

Selpercatinib (RET-mutiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom, Erstlinie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)

A horizontal bar composed of 18 colored squares. The first 15 squares are light blue, the 16th is dark blue, the 17th is medium blue, and the 18th is dark blue. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white on the 16th square.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-71

Version: 1.1

Stand: 08.10.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2078

DOI: 10.60584/A25-71_V1.1

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.05.2025

Interne Projektnummer

A25-71

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/A25-71_V1.1

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selpercatinib (RET-mutiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom, Erstlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/A25-71_V1.1.

Schlagwörter

Selpercatinib, Schilddrüsentumoren, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung
NCT04211337

Keywords

Selpercatinib, Thyroid Neoplasms, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT04211337

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

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

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und dem Bundesverband Schilddrüsenkrebs – Ohne Schilddrüse leben e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie der Bundesverband Schilddrüsenkrebs – Ohne Schilddrüse leben e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Leo Padva
- Nadia Abu Rajab-Conrads
- Christiane Balg
- Ulrich Grouven
- Petra Kohlepp
- Christopher Kunigkeit
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Regine Potthast

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 3
1.5	Änderungen im Vergleich zu Version 1.0 3
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

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

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.05.2025 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.10.2022 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 16.03.2023 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.06.2025 aus [1]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Selpercatinib erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Selpercatinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Befristung erfolgte, da weitere für die Bewertung des Zusatznutzens relevante klinische Daten aus der Phase 3-Studie LIBRETTO-531 zu erwarten waren. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten gemäß Auflage des G-BA Ergebnisse zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt werden [2].

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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

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, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer, SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

1.5 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 08.10.2025 ersetzt die Version 1.0 der Dossierbewertung vom 28.08.2025. Folgende Änderung ist in der Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- In Abschnitt I 5.2 in Tabelle 18 wurde eine fehlerhafte Angabe zu dem unerwünschten Ereignis Mundtrockenheit korrigiert. Dieses wurde in der Tabelle fälschlicherweise sowohl den positiven als auch den negativen Effekten von Selpercatinib zugeordnet. Hierbei handelt es sich um einen negativen Effekt.

Die Änderung hat keine Auswirkung auf das Fazit der Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.7
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.8
I 2 Fragestellung.....	I.16
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.17
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.17
I 3.2 Studiencharakteristika	I.17
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.34
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.34
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.39
I 4.3 Ergebnisse	I.41
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.48
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.50
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.50
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.57
I 6 Literatur	I.60
I Anhang A Suchstrategien	I.63
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.64
I Anhang B.1 Mortalität.....	I.64
I Anhang B.2 Morbidität.....	I.65
I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	I.75
I Anhang B.4 Nebenwirkungen	I.81
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.99
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.106

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selpercatinib.....	I.8
Tabelle 3: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.15
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selpercatinib.....	I.16
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib.....	I.17
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib	I.18
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib.....	I.20
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib.....	I.24
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib	I.25
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib	I.28
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib	I.30
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib	I.32
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib.....	I.35
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib	I.40
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib.....	I.42
Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib....	I.49
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib	I.51
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib	I.57
Tabelle 19: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.59

Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib.....	I.99
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib.....	I.102
Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib	I.103
Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib	I.104

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie LIBRETTO-531	I.64
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531.....	I.65
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531	I.66
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531	I.67
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531.....	I.68
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531	I.69
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531	I.70
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531	I.71
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Diarrhö (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531.....	I.72
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerz (Worst Pain NRS) – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 2 Punkte), Studie LIBRETTO-531	I.73
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie LIBRETTO-531.....	I.74
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum globalen Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531	I.75
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zur körperlichen Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531	I.76
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zur Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531	I.77
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zur emotionalen Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531	I.78
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zur kognitiven Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531	I.79
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zur sozialen Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531	I.80

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie LIBRETTO-531.....	I.81
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs, Studie LIBRETTO-531	I.82
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie LIBRETTO-531	I.83
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Studie LIBRETTO-531	I.84
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Mundtrockenheit (PT, UEs), Studie LIBRETTO-531	I.85
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (PT, UEs), Studie LIBRETTO- 531	I.86
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (PT, UEs), Studie LIBRETTO- 531	I.87
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erbrechen (PT, UEs), Studie LIBRETTO-531	I.88
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stomatitis (PT, UEs), Studie LIBRETTO-531	I.89
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Asthenie (PT, UEs), Studie LIBRETTO- 531	I.90
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schleimhautentzündung (PT, UEs), Studie LIBRETTO-531	I.91
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Studie LIBRETTO-531	I.92
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (PT, UEs), Studie LIBRETTO-531.....	I.93
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs), Studie LIBRETTO-531.....	I.94
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC, schwere UEs), Studie LIBRETTO-531.....	I.95
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Studie LIBRETTO-531.....	I.96
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Studie LIBRETTO-531	I.97
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs), Studie LIBRETTO-531	I.98

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften
BICR	Blinded Independent Central Review
CTCAE	Common Terminology Criteria for adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MTC	medulläres Schilddrüsenkarzinom
NRS	Numerische Rating Skala
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RET	Rearranged during Transfection
SAP	Statistical Analysis Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SmPC	Summary of Product Characteristics
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.05.2025 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.10.2022 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 16.03.2023 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.06.2025 aus. Die Befristung erfolgte, da weitere für die Bewertung des Zusatznutzens relevante Daten aus der Studie LIBRETTO-531 zu erwarten waren.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selpercatinib

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

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

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

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

In die vorliegende Nutzenbewertung wird die RCT LIBRETTO-531 eingeschlossen.

Die Studie LIBRETTO-531 ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Selpercatinib mit Cabozantinib oder Vandetanib jeweils in der Monotherapie. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem RET-mutiertem MTC, die noch nicht mit Kinaseinhibitoren im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Krankheitsstadium behandelt wurden. Patientinnen und Patienten mit gemischter Histologie konnten an der Studie teilnehmen, wenn das MTC die dominante Histologie war.

Der Nachweis des RET-Status musste von einem zertifizierten Labor durchgeführt werden. In Regionen, in denen kein geeigneter RET-Test verfügbar war, wurde den Patientinnen und Patienten nach deren Vorab-Einwilligung eine vom pU unterstützte Testoption zur Bestimmung des Tumor-RET-Status angeboten.

Weitere Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war ein Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2. Patientinnen und Patienten, mit einer vorherigen Kinaseinhibitor-Einnahme von weniger als 7 Tagen durften nach Einwilligung des pU an der Studie teilnehmen, sofern der Abbruchgrund weder eine Unverträglichkeit noch ein Krankheitsprogress war. Eine vorangegangene systemische Therapie (mit anderen Wirkstoffen als Kinaseinhibitoren) oder eine Strahlentherapie, die mehr als 14 Monate vor der Aufnahme in die Studie durchgeführt wurde, war zulässig.

In die Studie wurden insgesamt 291 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Selpercatinib (N = 193) oder einer Behandlung mit Cabozantinib oder Vandetanib (N = 98) randomisiert. Ob eine Patientin / ein Patient bei Zuordnung zur Vergleichsgruppe Cabozantinib oder Vandetanib erhalten wird, wurde vor der Randomisierung für jede Patientin / jeden Patienten von der Prüferin / dem Prüfer festgelegt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach RET-Mutationstyp (M918T vs. andere) und nach der vorgesehenen Behandlung bei Einschluss in die Vergleichsgruppe (Cabozantinib vs. Vandetanib). Für die Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe war während der Studie ein Wechsel von Cabozantinib zu Vandetanib nicht erlaubt. Ein

Wechsel von Vandetanib zu Cabozantinib war in Ausnahmesituationen, in denen Vandetanib nicht verfügbar war, unter bestimmten Voraussetzungen möglich.

Die Behandlung mit der Studienmedikation wurde fortgesetzt, bis eine Krankheitsprogression durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (BICR) bestätigt wurde, eine inakzeptable Toxizität auftrat oder der Tod eintrat. Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe, die die Behandlung aufgrund einer radiologischen Krankheitsprogression abbrachen und Cabozantinib oder Vandetanib erhielten, konnten auf Selpercatinib umgestellt werden.

Die Behandlung mit Selpercatinib sowie Cabozantinib und Vandetanib entsprach weitgehend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation. Abweichend von der Empfehlung in der Fachinformation war in der Studie die Selpercatinib-Gabe auch nach Krankheitsprogression möglich, wenn nach Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes weiterhin ein klinischer Nutzen bestand.

Primärer Endpunkt der Studie LIBRETTO-531 ist das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen das Gesamtüberleben sowie weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Datenschnitte

Für die Studie LIBRETTO-531 liegen 3 Datenschnitte vor. Für die Nutzenbewertung werden analog zum Vorgehen des pU die Auswertungen zum Datenschnitt vom 11.03.2024 herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie LIBRETTO-531 als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial. Die Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über die Instrumente European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30), Schmerz (Worst Pain NRS) sowie die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D haben ein hohes Verzerrungspotenzial. Ein Grund ist die fehlende Verblindung, da die Endpunkte durch die Patientinnen und Patienten subjektiv erhoben werden. Weiterhin liegen im Studienverlauf stark steigende und zwischen den Behandlungsrmen differenzielle Anteile fehlender Fragebogen vor. Diese verkürzten Beobachtungen können potenziell informative Gründe haben, zum Teil hervorgerufen durch die Kopplung der Erhebung der Fragebogen an die Studienbehandlung bzw. Krankheitsprogression.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs ist das Verzerrungspotenzial hoch, da aufgrund des unverblindeten Studiendesigns eine subjektive Entscheidung zum Therapieabbruch vorliegt. Die Ergebnissicherheit ist zusätzlich dadurch eingeschränkt, dass ein Therapieabbruch auch aus anderen Gründen als wegen UEs erfolgen kann. Diese Gründe stellen ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Bei den Ergebnissen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist das hohe Verzerrungspotenzial auf die verkürzten Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern zurückzuführen. Diese ergeben sich daraus, dass die Erhebung von Nebenwirkungen an das Ende der Studienbehandlung gekoppelt ist. Bei den nicht schweren / nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen führt darüber hinaus das unverblindete Studiendesign aufgrund der subjektiven Endpunkterhebung zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Anmerkung zur Aussagesicherheit verschiedener Endpunkte

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte Stomatitis (PT, UEs), Schleimhautentzündung (PT, UEs) und Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PT, UEs) wird zunächst als hoch eingestuft. Für die Ergebnisse dieser Endpunkte ist trotz eines hohen Verzerrungspotenzials von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen. Dies ergibt sich aufgrund der Größe der jeweiligen Effekte und dem frühen Auftreten der Ereignisse im zeitlichen Verlauf. Für die genannten Endpunkte ist anhand der Kaplan-Meier-Kurven ersichtlich, dass im Vergleichsarm direkt zu Beginn Ereignisse auftreten und die Kurve entsprechend stark abfällt, während diese im Interventionsarm stabil bleibt.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsrmen. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Morbidität

Symptomatik

EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö)

Für die Skalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö des EORTC QLQ-C30 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Schmerz (Worst Pain NRS)

Für den Endpunkt Schmerz (Worst Pain NRS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion)

Für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Für die Skala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Für die Skala körperliche Funktion liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

PRO-CTCAE

Für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Mundtrockenheit (PT, UEs), Diarrhö (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Erbrechen (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs), Asthenie (PT, UEs), Schleimhautentzündung (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PT, UEs), Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Diarrhö (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Erbrechen (PT, UEs), Asthenie (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Für die Endpunkte Stomatitis (PT, UEs), Schleimhautentzündung (PT, UEs) und Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Für die Endpunkte Mundtrockenheit (PT, UEs) und Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Gesamtschau überwiegen bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutiertem MTC deutlich die positiven Effekte von Selpercatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in allen Endpunktkategorien.

