < 0,001$).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 30,6% der Patienten im Selpercatinib-Arm und bei 34,0% der Patienten unter einer Therapie mit Cabozantinib bzw. Vandetanib beobachtet. Die **mediane Zeit bis zum Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse** wurde im Selpercatinib-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht; im Vergleichsarm lag sie bei 30,3 Monaten. Im Vergleich zur Therapie mit der ZVT zeigte sich unter Selpercatinib ein signifikant verringertes Risiko für das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 0,59 [0,38; 0,92], $p = 0,017$).

Schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) wurden bei 61,7% der Patienten im Selpercatinib-Arm und bei 81,4% der Patienten unter einer Therapie mit Cabozantinib bzw. Vandetanib beobachtet. Die **mediane Zeit bis zum Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse** war mit 10,1 Monaten im Selpercatinib-Arm deutlich länger als im Vergleichsarm mit 1,9 Monaten. Im Vergleich zur Therapie mit der ZVT zeigte sich unter Selpercatinib ein signifikant verringertes Risiko für das Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (HR [95%-KI]: 0,54 [0,40; 0,73], $p < 0,001$).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, traten bei 5,7% der Patienten im Selpercatinib-Arm und bei 32,0% der Patienten unter der Therapie mit Cabozantinib bzw. Vandetanib auf. Die **mediane Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse** wurde in beiden Armen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Hieraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Selpercatinib (HR [95%-KI]: 0,11 [0,05; 0,23], $p < 0,001$).

Hinsichtlich **unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Selpercatinib für die **Zeit bis zum ersten Auftreten einer Schädigung der Leber (jeglicher Schweregrad)** (HR [95%-KI]: 0,66 [0,47; 0,92], $p = 0,016$).

Auch auf Ebene **unerwünschter Ereignisse nach Standardised MedDRA Queries (SMQ), Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT)** zeigte sich insgesamt ein deutlicher Vorteil für Selpercatinib gegenüber der ZVT. Während nur für wenige unerwünschte Ereignisse nach SMQ, SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Selpercatinib beobachtet wurden (jeweils jeglicher Schweregrad: PT Mundtrockenheit, PT Aszites,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PT Gewicht erhöht, PT Erhöhtes Kreatinin im Blut, PT Peripheres Ödem, SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, PT Erektile Dysfunktion; CTCAE-Grad ≥ 3 : PT erhöhte Alanin-Aminotransferase [ALT]), ergaben sich für eine Vielzahl der unerwünschter Ereignisse nach SMQ, SOC und PT, die als therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse für Selpercatinib und Cabozantinib sowie Vandetanib gemäß der jeweiligen Produktinformation klassifiziert werden, statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Selpercatinib, darunter:

- Proteinurie nach SMQ (jeglicher Schweregrad)
- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – PT Diarrhö, PT Übelkeit (jeweils jeglicher Schweregrad und CTCAE-Grad ≥ 3) sowie PT Erbrechen und PT Abdominalschmerz (jeweils jeglicher Schweregrad)
- SOC Erkrankungen des Nervensystems – PT Dysgeusie (jeglicher Schweregrad)
- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – PT Appetit vermindert (jeglicher Schweregrad und CTCAE-Grad ≥ 3)
- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – PT Hand-Fuß-Syndrom (jeglicher Schweregrad und CTCAE-Grad ≥ 3)
- SOC Untersuchungen – PT Erhöhte ALT (jeglicher Schweregrad und CTCAE-Grad ≥ 3) und PT Erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST) (jeglicher Schweregrad)

Die Zeit bis zur **erstmaligen Verschlechterung** des **Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-General Population (GP)5** (≥ 1 Punkt) war ebenfalls statistisch signifikant.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC; Erstlinientherapie	Ja
MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angabe „ja“ oder „nein“		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

In etwa 35-50% der Fälle hat das MTC zum Zeitpunkt der Diagnose ein fortgeschrittenes Stadium erreicht. Die Prognose für diese Patienten ist damit deutlich schlechter als bei einer Diagnose in einem früheren Stadium. RET-Mutationen sind bekannte onkogene Treiber des MTC. Nahezu alle Patienten mit einem hereditären MTC weisen Keimbahnmutationen im RET-Gen auf. Beim sporadischen MTC werden RET-Mutationsraten zwischen 41% und 67% berichtet. MTC-Patienten, die eine Mutation des RET-Rezeptors aufweisen, zeigen ein signifikant kürzeres Überleben, was sowohl für die hereditäre als auch die somatische Form gilt.

