



IQWiG-Berichte – Nr. 1133

**Selpercatinib
(RET-Fusions-positives
Schilddrüsenkarzinom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A21-29
Version: 1.0
Stand: 11.06.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Selpercatinib (RET-Fusions-positives Schilddrüsenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.03.2021

Interne Auftragsnummer

A21-29

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

- Jörg Trojan, Universitätsklinik Frankfurt, Frankfurt am Main

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.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Helmut Hörn
- Nadia Abu Rajab
- Reza Fathollah-Nejad
- Ulrich Grouven
- Michaela Florina Kerekes
- Marco Knelangen
- Katrin Nink
- Daniela Preukschat

Schlagwörter

Selpercatinib, Schilddrüsentumoren, Nutzenbewertung, NCT03157128

Keywords

Selpercatinib, Thyroid Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03157128

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Informationsbeschaffung.....	8
2.3.2 Vom pU vorgelegte Evidenz	9
2.3.3 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz	12
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	13
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	14
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)	14
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	14
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	15
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	24
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)	24
3.2.1 Behandlungsdauer	24
3.2.2 Verbrauch	25
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	25
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	25
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	25
3.2.6 Versorgungsanteile	25

4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	26
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	26
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	27
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29
5	Literatur	31
Anhang A Studien- und Interventionscharakteristika der Studie LIBRETTO-001		34
Anhang B Suchstrategien		38
Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		39

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Selpercatinib.....	3
Tabelle 3: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Selpercatinib.....	7
Tabelle 5: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
Tabelle 6: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	26
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	27
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr	28
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie mit Selpercatinib.....	35
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention in der vom pU eingeschlossene Studie mit Selpercatinib	37

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)..... 16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinoms
DLT	Dose Limiting Toxicity
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom
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)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MTD	maximal tolerierbare Dosis
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RET	Rearranged During Transfection
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 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 15.03.2021 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.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

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

1.2 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).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare 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.

2 Nutzenbewertung

2.1 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 SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.03.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich zu Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Rearranged During Transfection (RET)-fusionspositivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und der Unterteilung der Patientenpopulation gemäß Differenzierungsgrad ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Selpercatinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem differenziertem (papillärem oder follikulärem) Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen	BSC ^b
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem anaplastischem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen	BSC ^b
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen nicht mehr angezeigt sind. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection</p>		

Der G-BA unterscheidet zwischen differenziertem (papillärem oder follikulärem) Schilddrüsenkarzinom und anaplastischem Schilddrüsenkarzinom und legt für beide Teilpopulationen die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Der pU folgt zwar der Festlegung des G-BA bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Er nimmt aber keine Unterscheidung zwischen den beiden Fragestellungen vor, sondern betrachtet diese gemeinsam. Da für keine der beiden vom G-BA benannten Teilpopulationen verwertbare

Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung beider Fragestellungen nachfolgend in gemeinsamen Berichtsteilen.

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

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab in Übereinstimmung mit dem pU für beide Fragestellungen keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zum direkten Vergleich oder zum adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Selpercatinib gegenüber BSC.

Da der pU keine RCTs für direkte Vergleiche oder adjustierte indirekte Vergleiche identifiziert, führt er zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch. Da der pU keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie findet, legt er ausschließlich die nicht kontrollierte Zulassungsstudie LIBRETTO-001 vor.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Die Basket-Studie LIBRETTO-001 zu Selpercatinib ist eine noch laufende, nicht kontrollierte, prospektive 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 angewendet.

Phase 1 der Studie LIBRETTO-001

In Phase 1 der Studie LIBRETTO-001 wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren unabhängig vom RET-Status und der Vorbehandlung eingeschlossen, die einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorhergehenden Standardtherapien hatten, für die es keine Standardtherapie gab, für die die Standardtherapie aus Sicht des Prüfarztes nicht angezeigt war, oder die die Standardtherapie ablehnten. Das Vorliegen einer Alteration des RET-Gens war erst Einschlusskriterium, nachdem die laut Studienprotokoll vorgegebene minimale Plasmakonzentration von Selpercatinib erreicht worden war. Eine Vorbehandlung mit bestimmten Wirkstoffen, z. B. Sorafenib und / oder Lenvatinib, war zwar erlaubt aber kein Einschlusskriterium.

Ziel der Phase 1 war die Bestimmung der MTD.

Phase 2 der Studie LIBRETTO-001

In Phase 2 der Studie LIBRETTO-001 wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit einer RET-Alteration eingeschlossen in 6 verschiedene Kohorten mit den im Basket enthaltenen Tumorentitäten eingeschlossen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine Teilpopulation der Kohorte mit

fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit RET-Fusion und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber der Standardtherapie maßgeblich relevant.

Die Behandlung wurde für alle Patientinnen und Patienten der Phase 2 unabhängig vom Körpergewicht mit 160 mg 2-mal am Tag in Zyklen zu 28 Tagen begonnen; dies entspricht für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg nicht den Vorgaben der Fachinformation. Die Behandlung wurde zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Ereignisses, das zum Behandlungsabbruch führte (z. B. Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung) fortgeführt. Beim Auftreten einer Progression konnte die Behandlung bei gegebener Verträglichkeit und unterstelltem klinischen Nutzen in Abstimmung mit dem pU fortgeführt werden.

Der primäre Endpunkt in der Phase 2 war die objektive Ansprechrate. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Vorgelege Ergebnisse auf Endpunktebene

Für beide Fragestellungen des vorliegenden Anwendungsgebiets sind die Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen, relevant. Der pU stellt die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie LIBRETTO-001 dar. Diese Teilpopulation besteht aus 21 Patientinnen und Patienten, davon erfüllen 19 Patientinnen und Patienten alle diese Kriterien, bei 2 Patientinnen und Patienten lag allerdings keine Vorbehandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib vor.

Von den 21 Patientinnen und Patienten des Datenschnitts 3 hatten 18 (86 %) ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom (17 mit papillärem Karzinom und 1 mit Hürthle-Zell-Karzinom), weitere 2 (10 %) Patientinnen und Patienten hatten ein gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom, und 1 Patientin oder 1 (5 %) Patient hatte ein anaplastisches Schilddrüsenkarzinom.

Aus Sicht des pU zeigen die intraindividuellen Veränderungen im Verlauf der Studie LIBRETTO-001 eine Verringerung der Symptomlast und eine Verbesserung der Lebensqualität. Zum anderen verweist der pU darauf, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten unter einer Therapie mit Selpercatinib ein besseres Gesamtansprechen erreicht habe als unter der Therapie unmittelbar vor Studieneinschluss.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

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

Die Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 allein sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Der pU legt im Dossier auch keine sonstigen unterstützenden Daten vor, die eine Einordnung der Ergebnisse aus der nicht kontrollierten Studie ermöglichen.