Es zeigen sich insbesondere ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie konsistente positive Effekte für die Mehrzahl der Skalen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Anhaltspunkten für einen Zusatznutzen erheblichen Ausmaßes. Hinzu kommen positive Effekte bei der patientenberichteten Symptomatik.

Die positiven Effekte überwiegen auch bei der Betrachtung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen, insbesondere mit einem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden erheblichen Ausmaßes bei der Gesamtrate der schweren UEs.

Demgegenüber stehen vereinzelte negative Effekte bei spezifischen UEs, die jedoch in ihrer Gesamtheit das erhebliche Ausmaß des Zusatznutzens nicht in Frage stellen.

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

Tabelle 3: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC; Erstlinientherapie	Vandetanib oder Cabozantinib ^b	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ^{c, d}
a. Dargestellt ist die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapien wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen und lokale Behandlungsoptionen nicht mehr in Betracht kommen. Gemäß G-BA wird zudem davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer Symptomatik die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. c. In die Studie LIBRETTO-531 sollten Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 bis 2 eingeschlossen. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 lag jedoch bei maximal 5. Es bleibt daher unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. d. In die Studie LIBRETTO-531 wurden nur eine Patientin oder Patient unter 18 Jahre eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten unter 18 Jahre übertragen werden können. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich mit Cabozantinib oder Vandetanib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Rearranged-during-Transfection (RET)-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC).

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie. Die Bewertung von Selpercatinib bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib benötigen, wurde bereits durchgeführt (siehe Dossierbewertung A21-28 [4] sowie Beschluss [5] und Tragende Gründe des G-BA [6]) und ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selpercatinib

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

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

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

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Selpercatinib (Stand zum 06.03.2025)
- bibliografische Recherche zu Selpercatinib (letzte Suche am 06.03.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Selpercatinib (letzte Suche am 06.03.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Selpercatinib (letzte Suche am 06.03.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Selpercatinib (letzte Suche am 16.06.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531 ^d)	ja	ja	nein	ja [7-9]	ja [10-12]	ja [2,13]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie LIBRETTO-531 zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
LIBRETTO-531	RCT, offen, parallel	Patientinnen und Patienten (≥ 12 Jahre) - mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC)^b - ECOG-PS 0–2	- Selpercatinib (N = 193) - Vergleichstherapie (N = 98) - Cabozantinib (N = 73) - Vandetanib (N = 25)	- Screening: bis zu 42 Tage - Behandlung: bis Krankheitsprogression^c, nicht akzeptabler Toxizität, Entscheidung der Prüferin / des Prüfers bzw. der Patientin / des Patienten, Tod, oder bis maximal 6 Jahre^d - Beobachtung^e: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Lost to Follow-up oder dem Studienende	119 Studienzentren in Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Indien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich 02/2020–laufend ^f Datenschnitte: 22.05.2023^g 11.03.2024^h	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. Ein histologisch oder zytologisch bestätigtes, inoperables, lokal fortgeschrittenes und / oder metastasiertes MTC, das noch nicht mit Kinaseinhibitoren im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Krankheitsstadium behandelt wurde. Eine Therapie mit Kinaseinhibitoren von < 7 Tagen vor Studienbeginn, die aus anderen Gründen als Unverträglichkeit oder Krankheitsprogression abgebrochen wurde, war in Abstimmung mit dem pU erlaubt. c. Die Studienbehandlung konnte bis zur Bestätigung der Krankheitsprogression gemäß BICR fortgeführt werden. Ein Fortsetzen der Behandlung über eine vermutete radiologische Progression hinaus war möglich, sofern Patientinnen und Patienten davon profitierten. Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm konnten im Fall einer BICR bestätigten radiologischen Krankheitsprogression in den Selpercatinib-Arm wechseln, sofern sie Cabozantinib oder Vandetanib abgesetzt und seitdem keine andere systemische Therapie erhalten haben. d. Die Gesamtstudiendauer ist begrenzt auf das Auftreten von ca. 125 Ereignissen für den Endpunkt Gesamtüberleben oder maximal auf 6 Jahre ab der 1. Visite der 1. Patientin / des 1. Patienten. e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben. f. voraussichtliches Studienende: 28.02.2026 g. Präspezifizierte Interimsanalyse nach dem Auftreten von 56 PFS-Ereignissen. h. Dieser Datenschnitt wurde nach Angaben des pU in Modul 4 B für die jährliche Erneuerung der bedingten Zulassung durchgeführt (weitere Erläuterung siehe Fließtext). BICR: Blinded Independent Central Review; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich ^a
LIBRETTO-531	<u>Selpercatinib</u> (28-Tage-Zyklus): ▪ Erwachsene: 160 mg, 2-mal/Tag, oral ▪ Jugendliche (gewichtsabhängige Dosierung): 92 mg/m² KOF (maximal 160 mg), 2-mal/Tag, oral	<u>Cabozantinib</u> (28-Tage-Zyklus): ▪ Erwachsene: 140 mg, 1-mal/Tag, oral ▪ Jugendliche (gewichtsabhängige Dosierung): 40 mg/m² KOF, 1-mal/Tag, oral oder <u>Vandetanib</u> (28-Tage-Zyklus): ▪ Erwachsene: 300 mg^b, 1-mal/Tag, oral
	<u>Dosisanpassung^c:</u> ▪ Dosisreduktion (um maximal 2 Dosisstufen) und Therapieunterbrechungen waren aufgrund von Toxizitäten erlaubt	
	Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ systemische Kinaseinhibitoren^d ▪ Medikation, die eine QTc-Verlängerung verursacht ▪ Teilnahme an einer klinischen Studie mit Prüfpräparat innerhalb der letzten 30 Tage^e Begleitbehandlung ▪ unterstützende Standardbehandlungen gemäß den institutionellen Richtlinien und nach Ermessen der Prüferin oder des Prüfers Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ andere systemische Tumorthérapien (inkl. Immuntherapien) ▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren für die Prophylaxe im ersten Zyklus ▪ Arzneimittel mit immunsuppressiven Eigenschaften ▪ andere Prüfpräparate ▪ Tumorresektion oder Strahlentherapie^f folgende Begleitbehandlungen sollten vermieden werden: ▪ Selpercatinib-Arm / Vandetanib-Arm: ▫ starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 ▫ Medikationen, die eine QTc-Verlängerung verursachen ▪ Selpercatinib-Arm: ▫ sensitive CYP2C8 Substrate, Protonenpumpeninhibitoren und H₂-Rezeptor Blocker	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich ^a
a. Die Auswahl von Cabozantinib oder Vandetanib für jede Patientin oder jeden Patienten wurde von der Prüffärztin / dem Prüfarzt vor der Randomisierung getroffen. Ein Wechsel während der Studie von Cabozantinib zu Vandetanib oder von Vandetanib zu Cabozantinib war nicht vorgesehen (im Ausnahmefall war jedoch ein Wechsel von Vandetanib zu Cabozantinib möglich, sofern Vandetanib nicht zur Verfügung stand). b. Für Patientinnen und Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min) war für den Vandetanib-Arm eine Startdosis von 200 mg vorgesehen. c. Eine Dosisreduktion war für Selpercatinib, Cabozantinib und Vandetanib erlaubt, wenn UEs mit Grad 2 oder Grad ≥ 3 nach CTCAE v5.0 auftraten, die sich innerhalb von 48 Stunden nicht mit adäquater Behandlung beheben ließen oder als intolerabel eingestuft wurden. Bei Dosislevel 2 musste die Behandlung bei erneut auftretender Toxizität abgebrochen werden. Eine Re-eskalation der Dosis auf die nächsthöhere Stufe war erlaubt, sofern das auslösende UE behoben wurde. Eine Unterbrechung > 42 Tage aufgrund von Toxizitäten, welche im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen, führten zum Studienabbruch. d. Eine Therapie mit Kinaseinhibitoren von < 7 Tagen vor Studienbeginn, die aus anderen Gründen als Unverträglichkeit oder Krankheitsprogression abgebrochen wurde, war in Abstimmung mit dem pU erlaubt. e. 4 Monate bei in Japan bzw. 3 Monate bei im Vereinigten Königreich durchgeführten Studien. Wenn das frühere Prüfpräparat eine lange Halbwertszeit hat, sollten 5 Halbwertszeiten oder 30 Tage (je nachdem, was länger ist) vergangen sein. f. palliative Strahlentherapie oder Operation bei Knochenmetastasen erlaubt. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP2C8: Cytochrom P450 2C8; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; KOF: Körperoberfläche; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QTc: QT correct Fridericia's Formel; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Die Studie LIBRETTO-531 ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Selpercatinib mit Cabozantinib oder Vandetanib jeweils in der Monotherapie. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem RET-mutiertem MTC, das noch nicht mit Kinaseinhibitoren im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Krankheitsstadium behandelt wurde. Patientinnen und Patienten mit gemischter Histologie konnten an der Studie teilnehmen, wenn das MTC die dominante Histologie war.

Der Nachweis des RET-Status musste von einem zertifizierten Labor durchgeführt werden. In Regionen, in denen kein geeigneter RET-Test verfügbar war, wurde den Patientinnen und Patienten nach deren Vorab-Einwilligung eine vom pU unterstützte Testoption zur Bestimmung des Tumor-RET-Status angeboten. Darüber hinaus wurden vom Sponsor alle molekularpathologischen Berichte zur Bestätigung des Vorliegens einer gültigen RET-Veränderung vor der Aufnahme in die Studie geprüft. Die Bereitstellung einer ungefärbten Tumorgewebeprobe in ausreichender Menge, um eine retrospektive Analyse des RET-Mutationsstatus (zur Bestätigung) zu ermöglichen, war verpflichtend.

Weitere Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war ein Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2. Patientinnen und Patienten, mit einer vorherigen Kinaseinhibitor-Einnahme von weniger als 7 Tagen durften nach Einwilligung des pU an der Studie teilnehmen, sofern der Abbruchgrund weder eine Unverträglichkeit noch ein Krankheitsprogress war. Eine vorangegangene systemische Therapie (mit anderen Wirkstoffen als Kinaseinhibitoren) oder eine Strahlentherapie, die mehr als 14 Monate vor der Aufnahme in die Studie durchgeführt wurde, war zulässig.

In die Studie wurden insgesamt 291 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Selpercatinib (N = 193) oder einer Behandlung mit Cabozantinib oder Vandetanib (N = 98) randomisiert. Ob eine Patientin / ein Patient bei Zuordnung zur Vergleichsgruppe Cabozantinib oder Vandetanib erhalten wird, wurde vor der Randomisierung für jede Patientin / jeden Patienten von der Prüffärztin / dem Prüfarzt festgelegt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach RET-Mutationstyp (M918T vs. andere) und nach der vorgesehenen Behandlung bei Einschluss in die Vergleichsgruppe (Cabozantinib vs. Vandetanib). Für die Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe war während der Studie ein Wechsel von Cabozantinib zu Vandetanib nicht erlaubt. Ein Wechsel von Vandetanib zu Cabozantinib war in Ausnahmesituationen, in denen Vandetanib nicht verfügbar war, unter bestimmten Voraussetzungen möglich.