Für Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien beschränkten sich die Behandlungsoptionen vor Zulassung von Selpercatinib im Wesentlichen auf eine systemische Therapie mit den MKI Cabozantinib oder Vandetanib. Diese Substanzen binden jedoch sehr unspezifisch an die Tyrosinkinase-Rezeptoren der Zellen. Die Folge ist ein breites Spektrum an ausgeprägten Nebenwirkungen, die zu häufigen Dosisreduktionen und Therapieabbrüchen unter Therapie mit MKI führen.

Selpercatinib ist ein Präzisionsonkologikum und die einzige zugelassene zielgerichtete Therapie in der Europäischen Union, die hochselektiv gegenüber einer veränderten RET-Kinase aufgrund von RET-Fusionen bzw. RET-Mutationen wirkt. Laut Konsultationsfassung der deutschen S3-Leitlinie für das Schilddrüsenkarzinom ist Selpercatinib die Therapie der Wahl für fortgeschrittene RET-mutierte MTC. Auch internationale Leitlinien haben Selpercatinib als zielgerichtete Therapie für Patienten mit Veränderungen im RET-Gen bereits aufgenommen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der direkt vergleichenden Studie LIBRETTO-531 zeigten sich durchweg in allen Nutzendimensionen statistisch signifikante Vorteile der Therapie mit Selpercatinib gegenüber der Vergleichstherapie mit Cabozantinib bzw. Vandetanib.

Fazit für die Nutzendimension Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** vor. Der gezeigte statistisch signifikante Vorteil beim Gesamtüberleben stellt eine nachhaltige, bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Selpercatinib gegenüber der ZVT dar.

Fazit für die Nutzendimension Morbidität

Für die Nutzendimension **Morbidität** liegt ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** vor. Die beobachtete Verzögerung des Fortschreitens von MTC-typischen, stark belastenden Symptomen wie Diarrhö, für die schon zu Behandlungsbeginn eine klinisch relevante Ausprägung vorlag, als auch von anderen belastenden Symptomen wie Schmerzen, Fatigue, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen oder Appetitlosigkeit bedeutet eine unmittelbare Verbesserung der Lebensqualität der Patienten unter Therapie mit Selpercatinib und ist ein wesentlicher Therapieerfolg. Das signifikant reduzierte Risiko für die erstmalige als auch bestätigte Verschlechterung von Schmerzen der Worst Pain NRS weist auf die potenzielle Langzeitwirksamkeit der Behandlung mit Selpercatinib hin. Der länger stabil bleibende Gesundheitszustand der Patienten steht im Einklang mit der nachgewiesenen signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter Therapie mit Selpercatinib. Zusammenfassend zeigen die signifikanten Vorteile in allen betrachteten Endpunkten (progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen, Symptomatik und Gesundheitszustand) eine nachhaltige, bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von Selpercatinib gegenüber der Therapie mit Cabozantinib bzw. Vandetanib.