Abweichungen von den Vorgaben der Fachinformation

Die Interpretierbarkeit der vom pU vorgelegten Ergebnisse ist eingeschränkt, da die Vorgaben der Fachinformation in der vom pU operationalisierten Teilpopulation für mindestens 7 (33 %) der 21 Patientinnen und Patienten nicht erfüllt sind. Dies betrifft Abweichungen von der Dosierung, Behandlung über die Progression hinaus und die Vorbehandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib. Diese Abweichungen bleiben ohne Konsequenz, da keine Daten vorliegen, die einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven differenziertem (papillärem oder follikulärem) Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven anaplastischem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen nicht mehr angezeigt sind. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich zu Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem Rearranged During Transfection (RET)-fusionspositivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und der Unterteilung der Patientenpopulation gemäß Differenzierungsgrad ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Selpercatinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven differenziertem (papillärem oder follikulärem) Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen	BSC ^b
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven anaplastischem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen	BSC ^b

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen nicht mehr angezeigt sind. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection

Der G-BA unterscheidet zwischen differenziertem (papillärem oder follikulärem) Schilddrüsenkarzinom und anaplastischem Schilddrüsenkarzinom und legt für beide Teilpopulationen die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Der pU folgt zwar der Festlegung des G-BA bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Er nimmt aber keine Unterscheidung zwischen den beiden Fragestellungen vor, sondern betrachtet diese gemeinsam. Da für keine der beiden vom G-BA benannten Teilpopulationen verwertbare Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung beider Fragestellungen nachfolgend in gemeinsamen Berichtsteilen (siehe Abschnitte 2.3, 2.4 und 2.5).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

2.3.1 Informationsbeschaffung

Der Studienpool der Bewertung wurde für beide Fragestellungen anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Selpercatinib (Stand zum 23.02.2021)
- bibliografische Recherche zu Selpercatinib (letzte Suche am 23.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Selpercatinib (letzte Suche am 23.02.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Selpercatinib (letzte Suche am 23.02.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 23.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 23.02.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 23.02.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Selpercatinib (letzte Suche am 23.03.2021), Suchstrategien siehe Anhang B.

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zum direkten Vergleich oder zum adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC).

Da der pU keine RCTs für direkte Vergleiche oder adjustierte indirekte Vergleiche identifiziert, führt er zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien durch. Da der pU keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie findet, legt er ausschließlich die nicht kontrollierte Zulassungsstudie LIBRETTO-001 vor.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU wurden keine zusätzlichen, potenziell relevanten weiteren Untersuchungen zu Selpercatinib identifiziert. Die Vollständigkeit des Studienpools zu BSC wurde nicht überprüft.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu BSC abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

2.3.2 Vom pU vorgelegte Evidenz

Zu Selpercatinib legt der pU die Basket-Studie LIBRETTO-001 [3-7] vor. Hierbei handelt es sich um eine noch laufende, nicht-kontrollierte, prospektive 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 werden im Folgenden beschrieben. Tabelle 9 und Tabelle 10 in Anhang A beschreiben die Studie LIBRETTO-001.

Phase 1 der Studie LIBRETTO-001

In Phase 1 der Studie LIBRETTO-001 wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren unabhängig vom RET-Status und der Vorbehandlung eingeschlossen, die einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorhergehenden Standardtherapien hatten, für die es keine Standardtherapie gab, für die die Standardtherapie aus Sicht des Prüfarztes nicht angezeigt war, oder die die Standardtherapie ablehnten. Das Vorliegen einer Alteration des RET-Gens war erst Einschlusskriterium, nachdem die laut Studienprotokoll vorgegebene minimale Plasmakonzentration von Selpercatinib erreicht worden war. Eine Vorbehandlung mit bestimmten Wirkstoffen, z. B. Sorafenib und / oder Lenvatinib, war zwar erlaubt aber kein Einschlusskriterium.

Die Bestimmung der MTD erfolgte gemäß einem 3 + 3 Algorithmus auf Basis des Auftretens von dosislimitierenden Toxizitäten (DLTs), wobei die Behandlung beim Auftreten einer DLT abzubrechen war. DLTs waren vorab im Studienprotokoll definiert und umfassten bestimmte unerwünschte Ereignisse (UEs), z. B. febrile Neutropenie des Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Grads ≥ 3 , die im Zyklus 1, also innerhalb von 28 Tagen nach Gabe der 1. Dosis, auftraten. Die zu verabreichenden Dosisstufen (siehe Tabelle 10) und die Länge der Zyklen pro Dosisstufe (28 Tage) waren ebenfalls im Studienprotokoll definiert.

Zur Bestimmung der MTD wurden pro Dosisstufe 3 bis 6 Patientinnen und Patienten behandelt. Die MTD war erreicht, wenn mindestens 2 der 3 bis 6 Patientinnen und Patienten jeweils mindestens 1 DLT hatten. Pro Dosisstufe konnten zur weiteren Untersuchung der Sicherheit, der Pharmakokinetik und der biologischen Aktivität zusätzlich bis zu 15 weitere Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden.

Nach Zyklus 1 wurde die Behandlung bis zum Eintreten eines Abbruchkriteriums (z. B. Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung) fortgeführt. Dabei konnte die Dosis im Rahmen der als sicher erachteten Dosisstufen erhöht werden, bis die MTD erreicht war. Beim Auftreten einer Progression sollte die Behandlung zwar abgebrochen werden; sie konnte jedoch bei gegebener Verträglichkeit und unterstelltem klinischen Nutzen in Abstimmung mit dem pU fortgeführt werden.

Die in Phase 1 identifizierte MTD beträgt 160 mg Selpercatinib, oral 2-mal am Tag, in Zyklen zu 28 Tagen. Diese Dosis entspricht der in der Fachinformation empfohlenen Dosis für

Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg. Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg hingegen sollten laut Fachinformation 120 mg Selpercatinib, oral 2-mal am Tag, in Zyklen zu 28 Tagen gegeben werden [8].

In Phase 1 wurden tumorübergreifend 92 Patientinnen und Patienten mit einer Startdosis behandelt, die nicht der MTD entspricht. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die in der Phase 1 eine Startdosis von 160 mg 2-mal am Tag erhielten, lässt sich den Angaben in Modul 4 C nicht entnehmen. Gemäß Angaben im Studienprotokoll konnten die Patientinnen und Patienten, die eine Startdosis von 160 mg 2-mal am Tag erhielten und die Einschlusskriterien zu Phase 2 erfüllten, für die Auswertungen der jeweiligen Kohorte der Phase 2 berücksichtigt werden. Es ist ebenfalls unklar, wie viele Patientinnen und Patienten dies betrifft.

Phase 2 der Studie LIBRETTO-001

In Phase 2 der Studie LIBRETTO-001 wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit einer RET-Alteration in die in Tabelle 9 dargestellten Kohorten eingeschlossen. In die für das vorliegende Anwendungsgebiet maßgeblich relevante Kohorte 1 wurden Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit RET-Fusion und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber der Standardtherapie aufgenommen.

Die Behandlung wurde für alle Patientinnen und Patienten der Phase 2 unabhängig vom Körpergewicht mit 160 mg 2-mal am Tag in Zyklen zu 28 Tagen begonnen, was für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg nicht den Vorgaben der Fachinformation entspricht. Die Behandlung wurde bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Ereignisses, das zum Behandlungsabbruch führte (z. B. Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung) fortgeführt. Beim Auftreten von UEs konnte die Dosis 2 Mal in Schritten von 80 mg am Tag reduziert werden. Beim Auftreten einer Progression sollte die Behandlung zwar abgebrochen werden; sie konnte jedoch bei gegebener Verträglichkeit und unterstelltem klinischen Nutzen in Abstimmung mit dem pU fortgeführt werden.

Der primäre Endpunkt in der Phase 2 war die objektive Ansprechrates. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Die Rekrutierung für die Studie LIBRETTO-001 läuft noch; laut dem Registereintrag mit Stand vom 20.04.2021 [5] sollen 989 Patientinnen und Patienten rekrutiert werden.