Die Behandlung mit der Studienmedikation wurde fortgesetzt, bis eine Krankheitsprogression durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (BICR) bestätigt wurde, eine inakzeptable Toxizität auftrat oder der Tod eintrat. Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe, die die Behandlung aufgrund einer radiologischen Krankheitsprogression abbrechen und Cabozantinib oder Vandetanib erhielten, konnten auf Selpercatinib umgestellt werden.

Die Behandlung mit Selpercatinib sowie Cabozantinib und Vandetanib entsprach weitgehend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation [14-16]. Abweichend von der Empfehlung in der Fachinformation war in der Studie die Selpercatinib-Gabe auch nach Krankheitsprogression möglich, wenn nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes weiterhin ein klinischer Nutzen bestand. Darüber hinaus weicht die Dosierung für Jugendliche in der Studie von den Fachinformationen ab. In der Studie gab es eine Formel nach der in Abhängigkeit von der Körperoberfläche der Patientin oder des Patienten die Dosis errechnet wurde, während in den Fachinformationen eine Grenze von 50 kg Körpergewicht die 2 Dosisstufen 120 mg und 160 mg 2-mal täglich trennt [14]. Diese Abweichung betrifft in der Studie LIBRETTO-531 allerdings nur 1 Patientin oder 1 Patient im Alter unter 18 Jahre, da alle weiteren eingeschlossenen Patientinnen und Patienten älter als 18 Jahre waren.

Primärer Endpunkt der Studie LIBRETTO-531 ist das progressionsfreie Überleben. Patienten-relevante sekundäre Endpunkte umfassen das Gesamtüberleben sowie weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Datenschnitte

Für die Studie LIBRETTO-531 liegen laut Angaben des pU in Modul 4 B 2 Datenschnitte vor:

- Datenschnitt vom 22.05.2023: präspezifizierter Datenschnitt für die Interimsanalyse nach dem Auftreten von 56 PFS Ereignissen
- Datenschnitt vom 11.03.2024: dieser Datenschnitt wurde nach Angaben des pU in Modul 4 B für die jährlichen Erneuerung der bedingten Zulassung durchgeführt

Der pU legt in Modul 4 B ausschließlich Ergebnisse zum Datenschnitt vom 11.03.2024 vor. Die Ergebnisse des Datenschnitts vom 22.05.2023 stellt der pU ergänzend in Anhang 4 G dar.

Aufgrund der im Vergleich zur geplanten Interimsanalysen vom 22.05.2023 längeren Beobachtungszeit mit der damit verbundenen höheren Ereigniszahl sowie der durch externe Regulierungsbehörden initiierten Auswertungen wird der vom pU in Modul 4 B vorgelegte Datenschnitt vom 11.03.2024 für die Bewertung herangezogen.

Zum Datenschnitt vom 11.03.2024 ist anzumerken, dass gemäß Angaben in den Zulassungsunterlagen aufgrund der bedingten Zulassung für den pU die spezifische Verpflichtung bestand, die Angaben in der Summary of Product Characteristics (SmPC) zu Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik auf der Grundlage der Ergebnisse der Studie LIBRETTO-531 zu aktualisieren. Im Zuge dessen forderte die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) den pU auf, aktuelle Daten zum Gesamtüberleben zu übermitteln, sobald diese verfügbar sind. In der Folge reichte der pU zum Datenschnitt vom 11.03.2024 Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie Auswertungen zu weiteren Endpunkten ein. Die Wahl des Zeitpunkts (11.03.2024) begründet der pU in dem Assessment Report damit, dass zu diesem Zeitpunkt das standardmäßige Safety-Update für die Food and Drug Administration (FDA) erstellt wurde. Der pU hat zu diesem Datenschnitt Analysen zu allen relevanten Endpunkten mit dem Dossier vorgelegt.

Es ist zudem anzumerken, dass der pU gemäß den Angaben in den Zulassungsunterlagen für die jährliche Erneuerung der bedingten Zulassung zudem Safety-Auswertungen zum Stichtag 08.05.2024 übermittelt hat, die somit einen etwas längeren Beobachtungszeitraum abdecken. Zu diesem Stichtag liegen in Modul 4 B keine Ergebnisse vor. Allerdings wird aufgrund der unmittelbaren zeitlichen Nähe zum betrachteten Datenschnitt nicht von relevanten Änderungen ausgegangen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
LIBRETTO-531	
Mortalität	
Gesamtüberleben	▪ bis zur finalen Analyse ^a für den Endpunkt Gesamtüberleben oder bis zum Studienende ^b (je nachdem, was zuerst eintritt)
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	▪ bis maximal 120 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation
Schmerz (Worst Pain NRS)	▪ bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation, maximal aber bis 1 Jahr nach Behandlungsbeginn
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	▪ bis maximal 120 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	▪ bis maximal 120 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	▪ bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation ^{c, d}
a. nach Auftreten von ca. 125 Ereignissen für den Endpunkt Gesamtüberleben b. bis maximal 6 Jahre nach Beginn der 1. Studienvsiste der 1. Patientin bzw. des 1. Patienten c. Nach dem 30 Tage Follow-up werden ausschließlich SUEs, welche in Bezug zur Studienbehandlung stehen, bis zum Tod, Loss to Follow-up oder bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie (je nachdem, was zuerst eintritt) nachbeobachtet. d. Diskrepante Angaben zwischen Modul 4 B und Studienprotokoll. Gemäß Modul 4 B wurden die UEs bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie (je nachdem, was zuerst eintritt) beobachtet. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NRS: Numerische Rating Skala; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Für die patientenberichteten Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität war mit Ausnahme des Endpunkts Schmerz (erhoben mit der Worst Pain Numerischen Ratingskala [NRS]) eine Nachbeobachtung bis maximal 120 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation geplant. Für den Endpunkt Schmerz war eine Nachbeobachtung bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation, begrenzt auf 1 Jahr nach Beginn der Studienbehandlung, vorgesehen. Die geplante Nachbeobachtung für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen betrug 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation.

Die Beobachtungszeiten für Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 bzw. 120 Tage) oder auch nur das erste Behandlungsjahr erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch die Nebenwirkungen – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Selpercatinib N = 193	Cabozantinib oder Vandetanib N = 98
Studie LIBRETTO-531		
Alter [Jahre], MW (SD)	54 (14)	54 (14)
Alter (Kategorien), n (%)		
< 18 Jahre	1 (< 1)	0 (0)
18 bis < 65 Jahre	143 (74)	72 (73)
≥ 65 Jahre	49 (25)	26 (27)
Geschlecht [w / m], %	40 / 60	31 / 69
Abstammung, n (%)		
asiatisch	43 (22)	24 (24)
schwarz	5 (3)	2 (2)
kaukasisch	116 (60)	52 (53)
keine Angabe	29 (15)	20 (20)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Diagnosestellung bis Beginn der Studienbehandlung [Monate], Median [Q1; Q3]	42,7 [15,2; 98,9]	61,6 [20,2; 141,0]
RET-Testmethode, n (%)		
NGS	173 (90)	90 (92)
PCR/Sanger-Sequenzierung	20 (10)	8 (8)
RET-Probenart, n (%)		
Blut	15 (8)	7 (7)
metastasiertes Tumorgewebe	80 (42)	44 (45)
primäres Tumorgewebe	89 (46)	46 (47)
keine Angabe	10 (5)	1 (1)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Selpercatinib N = 193	Cabozantinib oder Vandetanib N = 98
RET-Mutation, n (%)		
RET M918T Mutation	121 (63)	61 (62)
andere RET-Mutation	72 (37)	37 (38)
Erkrankungsstadium, n (%)		
M0	21 (11)	3 (3)
M1	141 (73)	83 (85)
MX	18 (9)	6 (6)
keine Angabe	13 (7)	6 (6)
ECOG-Performance Status, n (%)		
0	122 (64)	55 (57)
1	70 (37)	39 (40)
2	0 (0)	3 (3)
fehlend	1 (< 1)	1 (1)
vorherige Krebstherapie		
chirurgisches Verfahren	167 (87)	85 (87)
Bestrahlung	58 (30)	39 (40)
systemische und lokoregionäre Therapien	2 (1)	4 (4)
Therapieabbruch, n (% ^a) ^b	25 (13)	75 (77)
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^c	k. A. ^c
a. eigene Berechnung b. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Krankheitsprogress (4 % vs. 34 %) und UEs (3 % vs. 29 %). Darüber hinaus haben 0 % vs. 1 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen. Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (Interventionsarm: 3 % vs. Kontrollarm: 6 %). c. Es liegen keinen Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch vor. Bei den in Modul 4 B vorliegenden Angaben zu Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch handelt es sich gemäß Studienunterlagen um Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NGS: Next Generation Sequencing; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged During Transfection; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 54 Jahre alt und es gab nur eine Patientin oder einen Patienten unter 18 Jahre. Die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme sind überwiegend männlich (60 % im Interventionsarm und 69 % im Vergleichsarm) und sind zum großen Teil weißer Abstammung

(60 % und 53 %). Etwa 63 % der Patientinnen und Patienten haben die RET-Mutation M918T und 87 % haben in der vorherigen Krebstherapie ein chirurgisches Verfahren durchlaufen. Die Krankheitsdauer war im Interventionsarm im Median kürzer als im Vergleichsarm (42,7 Monate vs. 61,6 Monate).

Ein Therapieabbruch trat bei 77 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm auf und war damit deutlich häufiger als im Interventionsarm, für den der Anteil 13 % betrug. Zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch liegen keine Angaben vor.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte. Angaben zu mittleren Beobachtungsdauern liegen nicht vor.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib

Studie	Selpercatinib	Cabozantinib oder Vandetanib	
Dauer Studienphase	N = 193	N = 98	
Endpunktkategorie / Endpunkt		Cabozantinib	Vandetanib
		N = 73	N = 25
LIBRETTO-531			
Behandlungsdauer [Monate] ^a			
Median [Q1; Q3]		9,2 [3,9; 15,2]	18,8 [9,4; 30,2]
Mittelwert (SD)		10,6 (7,9)	20,4 (13,0)
Behandlungsdauer [Monate] ^a			
Median [Q1; Q3]	24,8 [16,8; 32,9]	11,3 [4,6; 16,8]	
Mittelwert (SD)	24,4 (10,2)	13,1 (10,3)	
Beobachtungsdauer [Monate]			
Gesamtüberleben ^b			
Median [Q1; Q3]	24,7 [17,5; 32,6]	25,0 [17,0; 32,0]	
Morbidität			
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)			
Median [Q1; Q3]	21,7 [13,9; 28,0]	9,4 [3,8; 16,6]	
Schmerz (Worst Pain NRS)			
Median [Q1; Q3]	11,8 [11,8; 11,8]	10,1 [3,7; 11,8]	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			
Median [Q1; Q3]	21,7 [13,9; 28,0]	9,4 [3,8; 16,6]	
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)			
Median [Q1; Q3]	21,7 [13,9; 28,0]	9,4 [3,8; 16,6]	
Nebenwirkungen			
UEs			
Median [Q1; Q3]	23,2 [15,9; 31,8]	11,6 [5,9; 19,2]	
PRO-CTCAE			
Median [Q1; Q3]	keine geeigneten Daten ^c		
a. eigene Berechnung aus Angaben in Wochen			
b. Die Beobachtungsdauern für Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben wurden mit der Kaplan-Meier-Methode und mit inverser Zensierung berechnet.			
c. Zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1.			
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerische Rating Skala; PRO: Patient Reported Outcome; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala			

In der Studie LIBRETTO-531 ist die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm mit 24,8 Monaten deutlich länger als im Vergleichsarm mit 11,3 Monaten.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben ist in beiden Studienarmen mit ca. 25 Monaten vergleichbar. In den anderen Endpunktkategorien zeigt sich – mit Ausnahme des Endpunkts Schmerz (erhoben mittels Worst Pain NRS) – jeweils eine deutlich längere mediane Beobachtungsdauer im Interventionsarm als im Vergleichsarm. Dies ist durch die Koppelung der Beobachtungsdauer an die Behandlungszeit begründet (siehe Tabelle 8). Die mediane Beobachtungsdauer des Endpunkts Schmerz ist zwischen dem Interventionsarm mit 11,8 Monaten und dem Vergleichsarm mit 10,1 Monaten vergleichbar, da die Erhebung dieses Endpunkts auf maximal 1 Jahr nach Beginn der Studienbehandlung begrenzt war. Allerdings zeigen sich bei der Betrachtung der Angaben zu den Quartilen deutliche Unterschiede in den Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen. Während im Vergleichsarm ein Viertel der Patientinnen und Patienten weniger als 4 Monate (Q1: 3,7 Monate) beobachtet wurde, betrug die Beobachtungsdauer für die Patientinnen und Patienten im Selpercatinib-Arm zum überwiegenden Anteil 1 Jahr (Q1: 11,8 Monate).