Fazit für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität

Basierend auf den Daten der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC-IL19 ergibt sich für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Selpercatinib gegenüber der ZVT. Die Verzögerung des Fortschreitens belastender Symptome und die signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens spiegeln sich auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. So konnte unter der Therapie mit Selpercatinib eine Verschlechterung der Lebensqualität in allen erhobenen Skalen im Vergleich zur Therapie mit Cabozantinib bzw. Vandetanib signifikant verzögert werden. In den Skalen globaler Gesundheitsstatus und körperliche Funktion berichteten Patienten darüber hinaus eine statistisch signifikant schneller eintretende Verbesserung. Für die Patienten bedeutet die Therapie mit Selpercatinib somit insgesamt eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zur Therapie mit Cabozantinib bzw. Vandetanib. Diese Vorteile begründen eine nachhaltige, bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

Fazit für die Nutzendimension Sicherheit

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse liegt ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** von Selpercatinib gegenüber der ZVT vor. Selpercatinib als Präzisionsonkologikum hat ein günstiges Sicherheitsprofil, das einer Therapie mit Cabozantinib bzw. Vandetanib hinsichtlich des Risikos für das Auftreten unerwünschter Ereignisse jeglichen Schweregrads, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, sowie schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) signifikant überlegen war. Die Daten der Studie LIBRETTO-531 zeigten eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Insbesondere waren Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Vergleichsarm mehr als fünfmal so häufig wie unter Therapie mit Selpercatinib – trotz deutlich häufigeren Dosisanpassungen im Vergleichsarm. Die gute Verträglichkeit der zielgerichteten Therapie bestätigt sich bei der Betrachtung von unerwünschten Ereignissen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nach SOC und PT. Die statistisch signifikanten Vorteile von Selpercatinib auch für besonders belastende unerwünschte Ereignisse wie beispielsweise Diarrhö und Übelkeit oder das Hand-Fuß-Syndrom, die unter der Therapie mit Cabozantinib bzw. Vandetanib häufig bis sehr häufig auftreten, spiegeln die patientenerhobenen Ergebnisse zur Symptomatik und Lebensqualität wider. Selpercatinib ist generell durch leicht zu identifizierende unerwünschte Ereignisse gekennzeichnet, die in der Regel niedrig gradig sowie gut monitorierbar sind und mit Medikamentenpausen, Dosismodifikationen oder Begleitmedikationen beherrscht werden können. Insgesamt wurde Selpercatinib von den Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC in der Studie LIBRETTO-531 gut vertragen.

Gesamtfazit zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

Die direkt vergleichende Studie LIBRETTO-531 zeigte eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Selpercatinib im Vergleich zur Therapie mit Cabozantinib bzw. Vandetanib. Es liegen durchweg signifikante Vorteile in patientenrelevanten Endpunkten in allen Nutzendimensionen vor. Das Sterberisiko ist unter Selpercatinib um über 70% verringert, was besonders in dem hier vorliegenden fortgeschrittenen Krankheitsstadium von entscheidender Bedeutung ist. Einhergehend mit den vorteilhaften Raten des Gesamt- und des progressionsfreien Überlebens wie auch dem hohen Tumoransprechen zeigte ein signifikanter Anteil der Patienten eine klinisch relevante Verzögerung der Verschlechterung belastender Symptome, insbesondere der häufig durch die Erkrankung bedingten Diarrhö. Die verringerte Symptomlast unter Selpercatinib geht mit einer Stabilisierung bzw. Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für einen hohen Anteil der Patienten einher, wie anhand des EORTC QLQ-C30 nachgewiesen. Selpercatinib weist durch den hochselektiven Wirkmechanismus generell ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Im Vergleich zu den MKI Cabozantinib und Vandetanib zeigte Selpercatinib in allen Gesamtraten unerwünschter Ereignisse deutliche Vorteile. Insgesamt traten bei der Therapie mit Selpercatinib im Gegensatz zur ZVT nur wenige Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf. Dies ist auch darin begründet, dass die beobachteten unerwünschten Ereignisse unter Selpercatinib gut handhabbar sind, sodass eine Therapie mit Selpercatinib mit wenigen Ausnahmen fortgeführt werden kann.

Insgesamt zeigt sich somit gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung für Selpercatinib zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in **allen Nutzendimensionen**. Aufgrund der Aussagesicherheit einer hochwertigen randomisierten kontrollierten Studie (RCT) liegt in der Gesamtschau ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** vor.