Datenschnitte und Auswertungspopulationen und vorgelegte Ergebnisse

Für die Studie LIBRETTO-001 liegen laut pU 3 Datenschnitte vor:

- Datenschnitt 1: 17.06.2019 mit 531 Patientinnen und Patienten (Interimsanalyse, auf die gemäß Angaben des pU der Studienbericht basiert)

- Datenschnitt 2: 16.12.2019 mit 702 Patientinnen und Patienten (Interimsanalyse, die die Grundlage für die europäische Zulassung ist [9])
- Datenschnitt 3: 30.03.2020 mit 746 Patientinnen und Patienten (angeforderter Datenschnitt der japanischen Zulassungsbehörde; confirmatorischer Datenschnitt bei der europäischen Zulassung [9])

Für die beiden Fragestellungen des vorliegenden Anwendungsgebiets sind die Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen, relevant. Der pU stellt in Modul 4 C die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie LIBRETTO-001 dar. Die vom pU vorgelegten Daten umfassen Patientinnen und Patienten sowohl aus Phase 1 als auch aus Phase 2, der pU gibt jedoch nicht an, wie viele Patientinnen und Patienten aus Phase 1 berücksichtigt wurden. Aus den Angaben zur Behandlung und Studiendisposition ergibt sich, dass es sich hierbei um mindestens 7 (33 %) Patientinnen und Patienten handelt.

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet stellt der pU in Modul 4 C die Ergebnisse des Datenschnitts 2 (19 Patientinnen und Patienten) und im Anhang zu Modul 4 C die Ergebnisse des Datenschnitts 3 (21 Patientinnen und Patienten) dar. Die folgenden Betrachtungen gelten für den Datenschnitt 3, da dieser mehr Informationen enthält als der Datenschnitt 2.

Von den 21 Patientinnen und Patienten des Datenschnitts 3 hatten 18 (86 %) ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom (17 mit papillärem Karzinom und 1 mit Hürthle-Zell-Karzinom), weitere 2 (10 %) Patientinnen und Patienten hatten ein gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom, und 1 Patientin oder 1 (5 %) Patient hatte ein anaplastisches Schilddrüsenkarzinom.

Der pU unterscheidet im Dossier 2 Analysepopulationen, das Safety Analysis Set (21 Patientinnen und Patienten) und das Efficacy Analysis Set (18 Patientinnen und Patienten). Während im Safety Analysis Set alle Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden, die mindestens 1 Dosis Selpercatinib erhalten hatten, enthält das Efficacy Analysis Set nur Patientinnen und Patienten, die entweder ≥ 6 Monate behandelt worden waren oder deren Behandlung innerhalb von 6 Monaten nach Beginn abgebrochen wurde. Diese Definition findet sich nicht im Studienprotokoll oder im statistischen Analyseplan; dort gibt es zwar eine ähnliche Analysepopulation; diese wird aber einzig den zusätzlichen Analysen zum Tumoransprechen zugrunde gelegt. Der pU berücksichtigt für die Analysen der Nutzenendpunkte die Patientinnen und Patienten des Efficacy Analysis Sets; dieses Vorgehen hat in der vorliegenden Datensituation keine Konsequenz, da keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vorliegen.

Der pU stellt in Modul 4 C 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 und eine Verbesserung der Lebensqualität, auch wenn aufgrund der geringen Rücklaufquote der Fragebogen keine

verlässliche Aussage gemacht werden könne. Zum anderen verweist der pU darauf, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten unter einer Therapie mit Selpercatinib ein besseres Gesamtansprechen erreicht habe als unter der Therapie unmittelbar vor Studieneinschluss. Aus den vorgelegten Ergebnissen leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Selpercatinib ab.

2.3.3 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

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

Der pU legt lediglich die Ergebnisse der nicht kontrollierten Studie LIBRETTO-001 vor und führt deskriptive Betrachtungen der Ergebnisse durch. Bei der Beschreibung des Zusatznutzens verweist der pU zusätzlich auf intraindividuelle Vergleiche zum besten Ansprechen gemäß bildgebenden Verfahren unter der letzten Therapie vor Studieneinschluss und unter der Therapie mit Selpercatinib.

Die Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Der pU legt im Dossier auch keine sonstigen unterstützenden Daten vor, die eine Einordnung der Ergebnisse aus der nicht kontrollierten Studie ermöglicht.

Abweichungen von den Vorgaben der Fachinformation

Unabhängig davon, dass keine vergleichenden Daten vorliegen, ist die Interpretierbarkeit der vorgelegten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 eingeschränkt, da die Vorgaben der Fachinformation in der vom pU operationalisierten Teilpopulation nicht für alle 21 Patientinnen und Patienten des Datenschnitts 3 erfüllt sind:

- Die Startdosis wich bei 7 (33,3 %) der Patientinnen und Patienten von der in der Fachinformation empfohlenen Startdosis ab; davon wurden vermutlich alle 7 Patientinnen und Patienten während Phase 1 eingeschlossen.
- Die Erhaltungsdosis betrug 160 mg 2-mal am Tag statt 120 mg 2-mal am Tag bei den 2 (9,5 %) Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg.
- 6 (28,6 %) Patientinnen und Patienten wurden entgegen den Vorgaben in der Fachinformation über die Progression hinaus behandelt.
- 2 (9,5 %) Patientinnen und Patienten waren nicht mit Sorafenib und / oder Lenvatinib vorbehandelt.

Daraus ergibt sich, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Abweichungen von den Vorgaben der Fachinformation selbst unter der Annahme der größtmöglichen Überlappung mindestens 33 % beträgt. Diese Abweichungen bleiben in der vorliegenden Situation ohne Konsequenz, da keine Daten vorliegen, die einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem differenziertem (papillärem oder follikulärem) Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem anaplastischem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen nicht mehr angezeigt sind. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis des Datenschnitts 2 der nicht kontrollierten Studie LIBRETTO-001 für beide Teilpopulationen gemeinsam einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung des Schilddrüsenkarzinoms stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht laut Fachinformation aus erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen [8]. Darüber hinaus wird für die vorliegende Bewertung auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass im Anwendungsgebiet kurative Behandlungsmaßnahmen und lokale Behandlungsoptionen nicht mehr in Betracht kommen und eine systemische Therapie angezeigt ist.

Nach den Vorgaben des G-BA unterteilt sich die Zielpopulation in 2 Fragestellungen.

- Erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem differenziertem (papillärem oder follikulärem) Schilddrüsenkarzinom (DTC), für die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigt wird (Fragestellung 1)
- Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positivem anaplastischem Schilddrüsenkarzinom, für die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigt wird (Fragestellung 2)

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit fortgeschrittenem DTC (Fragestellung 1) als Patientinnen und Patienten im Stadium III oder IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [10].