Die Unterschiede in den Beobachtungszeiten werden bei der Herleitung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen berücksichtigt.

Wie bei der Beschreibung der Studiencharakteristika erläutert, geht aus den Studienunterlagen hervor, dass unter bestimmten Voraussetzungen für die Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe ein Therapiewechsel von Vandetanib zu Cabozantinib in Ausnahmesituationen zulässig war, sofern Vandetanib nicht verfügbar war. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, bei denen ein solcher Therapiewechsel im Studienverlauf erfolgte, liegen nicht vor. Auch geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, inwieweit diese Therapiewechsel innerhalb der Vergleichsgruppe in die Darstellung der Beobachtungszeiten eingingen. Diese Regelung wurde mit Protokolländerung vom 06.04.2022 („Amendment (f)“ zum Studienprotokoll) eingeführt.

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben. Die Angaben sind Modul 4 B Anhang 4 G des Dossiers entnommen.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib

Studie Art der Therapie Wirkstoff	Selpercatinib N = 193	Cabozantinib oder Vandetanib N = 98
LIBRETTO-531		
Patientinnen und Patienten mit Progress (BICR Beurteilung), n (%)	34 (17,6)	47 (48,0)
Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie		
Gesamt (jede nachfolgende Antitumor-Therapie) ^a , n (%)	6 (3,1)	15 (15,3)
systemische Therapie	4 (2,1)	15 (15,3)
Selpercatinib ^b	1 (0,5)	11 (11,2)
Prüfpräparat	0 (0)	2 (2,0)
Pralsetinib	2 (1,0)	0 (0)
Cabozantinib	1 (0,5)	0 (0)
Sorafenib	0 (0)	1 (1,0)
Vandetanib	0 (0)	1 (1,0)
chirurgisches Verfahren	0 (0)	1 (1,0)
Bestrahlung	2 (1,0)	0 (0)
Gesamt (jede Antitumor-Therapie nach Krankheitsprogression) ^a , n (%)	3 (1,6)	4 (4,1)
systemische Therapie	1 (0,5)	4 (4,1)
Selpercatinib ^b	0 (0)	3 (3,1)
Cabozantinib	1 (0,5)	0 (0)
Vandetanib	0 (0)	1 (1,0)
chirurgisches Verfahren	0 (0)	0 (0)
Bestrahlung	2 (1,0)	0 (0)
a. Patientinnen und Patienten können in mehr als einer Therapieart gezählt werden, werden aber höchstens 1-mal innerhalb einer Therapieart gezählt. b. Der gemäß Studienplanung vorgesehene Wechsel der Behandlung auf Selpercatinib ist offensichtlich nicht oder allenfalls teilweise in diesen Angaben enthalten. BICR: Blinded Independent Central Review; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen erhielten die Patientinnen und Patienten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität. Eine nachfolgende weitere Antitumor-Therapie war in beiden Studienarmen möglich. Für die Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm ist beschrieben, dass im Falle des Auftretens einer Krankheitsprogression ein Wechsel in den Selpercatinib-Arm möglich war. Voraussetzung war unter anderem, dass eine ausreichende hämatologische, hepatische und renale Funktion vorlag, alle auf Cabozantinib oder Vandetanib

zurückzuführenden Toxizitäten abgeklungen waren und der ECOG-PS der Patientinnen und Patienten weiterhin bei 0-2 lag.

In Modul 4 B liegen keine Informationen zu den eingesetzten Folgetherapien vor. Es findet sich lediglich die Angabe, dass 35 Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms mit einer bestätigten radiologischen Krankheitsprogression zu einer Behandlung mit Selpercatinib gewechselt und mindestens eine Selpercatinib-Dosis eingenommen haben.

Allerdings stellt der pU in Anhang 4 G zu Modul 4 B Auswertungen zu antineoplastischen Folgetherapien dar (siehe Tabelle 11). Die Angaben beziehen sich zum einen auf jede nachfolgende Anti-Tumorthherapie und zum anderen auf jede Antitumor-Therapie nach Krankheitsprogression. Eine weitere Konkretisierung oder Erläuterung legt der pU nicht vor. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie war im Interventionsarm deutlich geringer als im Vergleichsarm (3,1 % vs. 15,3 % der Patientinnen und Patienten). Selpercatinib stellte im Vergleichsarm die am häufigsten eingesetzte Folgetherapie (11,2 %) dar.

Es ist unklar, inwieweit die vom pU vorgelegten Angaben den Einsatz von Folgetherapien in der Studie LIBRETTO-531 vollständig abbilden. So haben gemäß Tabelle 11 lediglich 3 Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms eine nachfolgende Antitumor-Therapie mit Selpercatinib nach Krankheitsprogression erhalten. Dies widerspricht den Angaben des pU in Modul 4 B, dass wie oben beschrieben 35 Patientinnen und Patienten nach Progress zu einer Behandlung mit Selpercatinib gewechselt haben.

Auch erscheint die Anzahl der in Tabelle 11 genannten Folgetherapien insgesamt sehr niedrig und unterscheidet sich zwischen den beiden Studienarmen. So haben gemäß Angaben des pU nach Krankheitsprogression im Interventionsarm lediglich 3 Patientinnen und Patienten (ca. 9 %) und im Vergleichsarm 4 Patientinnen und Patienten (ca. 9 %) eine Folgetherapie erhalten. Berücksichtigt man allerdings zusätzlich die 35 Patientinnen und Patienten, die nach Progress zu einer Behandlung mit Selpercatinib gewechselt haben, so ist davon auszugehen, dass anders als im Interventionsarm der ganz überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Folgetherapie nach Progress der Erkrankung erhalten hat.

Insgesamt spiegeln die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe die Empfehlung der S3-Leitlinie sowie der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [17,18] wider, wonach in der Zweitlinie bei Progress unter einem Tyrosinkinaseinhibitor je nach vorheriger Therapie andere Tyrosinkinaseinhibitoren im Rahmen eines individuellen Heilversuchs eingesetzt werden können, darunter je nach Vortherapie auch Selpercatinib, Cabozantinib und Vandetanib. Zudem erscheint grundsätzlich nachvollziehbar, dass nur ein Teil der Patientinnen und Patienten mit Progress eine Folgetherapie erhält, da aus der S3-Leitlinie der AWMF hervorgeht, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten auch im Stadium der fortgeschrittenen Metastasierung nur langsam progredient ist und eine kaum eingeschränkte

Lebensqualität hat, weshalb der alleinige Nachweis der Metastasierung und eines Progresses keine Therapie-Indikation ist [17]. Vor diesem Hintergrund ist es nachvollziehbar, dass nicht alle Patientinnen und Patienten nach Progress eine unmittelbare Folgetherapie erhalten. Der pU legt hierzu keine Informationen vor. Allerdings verbleibt die auffällige Diskrepanz, dass basierend auf den vorliegenden Daten deutliche Unterschiede bei der Häufigkeit des Einsatzes von Folgetherapien zwischen den Studienarmen bestehen.

In der vorliegenden Datensituation bleibt unklar, aus welchem Grund ein deutlicher Unterschied zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm beim Einsatz von Folgetherapie - einschließlich Therapiewechsel nach Progression auf Selpercatinib - besteht. Insbesondere bleibt offen, ob in beiden Armen die gleichen Kriterien für die Entscheidung des Zeitpunkts der einzusetzenden Folgetherapie angesetzt wurden, oder ob der explizit vorgesehene Wechsel vom Vergleichsarm zu einer Behandlung mit Selpercatinib zu einem früheren sowie häufigeren Einsatz einer Folgetherapie im Vergleichsarm geführt hat.

Insgesamt führen die beschriebenen unklaren Punkte jedoch nicht zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
LIBRETTO-531	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie LIBRETTO-531 als niedrig eingestuft. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU führt an, dass RET-Mutationen bekannte onkogene Treiber seien, insbesondere beim MTC. Hierfür ergeben sich aus Sicht des pU mit Verweis auf Abschnitt 3.2.4 des Modul 3 B aus

der Literatur Werte von 55,8 % bis 75 %. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ergibt sich laut pU insbesondere aus der Strukturgleichheit der Patientencharakteristika der Studienpopulation mit den entsprechenden Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet in der Routineversorgung in Deutschland.

Bei der Studie LIBRETTO-531 handele es sich um eine internationale Studie, die neben Patienten in deutschen Zentren auch Patienten aus Zentren in mehreren europäischen Ländern einschlieÙe (Belgien, Frankreich, Griechenland, Italien, Niederlande, Polen, Spanien, Tschechien, Vereinigtes Königreich). Das mediane Alter der Patientinnen und Patienten in der Studie LIBRETTO-531 betrage 56 Jahre im Selpercatinib-Arm bzw. 53,5 Jahre im Cabozantinib/Vandetanib-Arm und läge somit im Bereich des medianen Erkrankungsalters in Deutschland (Frauen: 51 Jahre, Männer 55 Jahre). Mit 40,4 % im Selpercatinib-Arm bzw. 30,6 % im Vergleichsarm sei der Anteil an weiblichen Patienten mit fortgeschrittenem MTC geringer als der weiblichen Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen in Deutschland. Der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten sei kaukasischer Abstammung (70,7 % bzw. 66,7 %) und entspreche damit im Wesentlichen der Bevölkerungszusammensetzung in Deutschland.

Darüber hinaus bildet aus Sicht des pU der Behandlungsmodus des Vergleichsarms mit Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl von Cabozantinib und Vandetanib die Versorgungssituation in Deutschland (ohne Berücksichtigung von Selpercatinib) realistisch ab.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - Schmerz, erhoben anhand der Worst Pain NRS
 - Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - PRO-CTCAE
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Schmerz (Worst Pain NRS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Spezifische UEs ^b
LIBRETTO-531	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c	ja
a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Mundtrockenheit (PT, UEs), Diarrhö (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Erbrechen (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs), Asthenie (PT, UEs), Schleimhautentzündung (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PT, UEs), Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs). c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; NRS: Numerische Rating Skala; PRO: Patient Reported Outcome; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala										

Anmerkungen zu Endpunkten

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden Auswertungen auf Basis aller randomisierten Patientinnen und Patienten herangezogen. Die vom pU in Modul 4 B zusätzlich vorgelegten Sensitivitätsanalysen, in denen unter anderem Patientinnen und Patienten mit Beginn einer neuen systemischen Therapie einschließlich einem Wechsel vom Vergleichs- in den Interventionsarm, zensiert wurden, sind für die vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant.