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

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

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

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

Als Schilddrüsenkarzinome werden bösartige Neubildungen der Schilddrüse bezeichnet. Es ist der häufigste maligne Tumor des endokrinen Systems. Im Vergleich zu anderen soliden Tumoren handelt es sich jedoch um eine seltene Tumorerkrankung. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist innerhalb der Gruppe der Schilddrüsenkarzinome eine eher seltene Entität und entsteht nicht aus dem hormonaktiven Schilddrüsenepithelgewebe, sondern aus den parafollikulären, Calcitonin-produzierenden C-Zellen. Durch seinen Ursprung unterscheidet es sich wesentlich von anderen Subtypen des Schilddrüsenkarzinoms. Innerhalb der Entität MTC wird zwischen der spontanen („sporadischen“) und der hereditären Form unterschieden. Frauen sind häufiger von Schilddrüsenkrebs betroffen als Männer, allerdings sind die Gründe dafür unklar. Hereditäre Karzinome treten in deutlich jüngerem Alter auf als sporadische, schon Kinder können betroffen sein.

RET-Mutationen spielen bei der Entstehung der medullären Schilddrüsenkarzinome eine zentrale Rolle. Nahezu alle Patienten mit einem hereditären MTC weisen Keimbahnmutationen im RET-Gen auf. Beim sporadischen MTC werden RET-Mutationsraten zwischen 41% und 67% berichtet. Besonders häufig ist die Mutation M918T, die mit einem aggressiven Erkrankungsverlauf verbunden ist.

MTC-Patienten, die eine Mutation des RET-Rezeptors aufweisen, zeigen ein signifikant kürzeres Überleben, was sowohl für die hereditäre als auch die sporadische Form gilt. Aufgrund der Bedeutung von Treibermutationen wie RET im Zusammenhang mit dem Auftreten von MTC ist eine molekularpathologische Untersuchung des Tumors, insbesondere der Nachweis einer RET-Mutation, von zentraler Bedeutung.

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

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

Die primäre therapeutische Möglichkeit für einen Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom ist die operative Entfernung der gesamten Schilddrüse. Bei der Hälfte der Patienten, die in kurativer Intention operiert wurden, treten Rezidive oder Fernmetastasen auf, dann ist eine Heilung nicht mehr möglich.

Für Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien des RET-mutierten MTC beschränkten sich die Behandlungsoptionen vor Zulassung von Selpercatinib im Wesentlichen auf eine systemische Therapie mit den MKI Cabozantinib oder Vandetanib, und im weiteren Behandlungsverlauf auch auf „Best Supportive Care“. MKI binden sehr unspezifisch an die Rezeptoren der Tumorzelle, sodass sowohl defekte, den Krebs auslösende Zellrezeptoren als auch zahlreiche intakte verwandte Rezeptoren erfasst werden. Die Folge ist ein breites Spektrum an ausgeprägten Nebenwirkungen, die zu häufigen Dosisreduktionen und Therapieabbrüchen unter Therapie mit MKI führen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Selpercatinib

Selpercatinib ist ein Präzisionsonkologikum und wirkt hochselektiv gegenüber einer veränderten RET-Kinase aufgrund von RET-Fusionen bzw. RET-Mutationen. Bereits in den ersten Nutzenbewertungen von Selpercatinib zeigten die Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 für Patienten mit RET-Fusions-/Mutations-positiven Tumoren eine hohe Wirksamkeit bei günstigem Nutzen/Risiko-Profil, das Selpercatinib deutlich von den damals und noch heute vorhandenen systemischen Therapien abhebt. Dies zeigte sich u. a. in den sehr geringen therapiebedingten Abbruchraten (8%) der insgesamt knapp 800 Patienten. Die Monotherapie mit Selpercatinib ermöglicht so, bei schnellem und anhaltendem Ansprechen gleichzeitig die hohen Belastungen der Patienten durch die bekannten Toxizitäten der oben genannten Therapieoptionen zu vermeiden. Dies bestätigen auch die neuesten Daten der randomisierten kontrollierten Phase 3 Studie LIBRETTO-531 zu Selpercatinib als Erstlinientherapie für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC.