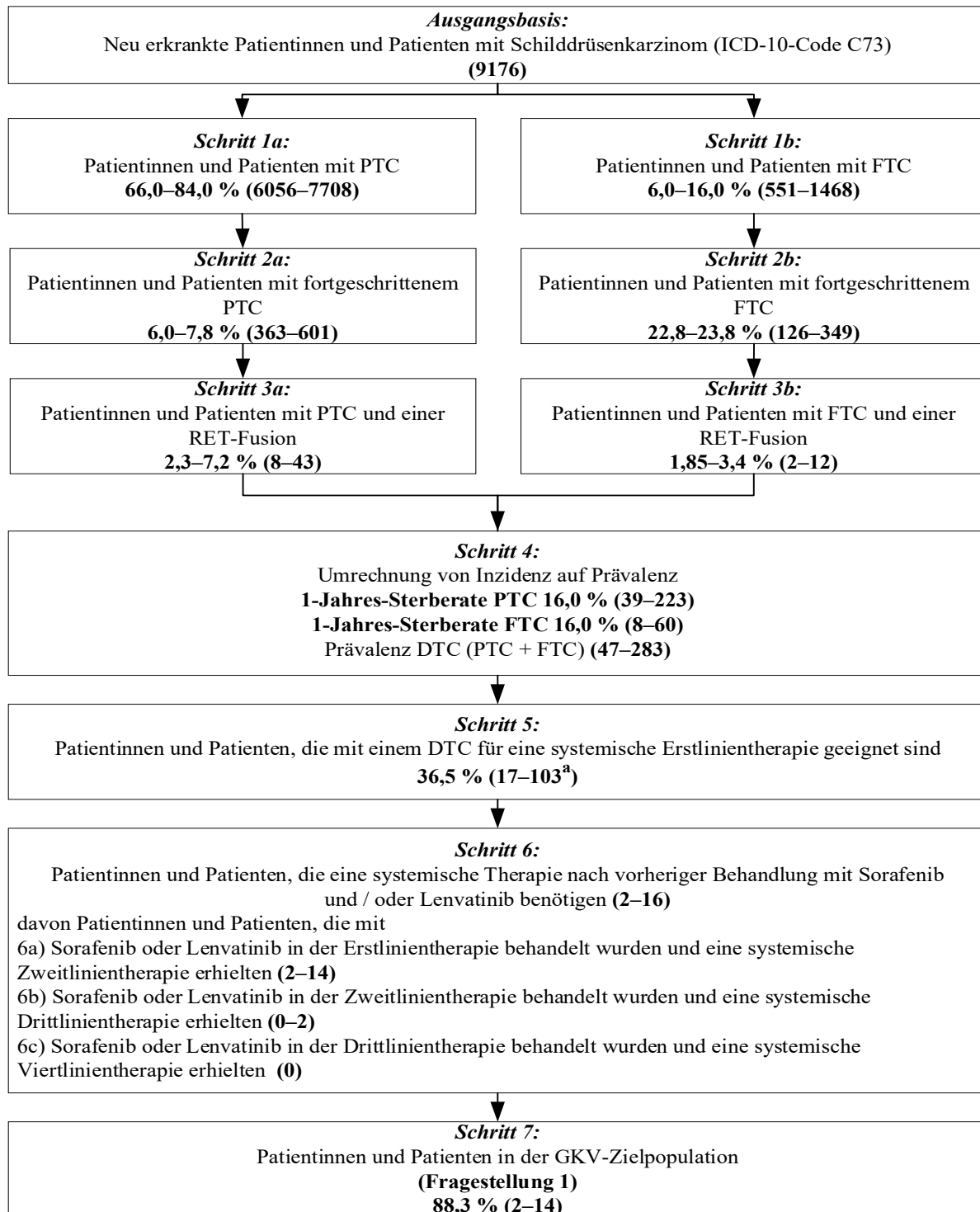
Zur Aufteilung der Zielpopulation in die beiden Fragestellungen gemäß den oben genannten Vorgaben des G-BA finden sich in Modul 3 C des Dossiers ausschließlich Angaben zu Fragestellung 1.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

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

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

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



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

a. Die Angabe basiert auf eigenen Berechnungen.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; DTC: differenziertes Schilddrüsenkarzinom; FTC; follikuläres Schilddrüsenkarzinom; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Version, Deutsche Modifikation; PTC: papilläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection

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

Ausgangsbasis: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom

Für die Grundgesamtheit der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom zieht der pU Angaben auf Basis einer Datenabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) (Datenstand: 17.12.2019) heran [11]. 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 2010 bis 2016. Hieraus ermittelt er die jeweiligen jährlichen Steigerungsraten und bildet anschließend eine mittlere jährliche Steigerungsrate der Inzidenz von 3,35 %. Schließlich extrapoliert er auf Basis der zuletzt verfügbaren Angabe zur Inzidenz im Jahr 2016 (n = 7783) und prognostiziert 9176 Neuerkrankungen mit Schilddrüsenkarzinom für das Jahr 2021.

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit PTC (1a) oder FTC (1b)

Für das DTC unterscheidet der pU bei seiner Herleitung zwischen dem papillärem Schilddrüsenkarzinom (PTC) und dem follikulären Schilddrüsenkarzinom (FTC).

Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit PTC oder FTC an allen Schilddrüsenkarzinomen entnimmt der pU aus 2 Publikationen. Demnach ermittelt er für PTC eine Spanne von 66,0 % bis 84,0 % (1a) und für FTC eine Spanne von 6,0 % bis 16,0 % (1b).

Diese Angaben entstammen zum einem aus einer Übersichtsarbeit von Paschke et al. (2015) [12], aus der zu entnehmen ist, dass der Anteil von PTC an allen Schilddrüsenkarzinomen bei 80,0 % bis 84,0 % und für FTC bei 6,0 % bis 10,0 % liegt. Zum anderen legt der pU eine populationsbasierte europäische Studie von Dal Maso et al. (2017) zugrunde, in der 86 690 Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom aus 87 Krebsregistern im Zeitraum von 2000 bis 2007 beobachtet wurden [13]. Aus dieser Studie ergab sich demnach laut pU für Deutschland, dass der Anteil von PTC an allen Schilddrüsenkarzinomen bei 66,0 % und für FTC entsprechend bei 16,0 % lag.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Spannen und übertragen auf die prognostizierte Inzidenz ergeben sich 6056 bis 7708 Patientinnen und Patienten mit PTC (1a) und 551 bis 1468 Patientinnen und Patienten mit FTC (1b).

Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem PTC (2a) oder FTC (2b)

Der pU entnimmt zum einen Angaben aus einer retrospektiven monozentrischen niederländischen Studie von van Velsen et al. aus dem Jahr 2018 [14], in der zwischen 2002 und 2016 diagnostizierte Fälle von Patientinnen und Patienten mit PTC (n = 628) und FTC (n = 164) analysiert wurden. Demnach wiesen 7,8 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit PTC sowie 23,8 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit FTC ein fortgeschrittenes Stadium auf. Diese Angaben stellen die jeweiligen Obergrenzen einer Spanne dar. Zum anderen entnimmt der pU aus einer Publikation des Tumorregisters München, dass 6,0 % der Patientinnen und Patienten mit PTC (358 von 5928 auswertbaren Betroffenen)

zwischen 1998 und 2019 ein Progressionsereignis im Krankheitsverlauf gehabt haben [15]. Aus einer weiteren Publikation des Tumorregisters München entnimmt der pU, dass 22,8 % der Patientinnen und Patienten mit einem FTC (196 von 859 ausgewerteten Betroffenen) zwischen 1998 und 2019 ein Progressionsereignis im Krankheitsverlauf gehabt haben [16]. Progressionsereignisse wurden dabei als Lokalrezidive, regionäre Lymphknotenrezidive oder neu auftretende Metastasen definiert.

Unter der Annahme des pU, dass Progressionsereignisse im Krankheitsverlauf in fortgeschrittenen Stadien auftreten, legt er die Angaben aus der jeweiligen Publikationen des Tumorregisters München als Untergrenzen fest.

Somit ergeben sich Anteilsspannen von 6,0 % bis 7,8 % für ein fortgeschrittenes PTC und 22,8 % bis 23,8 % für ein fortgeschrittenes FTC. Bei Übertragung der jeweiligen Spannen auf die prognostizierten Inzidenzen des PTC und FTC aus Schritt 1, ergeben sich 363 bis 601 Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen PTC (2a) bzw. 126 bis 349 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem FTC (2b).

Schritt 3) Patientinnen und Patienten mit PTC (3a) oder FTC (3b) bei denen eine RET-Fusion vorliegt

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PTC und einer RET-Fusion zu bestimmen, legt der pU eine Publikation von Kohno et al. (2020) zugrunde [17]. Dabei wurden Angaben aus der Datenbank des Projekts Genie sowie die TCGA (The Cancer Genome Atlas) PanCancer Atlas Studien berücksichtigt, aus denen sich für das PTC eine Häufigkeit von RET-Fusionen mit 2,3 % bis 7,2 % ermitteln ließ (3a).

Zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit FTC und einer RET-Fusion ermittelt der pU zum einen aus der Publikation aus Kohno et al. (2020), in der für das Hürthle-Zell-Karzinom – einer Unterform des FTC – eine RET-Fusionsrate von 1,85 % angegeben wird [17]. Des Weiteren entnimmt der pU der internationalen Catalogue of Somatic Mutations in Cancer Datenbank, dass von 118 Patientinnen und Patienten mit FTC und einem dokumentierten RET-Test, 3,4 % eine RET-Fusion aufgewiesen haben [18]. Demnach legt er für das FTC eine Spanne von 1,85 % bis 3,4 % zugrunde (3b).

Bei Übertragung der jeweiligen Spannen beim PTC bzw. FTC mit einer RET-Fusion auf die ermittelte Patientenzahl aus Schritt 2 ergeben sich 8 bis 43 Patientinnen und Patienten mit einer PTC mit RET-Fusion (3a) bzw. 2 bis 12 Patientinnen und Patienten mit FTC und einer RET-Fusion (3b).

Schritt 4) Umrechnung von Inzidenz auf Prävalenz für PTC und FTC

Für die Schätzung des gesamten Umfangs der Zielpopulation berücksichtigt der pU neben den inzidenten Fällen auch die prävalenten Fälle. Diese Umrechnung begründet er damit, dass aufgrund der geringen 1-Jahres-Sterberate eine solitäre Herleitung der Zielpopulation über die jährliche Inzidenz die Zielpopulation stark unterschätzen würde. Da es laut pU für Patientinnen

und Patienten mit fortgeschrittenem PTC bzw. FTC und RET-Mutation keine Angaben zur Prävalenz gibt, 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 Überlebenswahrscheinlichkeit sowie Neuerkrankungsrate angenommen. Für das 1. Jahr wird die Inzidenz mit der Prävalenz gleichgesetzt. Die 1-Jahres-Sterberate wird auf Basis des medianen Überlebens berechnet.

Analog zum Vorgehen im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Lenvatinib aus dem Jahr 2019, legt der pU eine 1-Jahres-Sterberate von 16,0 % zugrunde, basierend auf der Annahme, dass das mediane Überleben von Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom nach der ersten Progression bei ca. 4 Jahren liegt [19].

Für das PTC extrapoliert der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten bis zur Stabilisierung der Prävalenzwerte und berechnet so eine Gesamtzahl von 39 bis 223 Patientinnen und Patienten.

Für das FTC extrapoliert der pU ebenfalls die Anzahl der Patientinnen und Patienten bis zur Stabilisierung der Prävalenzwerte und berechnet insgesamt 8 bis 60 Patientinnen und Patienten.

Summiert man die Anzahlen für PTC und FTC in diesem Schritt, ergeben sich insgesamt 47 bis 283 Patientinnen und Patienten mit DTC für die Zielpopulation. Für die weiteren Herleitungsschritte leitet der pU nicht mehr einzeln Angaben für PTC und FTC ab, sondern liefert Angaben insgesamt zum DTC (=PTC + FTC).

Schritt 5) Patientinnen und Patienten, die mit einem DTC für eine systemische Erstlinientherapie geeignet sind

Zur Ermittlung des Anteils derer, die für eine systemische Erstlinientherapie infrage kommen, verweist der pU auf eine Quelle, bei der es sich seiner Angabe nach um Ergebnisse eines Arzt-Surveys in Westeuropa von Kantar Health handelt [20]. In diesem wurden laut pU im April 2020 von 100 Ärztinnen und Ärzte in Westeuropa (davon 22 aus Deutschland) befragt. Insgesamt wurden laut pU Daten von 4454 behandelten Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ausgewertet und hinsichtlich ihrer Behandlungsmuster analysiert. Laut pU ergibt sich aus dem Ärztesurvey, dass 36,5 % der Patientinnen und Patienten mit lokalem, lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem PTC oder FTC (DTC) eine systemische Erstlinientherapie erhalten haben. Übertragen auf die Spanne mit DTC im vorherigen Schritt ergeben sich entsprechend 17 bis 103 Patientinnen und Patienten, die für eine systemische Erstlinientherapie geeignet sind.

Schritt 6) Patientinnen und Patienten, die eine systemische Therapie nach vorheriger Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen

Zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten, die nach vorheriger Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib eine weitere systemische Therapie benötigen, ermittelt der pU aus dem Ärztesurvey von Kantar Health [20] den Anteil an Patientinnen und Patienten, die in der

Erstlinie oder einer weiteren Therapielinie mit Sorafenib oder Lenvatinib therapiert wurden und anschließend eine weitere systemische Therapie erhalten haben.

Schritt 6a) Patientinnen und Patienten, die mit Sorafenib oder Lenvatinib in der Erstlinientherapie behandelt wurden und eine systemische Zweitlinientherapie erhielten

Laut pU lässt sich aus dem Ärztesurvey von Kantar Health [20] entnehmen, dass von den Patientinnen und Patienten mit lokalem, lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem DTC in der Erstlinientherapie 14,9 % mit Sorafenib und 25,3 % mit Lenvatinib behandelt wurden. Er verwendet die Summe beider Anteilswerte (40,2 %) auf die Patientenzahlen aus Schritt 5.

Weiterhin ergibt sich laut pU aus dem Survey, dass 34,0 % aller Patientinnen und Patienten mit metastasiertem DTC, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten haben, eine systemische Zweitlinientherapie bekommen haben. Da laut pU keine Daten zum Erhalt einer Zweitlinientherapie bei Patientinnen und Patienten mit DTC vorliegen, die in der Erstlinie mit Sorafenib oder Lenvatinib behandelt wurden, überträgt der pU den Anteil von 34,0 % auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Erstlinie mit Sorafenib oder Lenvatinib behandelt wurden.

Hieraus ergibt sich eine Anzahl von 2 bis 14 Patientinnen und Patienten, die in der Erstlinie mit Sorafenib oder Lenvatinib behandelt wurden und die eine systemische Zweitlinientherapie erhalten haben.

Schritt 6b) Patientinnen und Patienten. Die mit Sorafenib oder Lenvatinib in der Zweitlinientherapie behandelt wurden und eine systemische Drittlinientherapie erhielten

Laut pU sind auch diejenigen Patientinnen und Patienten relevant, die Sorafenib oder Lenvatinib nicht in der Erstlinie, sondern in späteren Therapielinien erhalten haben. Laut pU beziehen sich die Daten aus dem Ärztesurvey der späteren Therapielinien nicht allein auf Patientinnen und Patienten mit metastasiertem DTC, sondern ebenso auf Patientinnen und Patienten mit metastasiertem medullärem sowie anaplastischem Schilddrüsenkarzinom. Da spezifische Daten fehlen, berücksichtigt der pU diese Angaben dennoch für die Herleitung der Fragestellung 1. Demnach wurden laut pU 11,8 % mit Sorafenib und 12,7 % mit Lenvatinib in der Zweitlinientherapie behandelt. Der pU trifft dabei zusätzlich die Annahme, dass diese Therapien nicht schon in der Erstlinie erhalten worden sind. Er überträgt die Summe der beiden Anteilswerte (24,5 %) auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die sich in der Zweitlinie befinden.

Anschließend entnimmt der pU aus dem Survey von Kantar Health, dass 24,0 % aller Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Zweitlinientherapie erhielten, anschließend eine systemische Drittlinientherapie bekommen haben. Er überträgt den Anteilswert auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Zweitlinie mit Sorafenib oder Lenvatinib behandelt wurden und ermittelt daraus 0 bis 2 Patientinnen und Patienten, die in der Zweitlinientherapie mit Sorafenib oder Lenvatinib behandelt wurden und eine systemische Drittlinientherapie erhalten haben.