Vom pU vorgelegte Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der Studie LIBRETTO-531 werden die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC-QLQ-C30, der Schmerz anhand einer numerischen

Bewertungsskala (Worst Pain NRS) und der Gesundheitszustand anhand des EQ-5D VAS erhoben.

Auswertungen anhand des EORTC-QLQ-C30 (Skalenspannweite 0 bis 100)

Der pU legt in Modul 4 B für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben anhand des EORTC-QLQ-C30) Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung bzw. erstmaligen Verbesserung der Symptome jeweils basierend auf einem Anstieg bzw. einer Reduktion der jeweiligen Symptomskala um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline vor.

Ergänzend stellt der pU in Anhang 4 G folgende Auswertungen dar:

- Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung / bestätigten Verbesserung der Symptome basierend auf einem Anstieg / einer Reduktion der jeweiligen Symptomskala um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline, definiert als Anstieg / Reduktion der jeweiligen EORTC QLQ-C30 Symptomskala um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline, die sich in der nachfolgenden Erhebung bestätigt.
- Veränderung der jeweiligen Symptomskala über die Zeit gegenüber Baseline (MMRM-Analyse).

Auswertungen zum Endpunkt Schmerz anhand der Worst Pain NRS (Skalenspannweite 0 bis 10)

Bei der Worst Pain NRS handelt es sich um eine Skala mit einer Spannweite von 0 bis 10 Punkten, wobei 0 für „keine Schmerzen“ und 10 für „stärkste Schmerzen, die man sich vorstellen kann“ steht. Der Erhebungszeitraum mittels NRS umfasst die letzten 24 Stunden und wird täglich von den Patientinnen und Patienten dokumentiert. In die Auswertung gehen die durchschnittlichen wöchentlichen Werte ein.

Der pU legt in Modul 4 B Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung / Verbesserung, definiert als ein Anstieg / Reduktion des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline vor. Zudem stellt der pU Ergebnisse der Auswertungen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung / Verbesserung dar, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Anstieg / zur ersten Reduktion um ≥ 2 Punkte gegenüber Baseline mit Bestätigung im nächsten Zyklus.

Auswertungen zum Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS (Skalenspannweite 0 bis 100)

Der pU legt in Modul 4 B Auswertungen zur Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Verschlechterung / Verbesserung vor. Eine erstmalige Verschlechterung / Verbesserung ist erreicht, sobald eine Abnahme / Zunahme um mindestens 15 Punkte gegenüber Baseline

gemessen wird. Ergänzend stellt der pU in Anhang 4 G Ergebnisse zur Veränderung der mittels der EQ-5D VAS erhobenen Werte gegenüber Baseline (MMRM-Analyse) dar.

Für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Auswertungen

Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs ist für die vorliegende Nutzenbewertung primär eine Auswertung zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes relevant.

Für die genannten Endpunkte unterscheiden sich jeweils die Beobachtungszeiten deutlich zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 10). Für den Endpunkt Schmerz erhoben mittels einer NRS sind die medianen Beobachtungszeiten zwar vergleichbar, allerdings zeigen sich in der Betrachtung der Quartile deutliche Unterschiede in der Verteilung der Beobachtungszeiten zwischen beiden Studienarmen. Während im Vergleichsarm ein Viertel der Patientinnen und Patienten weniger als 4 Monate (Q1: 3,7 Monate) beobachtet wurde, betrug die Beobachtungsdauer für die Patientinnen und Patienten im Selpercatinib-Arm zum überwiegenden Anteil 1 Jahr (Q1: 11,8 Monate). Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten bzw. der unterschiedlichen Verteilung (Endpunkt Schmerz) zwischen den Studienarmen werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht die vom pU vorgelegten Auswertungen zur bestätigten Verschlechterung, sondern die Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung werden die Responderanalysen unter Verwendung der folgenden Responsekriterien herangezogen:

- EORTC QLQ-C30: jeweils Verschlechterung ≥ 10 Punkte (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100)
- Schmerz (Worst Pain NRS): Verschlechterung um ≥ 2 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 10)
- EQ-5D VAS: Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100)

Das Responsekriterium für den Endpunkt Schmerz (Worst Pain NRS) war im Statistical Analysis Plan (SAP) präspezifiziert, während die Responsekriterien für die Endpunkte Symptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) nicht im Studienprotokoll präspezifiziert waren. Da die für die Auswertungen verwendeten Responsekriterien den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [19] beschriebenen Kriterien für Responsekriterien, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbilden, entsprechen, werden die Responderanalysen für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten zu Nebenwirkungen (PRO-CTCAE)

In der Studie LIBRETTO-531 wurden Nebenwirkungen auch mit dem Instrument PRO-CTCAE erhoben. Insgesamt stellt das System PRO-CTCAE eine wertvolle Ergänzung zur üblichen

Erhebung und Auswertung der UEs dar. Das System umfasst insgesamt 78 symptomatische UEs des CTCAE-Systems, die auf die jeweilige Studiensituation angepasst zu einem Fragebogen zusammengestellt werden. Der Auswahlprozess sollte bei einer Erhebung a priori geplant und transparent durchgeführt werden. Die Auswahl der einzelnen symptomatischen UEs muss nachvollziehbar sein, z. B. die Erfassung aller wichtigen potenziellen UEs der Wirkstoffe im Interventions- und Vergleichsarm. Zur ausführlichen Beschreibung des PRO-CTCAE Systems siehe die entsprechenden Ausführungen in der Nutzenbewertung A20-87 [20].

Gemäß den Studienunterlagen wurden in der Studie LIBRETTO-531 folgende symptomatische UEs des PRO-CTCAE Systems erhoben:

- Diarrhö
- Hand-Fuß-Syndrom
- Appetitmangel
- Übelkeit
- Fatigue
- Geschmacksveränderungen
- Wunden im Mund/Rachenraum
- Verstopfung
- Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Mundtrockenheit
- Hautausschlag
- Akne

Gemäß Angaben in den Studienunterlagen waren die Entscheidungsregeln für die Auswahl der endgültigen Symptomgruppe, maximal 20 Items auszuwählen, um die Belastung für die Patientinnen und Patienten bei der Erhebung zu minimieren. Zudem sollten mindestens die 5 häufigsten genannten UEs von Selpercatinib, Cabozantinib und Vandetanib einbezogen werden, die in den relevanten klinischen Studien aufgetreten waren und in den Packungsbeilagen in den Vereinigten Staaten beschrieben waren.

Für die Auswertung des PRO-CTCAE wird in den Studienunterlagen darauf verwiesen, dass es keine offizielle Auswertungsmethode gibt.

Der in der Studie LIBRETTO-531 eingesetzte Auswahlprozess von UEs aus dem PRO-CTCAE-System erscheint angemessen, auf eine weitergehende Prüfung wurde allerdings verzichtet,

da die vom pU vorgelegten Daten zum Endpunkt PRO-CTCAE nicht geeignet sind. Der pU legt ausschließlich deskriptive Auswertungen zum mittleren Scorewert bzw. mittlere Veränderungen des Scorewerts im Vergleich zu Baseline über die einzelnen Messzeitpunkte, aber keine Analysen zum Vergleich der Behandlungsarme vor. Hinzu kommt, dass im Studienverlauf bedeutsame Anteile an fehlenden Werten auftreten, die zudem differenziell zwischen beiden Studienarmen sind mit einer deutlich stärkeren Abnahme im Vergleichsarm. Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, den Zusatznutzen von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beurteilen.

Anmerkungen zu weiteren vom pU in Modul 4 B vorgelegten Endpunkten

EORTC-IL19

In der einzuschließenden Studie wurde zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zusätzlich zum EORTC QLQ-C30 der EORTC-IL19 eingesetzt. Der EORTC-IL19 entspricht inhaltlich der Domäne körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (5 Fragen), wurde jedoch häufiger erhoben. In der Studie LIBRETTO-531 wurde mit dem QLQ-C30 die gesundheitsbezogene Lebensqualität umfänglich erhoben, wobei die einzelnen Skalen die Teilaspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abbilden. Der Endpunkt „körperliche Funktion“ erhoben mittels des EORTC-IL19 wird daher nicht zusätzlich herangezogen.

FACT-GP5

Der pU legt in Modul 4 B für den Endpunkt Belastung durch Nebenwirkungen der Therapie Auswertungen auf Basis der Erhebung eines Einzelitems des FACT-G-Fragebogens (Item GP5: „I am bothered by side effects of treatment“) vor. Die Erhebung der Belastung durch Nebenwirkungen der Therapie über dieses Einzelitem ist jedoch inhaltlich nicht sinnvoll. Für die einzelne Patientin oder den einzelnen Patienten ist häufig nicht zu unterscheiden, ob sich die Belastung im Einzelfall auf Nebenwirkungen der Therapie zurückführen lässt oder auf eine andere Ursache, wie die Symptomatik der Grunderkrankung. Eine einheitliche Erhebung der Belastung durch Nebenwirkungen der Therapie ist aus diesem Grund nicht möglich. Somit sind die vom pU vorgelegten Auswertungen auf Basis der Einzelfrage zur Belastung durch Nebenwirkungen der Therapie für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Schmerz (Worst Pain NRS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	PRO-CTC AE	Spezifische UEs ^b
LIBRETTO-531	N	N	H ^{c, d, e}	H ^{c, d, e}	H ^{c, d, e}	H ^{c, d, e}	H ^d	H ^d	H ^f	— ^g	H ^{c, d}

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .

b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Mundtrockenheit (PT, UEs), Diarrhö (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Erbrechen (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs), Asthenie (PT, UEs), Schleimhautentzündung (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PT, UEs), Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs).

c. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; gilt bei den weiteren spezifischen UEs für nicht schwere UEs

d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern

e. im Studienverlauf stark sinkender, zwischen den Therapiearmen differenzieller Rücklauf von Fragebogen

f. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch

g. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; NRS: Numerische Rating Skala; PRO: Patient Reported Outcome; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Die Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über die Instrumente EORTC QLQ-C30, Schmerz (Worst Pain NRS) sowie EQ-5D VAS haben ein hohes Verzerrungspotenzial. Ein Grund ist die fehlende Verblindung, da die Endpunkte durch die Patientinnen und Patienten subjektiv erhoben werden. Weiterhin liegen im Studienverlauf stark steigende und zwischen den

Behandlungsarmen differenzielle Anteile fehlender Fragebogen vor. Diese verkürzten Beobachtungen können potenziell informative Gründe haben, zum Teil hervorgerufen durch die Kopplung der Erhebung der Fragebogen an die Studienbehandlung bzw. Krankheitsprogression (siehe Tabelle 8).

Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs ist das Verzerrungspotenzial hoch, da aufgrund des unverblindeten Studiendesigns eine subjektive Entscheidung zum Therapieabbruch vorliegt. Die Ergebnissicherheit ist zusätzlich dadurch eingeschränkt, dass ein Therapieabbruch auch aus anderen Gründen als wegen UEs erfolgen kann. Diese Gründe stellen ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Bei den Ergebnissen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist das hohe Verzerrungspotenzial auf die verkürzten Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern zurückzuführen. Diese ergeben sich daraus, dass die Erhebung von Nebenwirkungen an das Ende der Studienbehandlung (siehe Tabelle 8) gekoppelt ist. Bei den nicht schweren / nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen führt darüber hinaus das unverblindete Studiendesign aufgrund der subjektiven Endpunkterhebung zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Anmerkung zur Aussagesicherheit verschiedener Endpunkte

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte Stomatitis (PT, UEs), Schleimhautentzündung (PT, UEs) und Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PT, UEs) wird zunächst als hoch eingestuft (Begründung siehe oben). Für die Ergebnisse dieser Endpunkte ist trotz eines hohen Verzerrungspotenzials von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen. Dies ergibt sich aufgrund der Größe der jeweiligen Effekte und dem frühen Auftreten der Ereignisse im zeitlichen Verlauf (siehe Abbildung 26, Abbildung 28 und Abbildung 30 in I Anhang B.4). Für die genannten Endpunkte ist anhand der Kaplan-Meier-Kurven ersichtlich, dass im Vergleichsarm direkt zu Beginn Ereignisse auftreten und die Kurve entsprechend stark abfällt, während diese im Interventionsarm stabil bleibt.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Selpercatinib mit Cabozantinib oder Vandetanib bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B dargestellt, Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs in I Anhang C.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Selpercatinib		Cabozantinib oder Vandetanib		Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
LIBRETTO-531					
Mortalität					
Gesamtüberleben	193	n. e. 10 (5,2)	98	n. e. 16 (16,3)	0,28 [0,12; 0,61]; < 0,001
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^b)					
Fatigue	193	4,6 [2,73; 7,46] 128 (66,3)	98	1,2 [0,99; 1,91] 68 (69,4)	0,56 [0,41; 0,76]; < 0,001
Übelkeit und Erbrechen	193	19,4 [11,01; 24,87] 97 (50,3)	98	2,2 [1,81; 4,63] 56 (57,1)	0,44 [0,32; 0,62]; < 0,001
Schmerzen	193	5,7 [2,89; 11,07] 115 (59,6)	98	1,9 [1,12; 2,63] 65 (66,3)	0,54 [0,39; 0,74]; < 0,001
Dyspnoe	193	27,4 [10,15; n. b.] 94 (48,7)	98	10,6 [6,47; 22,60] 44 (44,9)	0,79 [0,55; 1,13]; 0,195
Schlaflosigkeit	193	n. e. [16,62; n. b.] 79 (40,9)	98	2,8 [2,10; 19,42] 51 (52,0)	0,55 [0,39; 0,79]; < 0,001
Appetitverlust	193	35,9 [19,35; n. b.] 82 (42,5)	98	2,0 [1,87; 3,71] 64 (65,3)	0,28 [0,20; 0,39]; < 0,001
Verstopfung	193	2,9 [2,14; 4,47] 131 (67,9)	98	3,7 [1,91; 14,03] 51 (52,0)	1,04 [0,75; 1,45]; 0,795
Diarrhö	193	n. e. [10,81; n. b.] 85 (44,0)	98	2,0 [1,45; 3,25] 58 (59,2)	0,39 [0,28; 0,55]; < 0,001
Schmerz (Worst Pain NRS) – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^c	193	n. e. 44 (22,8)	98	9,1 [1,71; n. b.] 40 (40,8)	0,42 [0,27; 0,65]; < 0,001
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^d)	193	38,7 [24,87; n. b.] 72 (37,3)	98	3,7 [2,43; 7,98] 53 (54,1)	0,40 [0,28; 0,58]; < 0,001

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Selpercatinib		Cabozantinib oder Vandetanib		Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^e					
globaler Gesundheitsstatus	193	5,4 [3,71; 7,39] 123 (63,7)	98	1,8 [0,99; 1,91] 66 (67,3)	0,53 [0,39; 0,72]; < 0,001
körperliche Funktion	193	27,6 [11,60; n. b.] 87 (45,1)	98	2,7 [1,87; 3,68] 61 (62,2)	0,35 [0,25; 0,50]; < 0,001
Rollenfunktion	193	5,8 [3,75; 12,94] 114 (59,1)	98	1,9 [1,02; 2,96] 66 (67,3)	0,49 [0,36; 0,66]; < 0,001
emotionale Funktion	193	29,1 [20,30; n. b.] 81 (42,0)	98	5,2 [2,79; 9,26] 48 (49,0)	0,51 [0,35; 0,74]; < 0,001
kognitive Funktion	193	5,6 [4,21; 9,40] 123 (63,7)	98	4,4 [2,00; 6,47] 59 (60,2)	0,73 [0,53; 0,99]; 0,046
soziale Funktion	193	9,0 [4,70; 14,65] 110 (57,0)	98	2,2 [1,81; 3,68] 61 (62,2)	0,53 [0,38; 0,72]; < 0,001
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	193	0,3 [0,26; 0,30] 192 (99,5)	97	0,2 [0,13; 0,23] 96 (99,0)	–
SUEs	193	n. e. [33,12; n. b.] 59 (30,6)	97	30,3 [22,05; n. b.] 33 (34,0)	0,59 [0,38; 0,92]; 0,017
schwere UEs ^f	193	10,1 [5,06; 12,39] 119 (61,7)	97	1,9 [1,12; 4,60] 79 (81,4)	0,54 [0,40; 0,73]; < 0,001
Abbruch wegen UEs	193	n. e. 11 (5,7)	97	n. e. [18,17; n. b.] 31 (32,0)	0,11 [0,05; 0,23]; < 0,001
PRO-CTCAE			keine geeigneten Daten ^g		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	193	2,3 [1,25; 3,65] 135 (69,9)	97	0,5 [0,30; 0,92] 82 (84,5)	0,53 [0,40; 0,71]; < 0,001
Mundtrockenheit (PT, UEs)	193	n. e. 70 (36,3)	97	n. e. 10 (10,3)	3,65 [1,88; 7,09]; < 0,001
Diarrhö (PT, UEs)	193	n. e. 54 (28,0)	97	3,0 [1,84; 5,26] 61 (62,9)	0,27 [0,19; 0,40]; < 0,001
Übelkeit (PT, UEs)	193	n. e. 22 (11,4)	97	n. e. [13,73; n. b.] 34 (35,1)	0,22 [0,12; 0,38]; < 0,001

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Selpercatinib		Cabozantinib oder Vandetanib		Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Erbrechen (PT, UEs)	193	n. e. 19 (9,8)	97	40,0 [n. b.] 25 (25,8)	0,26 [0,14; 0,47]; < 0,001
Stomatitis (PT, UEs)	193	n. e. 7 (3,6)	97	n. e. 19 (19,6)	0,14 [0,06; 0,33]; < 0,001
Asthenie (PT, UEs)	193	n. e. 26 (13,5)	97	n. e. [33,08; n. b.] 27 (27,8)	0,37 [0,21; 0,63]; < 0,001
Schleimhautentzündung (PT, UEs)	193	n. e. 14 (7,3)	97	n. e. 24 (24,7)	0,23 [0,12; 0,45]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	193	n. e. [19,61; n. b.] 84 (43,5)	97	1,0 [0,59; 0,99] 78 (80,4)	0,27 [0,20; 0,37]; < 0,001
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PT, UEs)	193	n. e. 7 (3,6)	97	n. e. [2,53; n. b.] 42 (43,3)	0,06 [0,03; 0,13]; < 0,001
Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs ^f)	193	n. e. 21 (10,9)	97	n. e. 2 (2,1)	5,16 [1,21; 22,07]; 0,014
Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC, schwere UEs ^f)	193	n. e. 12 (6,2)	97	n. e. [30,29; n. b.] 19 (19,6)	0,19 [0,09; 0,41]; < 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs ^f)	193	n. e. 5 (2,6)	97	n. e. 7 (7,2)	0,29 [0,09; 0,93]; 0,027
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^f)	193	n. e. 4 (2,1)	97	n. e. 7 (7,2)	0,17 [0,05; 0,60]; 0,002
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs ^f)	193	n. e. 3 (1,6)	97	n. e. 5 (5,2)	0,17 [0,04; 0,74]; 0,008

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Selpercatinib		Cabozantinib oder Vandetanib		Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
a. Cox-Modell mit Stratifizierungsvariablen RET-Mutation und indizierter Therapie; p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test b. Eine Zunahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). c. Eine Zunahme des Scores Schmerz (Worst Pain NRS) um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10). d. Eine Abnahme des Scores EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). e. Eine Abnahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 g. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; NRS: Numerische Rating Skala; PRO: Patient Reported Outcome; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged During Transfection; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Davon ausgenommen sind die Ergebnisse der Endpunkte Stomatitis (PT, UEs), Schleimhautentzündung (PT, UEs) und Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PT, UEs). Für diese Endpunkte werden trotz eines hohen Verzerrungspotenzials aufgrund der Größe der Effekte und dem frühen Auftreten der Ereignisse im zeitlichen Verlauf (siehe Abschnitt I 4.2) maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Morbidität

Symptomatik

EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö)

Für die Skalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö des EORTC QLQ-C30 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Schmerz (Worst Pain NRS)

Für den Endpunkt Schmerz (Worst Pain NRS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion)

Für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Für die Skala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Für die Skala körperliche Funktion liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt I 4.4). Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

PRO-CTCAE

Für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Mundtrockenheit (PT, UEs), Diarrhö (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Erbrechen (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs), Asthenie (PT, UEs), Schleimhautentzündung (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PT, UEs), Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Diarrhö (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Erbrechen (PT, UEs), Asthenie (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Für die Endpunkte Stomatitis (PT, UEs), Schleimhautentzündung (PT, UEs) und Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Für die Endpunkte Mundtrockenheit (PT, UEs) und Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Der pU legt in Modul 4 B keine separaten Kaplan-Meier-Kurven für die Subgruppenanalysen vor.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib

Studie	Selpercatinib		Cabozantinib oder Vandetanib		Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib	
Endpunktkategorie						
Endpunkt						
Merkmal	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
Subgruppe		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
LIBRETTO-531						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
körperliche Funktion (EORTCT QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^c)						
Alter						
< 65 Jahre	144	37,2 [27,63; n. b.] 56 (38,9)	72	2,8 [1,84; 5,55] 45 (62,5)	0,30 [0,20; 0,45]	< 0,001
≥ 65 Jahre	49	4,6 [2,76; 11,76] 31 (63,3)	26	2,1 [1,05; 8,54] 16 (61,5)	0,63 [0,35; 1,16]	0,140
Gesamt					Interaktion:	0,038
a. HR aus unstratifiziertem Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable						
b. unstratifizierter Log-Rank-Test						
c. Eine Abnahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).						
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Morbidity

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Körperliche Funktion

Für die Skala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor.

Für Patientinnen und Patienten mit Alter < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib für diese Patientengruppe.