Laut Konsultationsfassung der deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ist der Einsatz von Selpercatinib bei Vorliegen einer RET-Mutation beim fortgeschrittenen MTC der Therapie mit MKI vorzuziehen. Internationale Leitlinien, wie z. B. die aktualisierte Fassung der European Society for Medical Oncology (ESMO)-Leitlinie „ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer“ sowie die Therapieleitlinie des National Comprehensive Cancer Network[®], haben Selpercatinib als zielgerichtete Therapie für Patienten mit Veränderungen im RET-Gen ebenfalls bereits aufgenommen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt bietet der hochspezifische RET-Kinase-Inhibitor Selpercatinib

- mit klinisch bedeutsamen hohen Ansprechraten in allen Therapielinien,
- mit konsistenten Ergebnissen zur klinischen Wirksamkeit über eine Vielzahl patientenrelevanter Endpunkte hinweg und
- mit einem günstigen Sicherheitsprofil und folglich geringen Abbruchraten, was sich konsistent über alle Indikationen hinweg zeigt,

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

Mit Selpercatinib steht seit 2022 für alle Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC – unabhängig von einer möglichen Vortherapie mit MKI – eine wirksame und verträgliche Therapieoption aus der Präzisionsonkologie zur Verfügung, die hochselektiv die konstitutiv aktivierte RET-Rezeptor-Tyrosinkinase inhibiert und einen signifikanten Beitrag zum Gesamtüberleben der Patienten liefert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC; Erstlinientherapie	102-536
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC; Erstlinientherapie	Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC; Erstlinientherapie	Erheblicher Zusatznutzen	102-536
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC; Erstlinientherapie	Unter 50 kg: 35.099,70 € Ab 50 kg: 46.718,70 €
kg: Kilogramm; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC; Erstlinientherapie	Cabozantinib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC; Erstlinientherapie	67.650,66 €
		Vandetanib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC; Erstlinientherapie	<u>Erwachsene:</u> 54.612,52 € <u>Jugendliche (KOF 1,2 m² bis < 1,6 m²):</u> 55.292,39 € <u>Jugendliche (KOF ab 1,6 m²):</u> 54.612,52 €
KOF: Körperoberfläche; m ² : Quadratmeter; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung Stand der Lauer Taxe: 01. April 2025				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Selpercatinib beziehen sich auf das vorliegende Anwendungsgebiet.

Das Vorhandensein einer RET-Genmutation sollte vor Beginn der Behandlung mit Selpercatinib 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 kg: 120 mg zweimal täglich
- 50 kg oder mehr: 160 mg zweimal täglich

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

Die Patienten sollten auf pulmonale Symptome überwacht werden, die auf eine ILD/Pneumonitis hindeuten.

ALT und AST sollten vor Beginn der Selpercatinib-Therapie überprüft werden, alle 2 Wochen während der ersten 3 Monate der Behandlung, monatlich für die nächsten 3 Monate der Behandlung und ansonsten wenn klinisch indiziert.

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

Bevor eine Therapie mit Selpercatinib begonnen wird, sollten Patienten ein QTcF-Intervall von ≤ 470 ms und Serum-Elektrolyte im Normbereich aufweisen. Elektrokardiogramme und Serum-Elektrolyte sollten bei allen Patienten überwacht werden. Das QT-Intervall sollte mit Hilfe von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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. Wenn starke CYP3A- und/oder P-gp-Inhibitoren parallel verabreicht werden müssen, sollte die Selpercatinib-Dosis reduziert werden.

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.

Selpercatinib sollte bei Kindern unter 12 Jahren nicht verwendet werden. Zu RET-mutiertem MTC und RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom sind bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nur sehr begrenzt Daten verfügbar.

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Selpercatinib bei Schwangeren vor. Der Einsatz von Selpercatinib in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne Anwendung eines Verhütungsmittels wird nicht empfohlen. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Selpercatinib und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis eingestellt werden.