Schritt 6c) Patientinnen und Patienten, die mit Sorafenib oder Lenvatinib in der Drittlinietherapie behandelt wurden und eine systemische Viertlinientherapie erhielten

Schließlich ist laut pU dem Ärztesurvey zu entnehmen, dass in der systemischen Drittlinietherapie 12,0 % der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom mit Sorafenib und 8,0 % mit Lenvatinib behandelt werden. Der pU überträgt die Summe der beiden Anteilswerte (20,0 %) auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die sich in der Drittlinie befinden.

Laut pU erhielten 17,0 % der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom in der systemischen Drittlinietherapie eine systemische Viertlinientherapie. Übertragen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Drittlinie mit Sorafenib oder Lenvatinib behandelt wurden, ergeben sich rechnerisch keine Patientinnen und Patienten, die in der Drittlinietherapie mit Sorafenib oder Lenvatinib behandelt wurden und eine systemische Viertlinientherapie erhalten haben.

Der pU summiert die Angaben zu der Anzahl der Patientinnen und Patienten die eine Zweitlinientherapie (oder Drittlinietherapie oder Viertlinientherapie) erhalten haben, nachdem sie mit Sorafenib und / oder Lenvatinib behandelt wurden. Insgesamt gibt der pU demnach an, dass 2 bis 16 Patientinnen und Patienten eine systemische Therapie nach vorheriger Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen.

Schritt 7) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bei Annahme eines GKV-Anteils laut pU von 88,3 % [21,22], ergibt sich eine Anzahl von 2 bis 14 Patientinnen und Patienten für die Zielpopulation von Fragestellung 1.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Fragestellung 1 ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar, aber mit methodischen Schwächen versehen. Außerdem sind einige der vom pU herangezogenen Quellen mit Unsicherheiten behaftet. Im Folgenden werden die kritischen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation von Fragestellung 1 näher erläutert:

Zur Ausgangsbasis

Der pU legt die Schätzungen des ZfKD zur Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms der Jahre 2010 bis 2016 mit Datenstand vom 17.12.2019 zugrunde [11]. Nach Einreichung des Dossiers sind aktuellere Zahlen des ZfKD mit Datenstand vom 16.03.2021 verfügbar, in denen auch Angaben für das Jahr 2017 zu entnehmen sind. Anhand dieser aktuelleren Zahlen des ZfKD lässt sich eine niedrigere Inzidenz entnehmen.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem PTC (2a) oder FTC (2b)

In Berechnungsschritt 2 beziehen sich die beiden Untergrenzen der Spannen für ein fortgeschrittenes PTC (6,0 %) [15] und fortgeschrittenes FTC (22,8 %) [16] auf alle

Patientinnen und Patienten, bei denen die Progression im Krankheitsverlauf dokumentiert wurde. Hierbei bleiben Fälle, bei denen die Progression erst mit der Todesbescheinigung bekannt wurde, unberücksichtigt [15,16]. Darunter fallen zum Beispiel solche Fälle, die sich bei Erstdiagnose bereits im metastasierten Stadium befunden haben. Insgesamt ergibt sich dadurch für die jeweiligen Untergrenzen eine leichte Unterschätzung für das fortgeschrittene Stadium.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit PTC (3a) oder FTC (3b) und dem Vorliegen einer RET-Fusion

Die vom pU zugrunde gelegte Spanne für Patientinnen und Patienten mit FTC und einer RET-Fusion (3b) ist mit Unsicherheit behaftet, da hierzu unterschiedliche Aussagen in der Literatur vorliegen. Zwar entnimmt der pU diese Angaben auf Basis von Literaturangaben [17,18], jedoch liefert er auch Angaben dazu, dass RET-Fusionen generell nicht bei diesem histologischen Subtyp auftreten [23,24].

Zu Schritt 4: Umrechnung von Inzidenz auf Prävalenz für PTC und FTC

Die im Berechnungsschritt 4 angesetzte Sterberate beeinflusst wesentlich das Gesamtergebnis. Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, dass sich die vom pU verwendete Angabe zur 1-Jahres-Sterberate auf alle Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom bezieht, unabhängig von dem histologischen Subtyp.

Es ist grundsätzlich anzumerken, dass in Modul 3 C keine Angaben dazu vorliegen, ob abhängig vom Vorliegen einer RET-Fusion unterschiedliche Sterberaten beim DTC auftreten können.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten, die mit einem DTC für eine systemische Erstlinientherapie geeignet sind

In Modul 3 C beschreibt der pU für die herangezogene Quelle von Kantar Health, dass 36,5 % der Patientinnen und Patienten mit lokalem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC eine systemische Therapie erhalten haben. Es ist daher anzunehmen, dass in der Grundgesamtheit auch solche Patientinnen und Patienten enthalten sind, die sich in Stadium 1 oder 2 befinden. Die Übertragbarkeit auf den vorherigen Rechenschritt, der sich auf Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit RET-Fusion bezieht, ist somit nicht gegeben. Der tatsächliche Anteil innerhalb der Patientengruppe mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung liegt vermutlich höher.

Für den vom pU angesetzten Anteilswert in Schritt 5 liegt aus diesem Grund eine Unterschätzung vor.

Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten, die eine systemische Therapie nach vorheriger Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen

Die Angaben aus dem Ärztesurvey von Kantar Health sind mit Unsicherheiten behaftet. Einerseits gibt der pU korrekt an, dass die Angaben für die Zweit- und Drittlinientherapie

unsicher sind, da die Anteilswerte sich nicht ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit DTC beziehen und nicht sicher ausgeschlossen werden kann, dass die Patientinnen und Patienten Sorafenib oder Lenvatinib nicht bereits in einer vorangegangenen Therapielinie erhalten haben. Andererseits ist ebenfalls zu thematisieren, dass sich die Angaben ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit metastasiertem DTC beziehen, sodass Patientinnen und Patienten unberücksichtigt bleiben, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium befinden, jedoch noch keine Metastasen haben und ebenfalls in das Anwendungsgebiet fallen würden.

Wie der pU in Abschnitt 3.2 des Moduls 3 C angibt, wurde bei der Herleitung der Patientenzahlen nicht berücksichtigt, dass nicht alle Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom vor Beginn einer systemischen Therapie auf ihren RET-Mutationsstatus getestet werden. Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten aus dem Ärztesurvey von Kantar Health, bei denen eine RET-Fusion vorlag, liegen im Modul 3 C nicht vor.

Der pU definiert die Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem DTC, für die nach 1, 2 oder 3 systemischen Therapien eine weitere Therapielinie infrage kommt, über die Anteile der Patientinnen und Patienten, die eine entsprechende 2., 3. oder 4. Therapielinie erhalten. Es ist fraglich, ob als Obergrenze ggf. auch weitere Patientinnen und Patienten betrachtet werden können, die 1, 2 oder 3 systemische Therapien erhalten haben

Gesamtfazit

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten sind für Fragestellung 1 unterschätzt. Dies ist vor allem auf den zu niedrig angesetzten Anteilswert für die Patientengruppe, die für eine systemische Erstlinientherapie geeignet ist (Schritt 5), zurückzuführen.

Schließlich ist darauf hinzuweisen, dass es sich bei der Herleitung ausschließlich um Patientinnen und Patienten handelt, die Fragestellung 1 (DTC) einzuordnen sind. Patientinnen und Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom (Fragestellung 2) bleiben bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation unberücksichtigt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU extrapoliert die Ergebnisse der Ausgangsbasis zur Herleitung der Zielpopulation unter der Annahme einer mittleren jährlichen Steigerungsrate der Inzidenz von 3,35 % auf Basis der Daten des ZfKD [11] und nimmt folglich an, dass bis zum Jahr 2026 ein Anstieg auf 10 819 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom zu erwarten ist.