Für Patientinnen und Patienten mit Alter ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib für diese Patientengruppe, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [19].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik und zu Nebenwirkungen geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist / sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Symptomatik

EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö)

Für die Skalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö des EORTC QLQ-C30 liegen jeweils keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Diese Endpunkte werden daher jeweils der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Schmerz (Worst Pain NRS)

Es liegen keine Informationen dazu vor, welchen Score die Patientinnen und Patienten zu Beginn oder im Verlauf der Studie aufwiesen. Auch liegen keine Informationen dazu vor, welche Werte die Patientinnen und Patienten nach einer Schmerzprogression aufwiesen. Für den Endpunkt Schmerz (Worst Pain NRS) liegen somit keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Dieser Endpunkte wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Dieser Endpunkte wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen im Dossier keine Informationen zum Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse vor. Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,28 [0,12; 0,61]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Fatigue	4,6 vs. 1,2 HR: 0,56 [0,41; 0,76]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit und Erbrechen	19,4 vs. 2,2 HR: 0,44 [0,32; 0,62]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schmerzen	5,7 vs. 1,9 HR: 0,54 [0,39; 0,74]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Dyspnoe	27,4 vs. 10,6 HR: 0,79 [0,55; 1,13]; p = 0,195	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	n. e. vs. 2,8 HR: 0,55 [0,39; 0,79]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Appetitverlust	35,9 vs. 2,0 HR: 0,28 [0,20; 0,39]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Verstopfung	2,9 vs. 3,7 HR: 1,04 [0,75; 1,45] p = 0,795	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	n. e. vs. 2,0 HR: 0,39 [0,28; 0,55]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schmerz (Worst Pain NRS) – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	n. e. vs. 9,1 HR: 0,42 [0,27; 0,65]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)	38,7 vs. 3,7 HR: 0,40 [0,28; 0,58]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
globaler Gesundheitsstatus	5,4 vs. 1,8 HR: 0,53 [0,39; 0,72]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
körperliche Funktion		
Alter		
< 65 Jahre	37,2 vs 2,8 HR: 0,30 [0,20; 0,45] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
≥ 65 Jahre	4,6 vs. 2,1 0,63 [0,35; 1,16]; p = 0,140	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	5,8 vs. 1,9 HR: 0,49 [0,36; 0,66]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
emotionale Funktion	29,1 vs. 5,2 HR: 0,51 [0,35; 0,74]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
kognitive Funktion	5,6 vs. 4,4 HR: 0,73 [0,53; 0,99]; p = 0,046 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 < KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
soziale Funktion	9,0 vs. 2,2 HR: 0,53 [0,38; 0,72]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. 30,3 HR: 0,59 [0,38; 0,92]; p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 < KI ₀ < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
schwere UEs	10,1 vs. 1,9 HR: 0,54 [0,40; 0,73]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,11 [0,05; 0,23]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)	2,3 vs. 0,5 HR: 0,53 [0,40; 0,71] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Mundtrockenheit (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 3,65 [1,88; 7,09]; HR: 0,27 [0,14; 0,53]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö (UEs)	n. e. vs. 3,0 HR: 0,27 [0,19; 0,40]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,22 [0,12; 0,38]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erbrechen (UEs)	n. e. vs. 40,0 HR: 0,26 [0,14; 0,47]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Stomatitis (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,14 [0,06; 0,33]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Asthenie (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,37 [0,21; 0,63]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Schleimhaut-entzündung (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,23 [0,12; 0,45]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)	n. e. vs. 1,0 HR: 0,27 [0,20; 0,37]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Palmar-plantares Erythrodysaesthesie-syndrom (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,06 [0,03; 0,13]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Alaninamino-transferase erhöht (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 5,16 [1,21; 22,07]; HR: 0,19 [0,05; 0,83] ^c ; p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,19 [0,09; 0,41]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,29 [0,09; 0,93]; p = 0,027 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 < KI ₀ < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,17 [0,05; 0,60]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,17 [0,04; 0,74]; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; NRS: Numerische Rating Skala; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib (mehrseitige Tabelle)

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität	–
▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
Morbidität ▪ Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ▫ Fatigue: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▫ Übelkeit und Erbrechen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▫ Schmerzen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▫ Schlaflosigkeit: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▫ Appetitverlust: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▫ Diarrhö: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Schmerz (Worst Pain NRS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ▪ globaler Gesundheitsstatus: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▪ körperliche Funktion ▫ Alter < 65 Jahre Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▪ Rollenfunktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▪ emotionale Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▪ kognitive Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ soziale Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▫ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UEs ▫ Alaninamino-transferase erhöht (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib (mehreseitige Tabelle)

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Abbruch wegen UEs Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden– Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Diarrhö (UEs), Übelkeit (UEs), Erbrechen (UEs), Asthenie (UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden– Ausmaß: beträchtlich ▪ Stomatitis (UEs), Schleimhautentzündung (UEs), Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (UEs): Hinweis auf einen geringeren Schaden– Ausmaß: beträchtlich	nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Mundtrockenheit (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Es liegen keine geeigneten Daten zu PRO-CTCAE vor.	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NRS: Numerische Rating Skala; PRO: Patient-reported Outcome; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

In der Gesamtschau überwiegen bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutiertem MTC deutlich die positiven Effekte von Selpercatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in allen Endpunktkategorien.

Es zeigen sich insbesondere ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie konsistente positive Effekte für die Mehrzahl der Skalen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Anhaltspunkten für einen Zusatznutzen erheblichen Ausmaßes. Hinzu kommen positive Effekte bei der patientenberichteten Symptomatik.

Die positiven Effekte überwiegen auch bei der Betrachtung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen, insbesondere mit einem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden erheblichen Ausmaßes bei der Gesamtrate der schweren UEs.

Demgegenüber stehen vereinzelte negative Effekte bei spezifischen UEs, die jedoch in ihrer Gesamtheit das erhebliche Ausmaß des Zusatznutzens nicht in Frage stellen.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC; Erstlinientherapie	Vandetanib oder Cabozantinib ^b	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ^{c, d}
a. Dargestellt ist die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapien wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen und lokale Behandlungsoptionen nicht mehr in Betracht kommen. Gemäß G-BA wird zudem davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer Symptomatik die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. c. In die Studie LIBRETTO-531 sollten Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 bis 2 eingeschlossen. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 lag jedoch bei maximal 5. Es bleibt daher unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. d. In die Studie LIBRETTO-531 wurden nur eine Patientin oder Patient unter 18 Jahre eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten unter 18 Jahre übertragen werden können. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: medulläres Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert, Monotherapie, ab 12 Jahren) [online]. 2023 [Zugriff: 08.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5910/2023-03-16_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-874_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: medulläres Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert, Monotherapie, ab 12 Jahren) [online]. 2023 [Zugriff: 08.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9340/2023-03-16_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-874_TrG.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selpercatinib (RET-mutiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-28_selpercatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Selpercatinib (Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert, nach Cabozantinib und/oder Vandetanib Vortherapie, ≥ 12 Jahre) [online]. 2021 [Zugriff: 08.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4999/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-656_BAnz.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Selpercatinib (Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert, nach Cabozantinib und/oder Vandetanib Vortherapie, ≥ 12 Jahre) [online]. 2021 [Zugriff: 08.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7816/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-656_TrG.pdf.

7. Eli Lilly. A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients with Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer; Statistical Analysis Plan for Clinical Study J2G-MC-JZJB, LIBRETTO-531 [unveröffentlicht]. 2021.
8. Eli Lilly. A Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Cabozantinib or Vandetanib in Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531); Protocol J2G-MC-JZJB(i) [unveröffentlicht]. 2023.
9. Eli Lilly. A Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Cabozantinib or Vandetanib in Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531); clinical study report [unveröffentlicht]. 2024.
10. Eli Lilly. J2G-MC-JZJB: A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients with Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531) [online]. 2025 [Zugriff: 24.06.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506782-56-00>.
11. Eli Lilly. A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients with Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531) [online]. [Zugriff: 24.06.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28.
12. Loxo Oncology. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531) [online]. 2025 [Zugriff: 24.06.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04211337>.
13. Hadoux J, Elisei R, Brose Marcia S et al. Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. N Engl J Med 2023; 389(20): 1851-1861. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309719>.
14. Eli Lilly Nederland. Selpercatinib (RETSEVMO) [online]. 04.2025 [Zugriff: 08.08.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
15. Ipsen Pharma. COMETRIQ 20 mg/80 mg Hartkapseln (Cabozantinib) [online]. 04.2025 [Zugriff: 08.08.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
16. Sanofi. Caprelsa 100 mg/-300 mg Filmtabletten (Vandetanib) [online]. 10.2023 [Zugriff: 08.08.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
17. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Schilddrüsenkarzinom; Langversion 1.0 [online]. 2025 [Zugriff: 01.08.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/031-056OLI_S3_Schilddruesenkarzinom_2025-07.pdf.

18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Thyroid Carcinoma; Version 1.2025 [online]. 2025 [Zugriff: 12.08.2025]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-87_durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

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

Suchstrategie
selpercatinib OR LOXO-292 OR LY3527723 [Other terms]

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. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