Unter der gleichen Vorgehensweise ermittelt der pU aus den Daten des ZfKD [25] eine mittlere jährliche Steigerungsrate der 5-Jahres-Prävalenz von 1,53 % und gibt an, dass im Jahr 2026 36 227 erkrankte Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom zu erwarten sind.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Fragestellung 1 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen, differenzierten Schilddrüsenkarzinom; mit bestehender Fusion der RET Rezeptor-Tyrosinkinase, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und / oder Lenvatinib):
 - BSC
- Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen, anaplastischen Schilddrüsenkarzinom; mit bestehender Fusion der RET Rezeptor-Tyrosinkinase, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und / oder Lenvatinib):
 - BSC

Der G-BA hat für beide Fragestellungen BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Es ist davon auszugehen, dass bei einer Behandlung mit Selpercatinib ebenfalls Kosten für BSC anfallen können. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Der pU gibt an, dass für BSC die Anzahl der Behandlungen, der Verbrauch, die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4.

3.2.1 Behandlungsdauer

Da in der Fachinformation [8] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert 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.

3.2.2 Verbrauch

Für Selpercatinib macht der pU sowohl Angaben zum Verbrauch für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht < 50 kg als auch für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg [8]. Nachfolgend werden lediglich die Angaben für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg dargestellt und bewertet, da diese für eine Person mit durchschnittlichem Körpergewicht (77 kg) maßgeblich sind [26].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt als Stand der Lauer-Taxe den 15.01.2021 an. Selpercatinib ist seit dem 15.03.2021 in der Lauer-Taxe gelistet. Der zu diesem Stand in der Lauer-Taxe angegebene Preis entspricht der Angabe des pU.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Bei Selpercatinib können zusätzliche Ziffern gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab angesetzt werden wie beispielsweise eine Kontrolle der Transaminasenwerte [8].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Selpercatinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 169 382,39 €. Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Allerdings bleiben Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vom pU unberücksichtigt.

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich. Dies entspricht den Angaben des pU.

3.2.6 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 GKV-Zielpopulation (Abschnitt 3.1.3) 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.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem differenziertem (papillärem oder follikulärem) Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem anaplastischem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen nicht mehr angezeigt sind. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Selpercatinib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen, davon:	keine Angabe	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten sind für Fragestellung 1 unterschätzt. Dies ist vor allem auf den zu niedrig angesetzten Anteilswert für die Patientengruppe, die für eine systemische Erstlinientherapie geeignet ist (Schritt 5), zurückzuführen.
	mit einem fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven DTC, für die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigt wird (Fragestellung 1)	2–14	Schließlich ist darauf hinzuweisen, dass es sich bei der Herleitung ausschließlich um Patientinnen und Patienten handelt, die Fragestellung 1 (DTC) einzuordnen sind. Patientinnen und Patienten mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom (Fragestellung 2) bleiben bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation unberücksichtigt.
	mit einem fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven anaplastischen Schilddrüsenkarzinom; für die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigt wird (Fragestellung 2)	keine Angabe	

a. Angabe des pU

DTC: differenziertes Schilddrüsenkarzinom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige 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 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem	169 382,39 ^b	0	0	169 382,39 ^{b, c}	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Best supportive Care	Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen	patientenindividuell unterschiedlich				Die Angabe ist plausibel.
<p>a. Angaben des pU b. Angabe für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg. c. Es ist davon auszugehen, dass zusätzliche Kosten einer Behandlung mit BSC entstehen. BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 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 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 engmaschige Überwachung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist wichtig. Die Spiegel der ALT und der 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 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 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 Cytochrome (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 Transporter MATE1 (multidrug and toxin extrusion protein 1). 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.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. 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>.
4. Loxo Oncology. A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001) [online]. [Zugriff: 30.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000800-59.
5. Loxo Oncology. Phase 1/2 Study of LOXO-292 in Patients With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer [online]. 2020 [Zugriff: 30.03.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157128>.
6. Bradford D, Larkins E, Mushti SL et al. FDA Approval Summary: Selpercatinib for the Treatment of Lung and Thyroid Cancers with RET Gene Mutations or Fusions. *Clin Cancer Res* 2020. <https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-20-3558>.
7. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(9): 813-824. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2005653>.
8. Lilly. Retsevmo [online]. 2021 [Zugriff: 15.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. European Medicines Agency. Retsevmo; Assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
10. Filetti S, Durante C, Hartl D et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019; 30(12): 1856-1883. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz400>.
11. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Schilddrüse (C73); Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland; Datenbankabfrage [online]. 2019 [Zugriff: 23.01.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

12. Paschke R, Lincke T, Müller SP et al. The Treatment of Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(26): 452-458. <https://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2015.0452>.
13. Dal Maso L, Tavilla A, Pacini F et al. Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: A population-based study in 29 European countries from EURO CARE-5. *Eur J Cancer* 2017; 77: 140-152. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.023>.
14. van Velsen EFS, Stegenga MT, van Kemenade FJ et al. Comparing the Prognostic Value of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer/Tumor Node Metastasis Staging System Between Papillary and Follicular Thyroid Cancer. *Thyroid* 2018; 28(8): 976-981. <https://dx.doi.org/10.1089/thy.2018.0066>.
15. Tumorregister München. ICD-10 C73: Papilläres Schilddrüsenca. Survival [online]. 2020 [Zugriff: 23.01.2021]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73P_G-ICD-10-C73-Papillaeres-Schilddruesenca.-Survival.pdf.
16. Tumorregister München. ICD-10 C73: Follikuläres Schilddrüsenca. Survival [online]. 2020 [Zugriff: 23.01.2021]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73F_G-ICD-10-C73-Follikulaeres-Schilddruesenca.-Survival.pdf.
17. 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>.
18. Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer. COSMIC v92, released 27-AUG-20. Cancer Browser. Tissue selection: thyroid; sub-histology selection: follicular carcinoma [online]. 2020 [Zugriff: 05.01.2021]. URL: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/browse/tissue>.
19. Eisai. Lenvatinib (Lenvima); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 17.05.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/442/#dossier>.
20. Kantar Health. CancerMPact Treatment Architecture. Thyroid Framework EU5. 2020.
21. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 1. Juli 2020) [online]. 2020 [Zugriff: 08.01.2021]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
22. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand (Deutschland). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf, Stichtag: 30.06.2020 [online]. 2020 [Zugriff: 08.01.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.

23. Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES et al. Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. *Clin Cancer Res* 2018; 24(13): 3059-3068.
<https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0373>.
24. Santoro M, Moccia M, Federico G et al. RET Gene Fusions in Malignancies of the Thyroid and Other Tissues. *Genes (Basel)* 2020; 11(4).
<https://dx.doi.org/10.3390/genes11040424>.
25. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Schilddrüse (C73); Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland; Datenbankabfrage [online]. 2019 [Zugriff: 23.01.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
26. 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/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

Anhang A Studien- und Interventionscharakteristika der Studie LIBRETTO-001

Tabelle 9 und Tabelle 10 beschreiben die vom pU vorgelegte Studie LIBRETTO-001.

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie mit Selpercatinib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
LIBRETTO- 001	nicht kontrolliert, offen, Basket- Studie	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren <u>Phase 1</u> (Dosisescalation): <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit Progress unter oder Unverträglichkeit gegenüber vorhergehenden Standardtherapie ▪ für die keine kurative Standardtherapie existierte ▪ für die Standardtherapien nach Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet waren oder ▪ die Standardtherapien ablehnten ▪ ECOG Performance Status Score von 0, 1 oder 2 (Alter ≥ 16 Jahre) oder Lansky Performance Score ≥ 40 % (Alter < 16 Jahre) ▪ mit RET-Fusion, RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinomen und anderen Tumoren mit RET-Aktivierungen^b <u>Phase 2</u> (Behandlung mit MTD): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einschlusskriterien wie in Phase 1 unter Berücksichtigung der Einzelheiten bei der Unterteilung der Population in 6 Kohorten^c 	Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.03.2020 Selpercatinib (N = 743) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation ^d Selpercatinib (n = 21)	Screening: bis 28 Tage Behandlung: bis zur Krankheits- progression ^e , inakzeptablen Toxizität, Bedarf einer alternativen Behandlung, Rücknahme der Einwilligungs- erklärung, Tod oder Studienende Beobachtung: bis zum Tod, zur Rücknahme der Einwilligungs- erklärung, Loss to Follow-up oder Studienende	84 Zentren in: Australien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Israel, Italien, Japan, Kanada, Singapur, Spanien, Südkorea, Schweiz, Taiwan, USA und Vereinigtes Königreich 05/2017–laufend Datenschnitte: 17.06.2019 16.12.2019 30.03.2020	<u>Phase 1</u> : primär: Ermittlung der MTD und der empfohlenen Dosis für Phase 2 sekundär: Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs <u>Phase 2</u> : primär: objektive Ansprechrate sekundär: Gesamtüberleben, Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte gemäß Modul 4 C des Dossiers.</p> <p>b. Das Vorliegen einer Alteration im RET-Gen war erst Einschlusskriterium, nachdem die laut Studienprotokoll vorgegebene minimale Plasmakonzentration des Selpercatinib erreicht worden war.</p>						

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie mit Selpercatinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>c. In Phase 2 wurden die Patientinnen und Patienten je nach Tumorentität und Vorbehandlung in 6 Kohorten aufgeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kohorte 1: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit RET-Fusion und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber der Standardtherapie ▫ Kohorte 2: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit RET-Fusion ohne vorherige Standardtherapie, weil keine Standardtherapie existierte, die Standardtherapien nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers ungeeignet war oder die Patientin oder der Patient die Standardtherapie abgelehnt hat ▫ Kohorte 3: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC mit RET-Mutation und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie ▫ Kohorte 4: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC mit RET-Mutation ohne vorherige Standardtherapie, weil keine Standardtherapie existierte, die Standardtherapien nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers ungeeignet war oder die Patientin oder der Patient die Standardtherapie abgelehnt hat, die einen radiografisch diagnostizierten Progress innerhalb der letzten 14 Monate vor Studieneinschluss hatten. Patientinnen und Patienten ohne radiografisch diagnostizierten Progress innerhalb der letzten 14 Monate vor Studieneinschluss konnten begründet in Abstimmung mit dem pU in Kohorte 5 eingeschlossen werden. ▫ Kohorte 5: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem soliden Tumor mit genetischen Alterationen im RET-Gen: <ul style="list-style-type: none"> - der Kohorten 1 bis 4, die keine messbare Erkrankung aufwiesen - mit MTC, die nicht alle Einschlusskriterien der Kohorten 3 oder 4 erfüllten - mit Multiple endokrine Neoplasie basierten Karzinomen (z. B. medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom) mit neuroendokrinen Merkmalen/neuroendokriner Differenzierung oder mit schwach differenzierten Schilddrüsentumoren mit anderen genetischen RET-Alterationen / RET-Mutationen nach vorheriger Genehmigung durch den Sponsor - mit einer RET-Alteration in zirkulierender freier DNA, die für den Tumor nicht bekannt ist. ▫ Kohorte 6: Patientinnen und Patienten, die ansonsten für die Kohorten 1-5 geeignet gewesen wären, die einen oder mehrere andere(n) selektive(n) RET-Inhibitor(en) aufgrund von Intoleranz abgebrochen hatten, nach vorheriger Genehmigung durch den Sponsor. <p>d. Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen</p> <p>e. Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression, welche die Behandlung tolerierten, konnten diese weiternehmen, wenn sie nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers davon profitierten.</p> <p>DNA: Desoxyribonukleinsäure; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MKI: multikinase Inhibitor; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; MTD: maximal tolerierbare Dosis; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged During Transfection; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention in der vom pU eingeschlossene Studie mit Selpercatinib

Studie	Intervention	Vor- und Begleitbehandlung
LIBRETTO-001	<p>Phase 1: Selpercatinib oral in folgenden Dosierungsschritten (jeweils in Zyklen von 28 Tagen):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 20 mg einmal täglich ▪ 20 mg 2-mal täglich ▪ 40 mg 2-mal täglich ▪ 60 mg 2-mal täglich ▪ 80 mg 2-mal täglich ▪ 120 mg 2-mal täglich ▪ 160 mg 2-mal täglich ▪ 200 mg 2-mal täglich ▪ 240 mg 2-mal täglich <p>Phase 2: Selpercatinib 160 mg 2-mal täglich, oral in Zyklen von 28 Tagen</p>	<p>Vorbehandlung</p> <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MKI mit anti-RET-Aktivität (z. B. Sorafenib und / oder Lenvatinib) <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ selektive RET-Inhibitoren ▪ andere Anti-Tumorthérapien < 2 Wochen oder < 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn, je nachdem was früher war ▪ größere Operation < 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ palliative Radiotherapie mit begrenztem Strahlenfeld < 1 Woche vor der 1. Dosis der Studienbehandlung oder < 4 Wochen vor der 1. Dosis der Studienbehandlung bei erweitertem Strahlenfeld oder > 30 % des Rückenmarks <p>Begleitbehandlung:</p> <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere systemische Tumorthérapien ▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren für die Prophylaxe im ersten Zyklus ▪ monoklonale Antikörper, Arzneimittel mit immunsuppressiven Eigenschaften ▪ starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 ▪ Protonenpumpen-Inhibitoren (H₂-Rezeptorantagonisten oder Antazida erlaubt) ▪ andere Studienmedikation <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ unterstützende Standardbehandlungen gemäß Leitlinien und nach Ermessen des Prüfarztes oder der Prüfarztin: <ul style="list-style-type: none"> ▫ hämatopoetische Wachstumsfaktoren zur Behandlung von Neutropenie, Anämie, oder Thrombozytopenie ▫ Bluttransfusion; Antiemetika, Analgetika, Antidiarrhöika; Elektrolyte ▫ Glukokortikoide (10 mg/Tag Prednison oder äquivalent) ▫ Thyroidhormon Substitutionstherapie ▫ Medikamente zur Behandlung der Osteoporose oder Prophylaxe von skeletbezogenen-Ereignissen, Knochenmetastasen oder Hypoparathyreoidismus (Bisphosphonate, Denosumab) ▫ Hormontherapie, z. B. bei Patienten mit Prostatakarzinom oder Patientinnen mit Brustkrebs ▫ palliative Knochenbestrahlung oder Operationen von Knochenmetasen (mit Unterbrechung der Studienmedikation)
<p>CYP: Cytochrom P450; MKI: Multikinase-Inhibitoren; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged During Transfection</p>		

Anhang B Suchstrategien**Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

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

Suchstrategie
selpercatinib OR LOXO-292 OR LOXO292 OR LY-3527723 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: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

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

Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

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 Nr. 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
Trojan, Jörg	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen 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. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Harald Rimmel Bundesverband Schilddrüsenkrebs – ohne Schilddrüse leben e. V.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja

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?