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

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang B.1 Mortalität

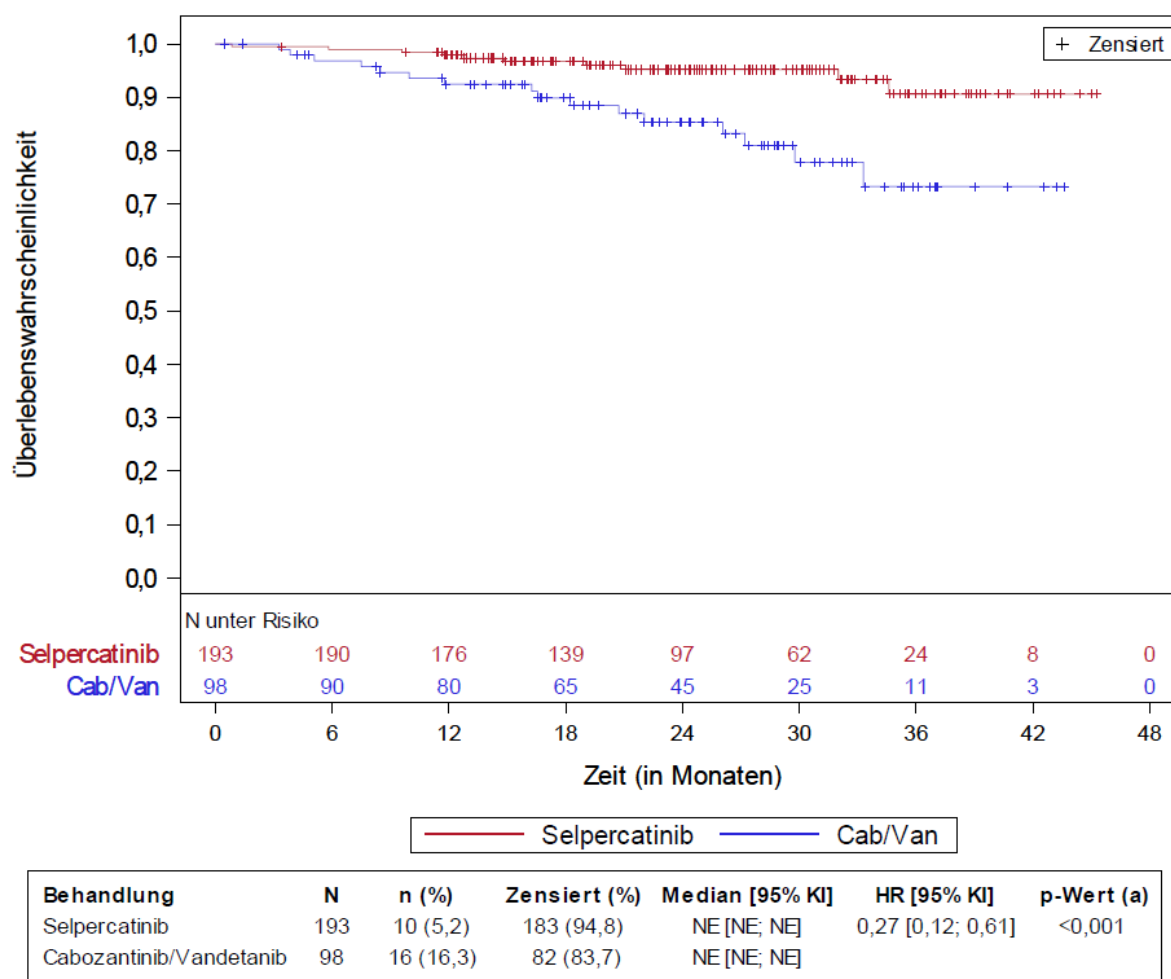


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie LIBRETTO-531

I Anhang B.2 Morbidität

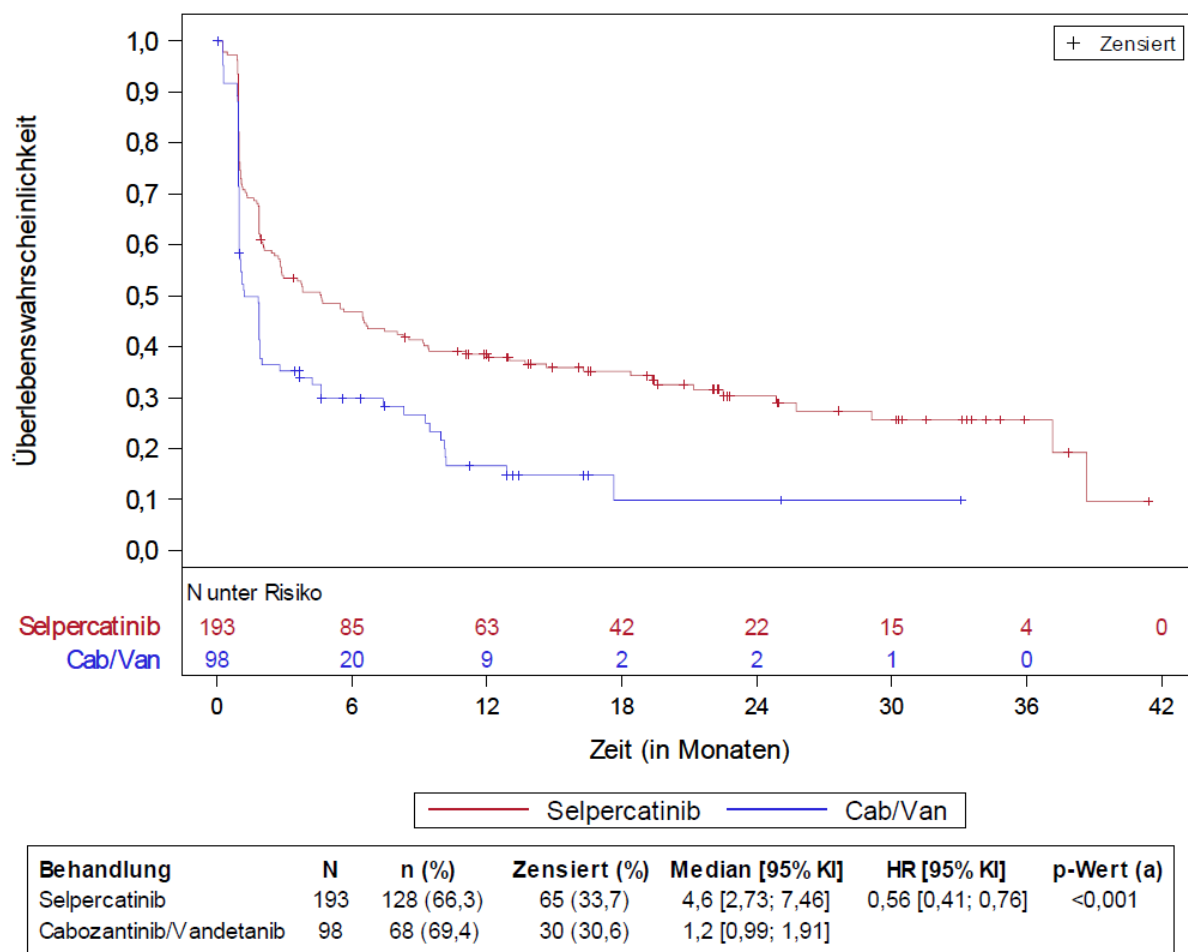


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531

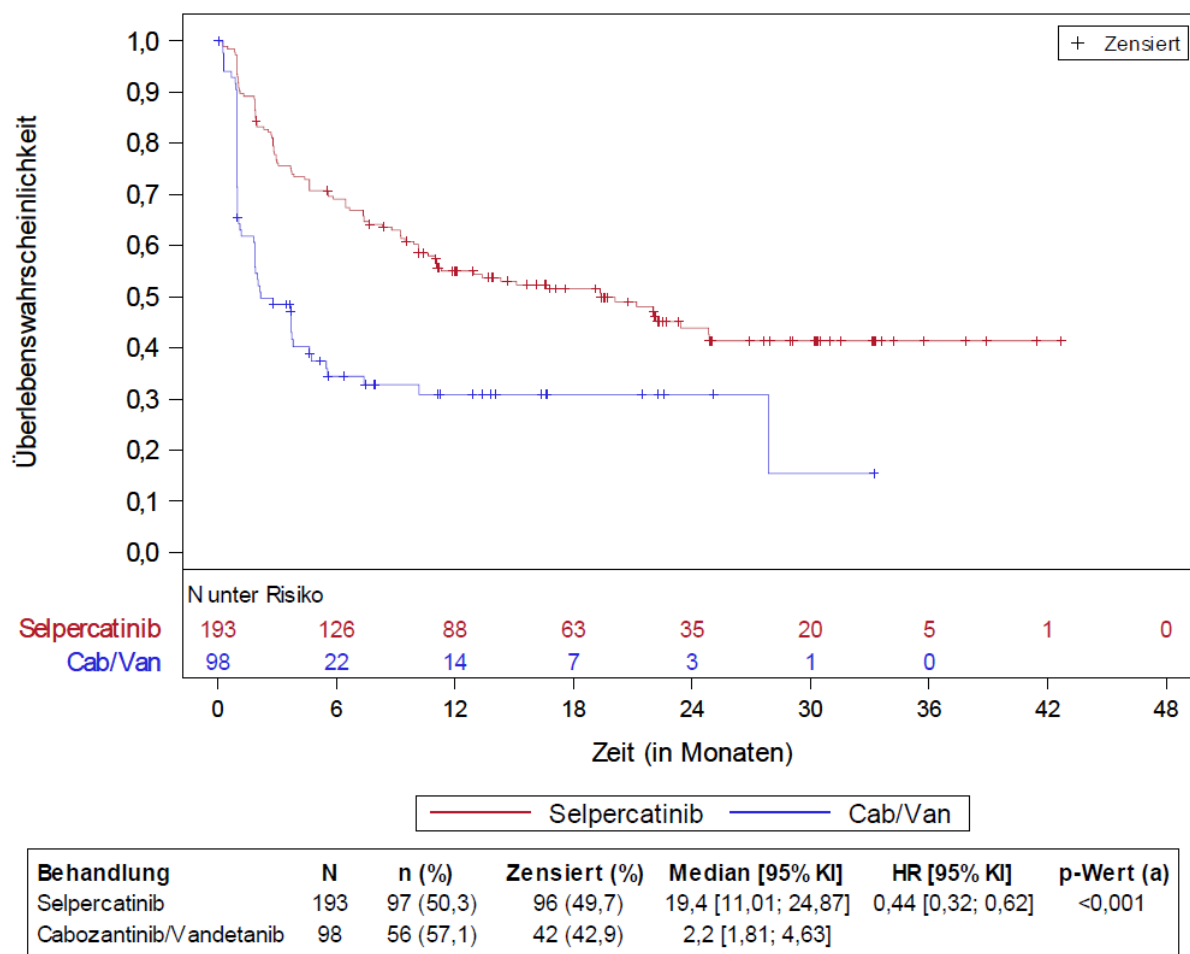


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531

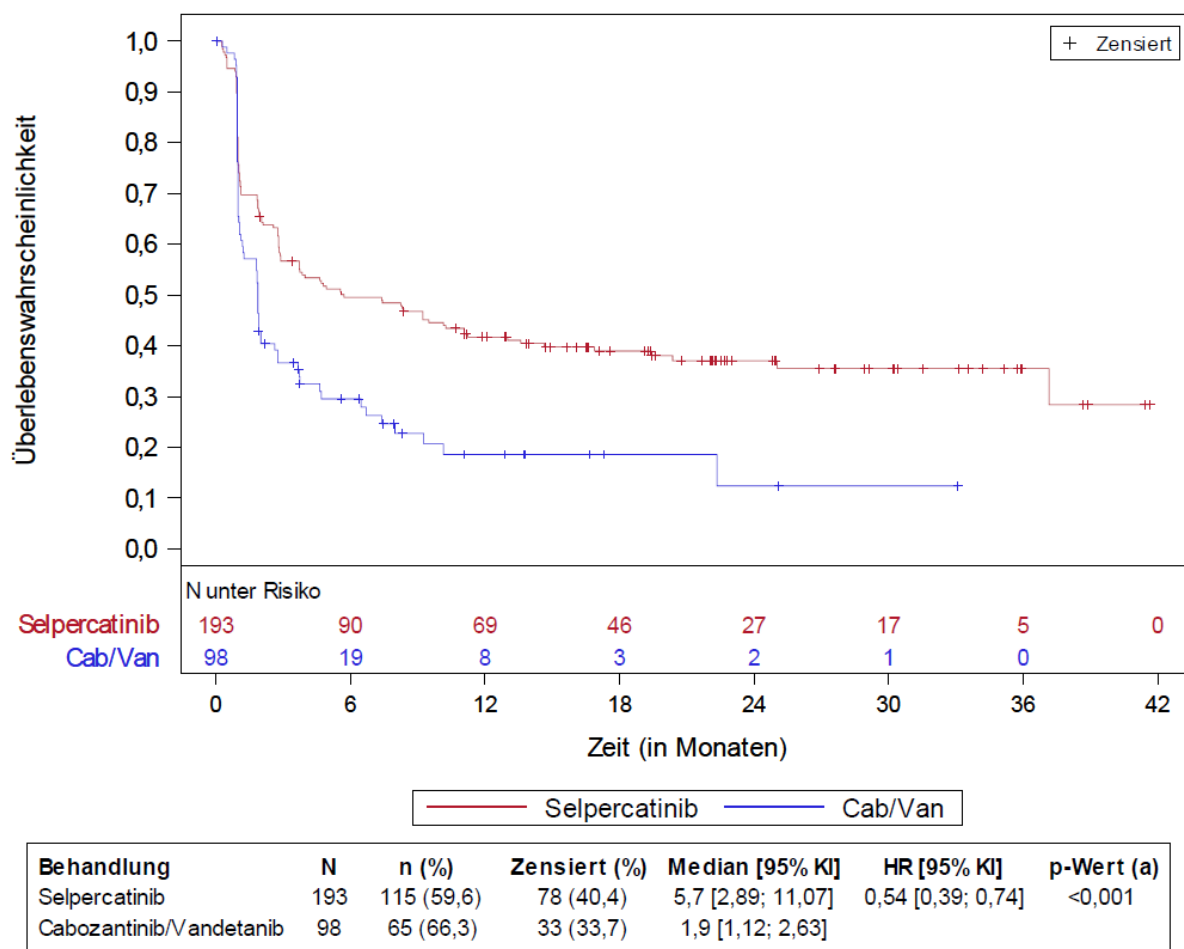


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531

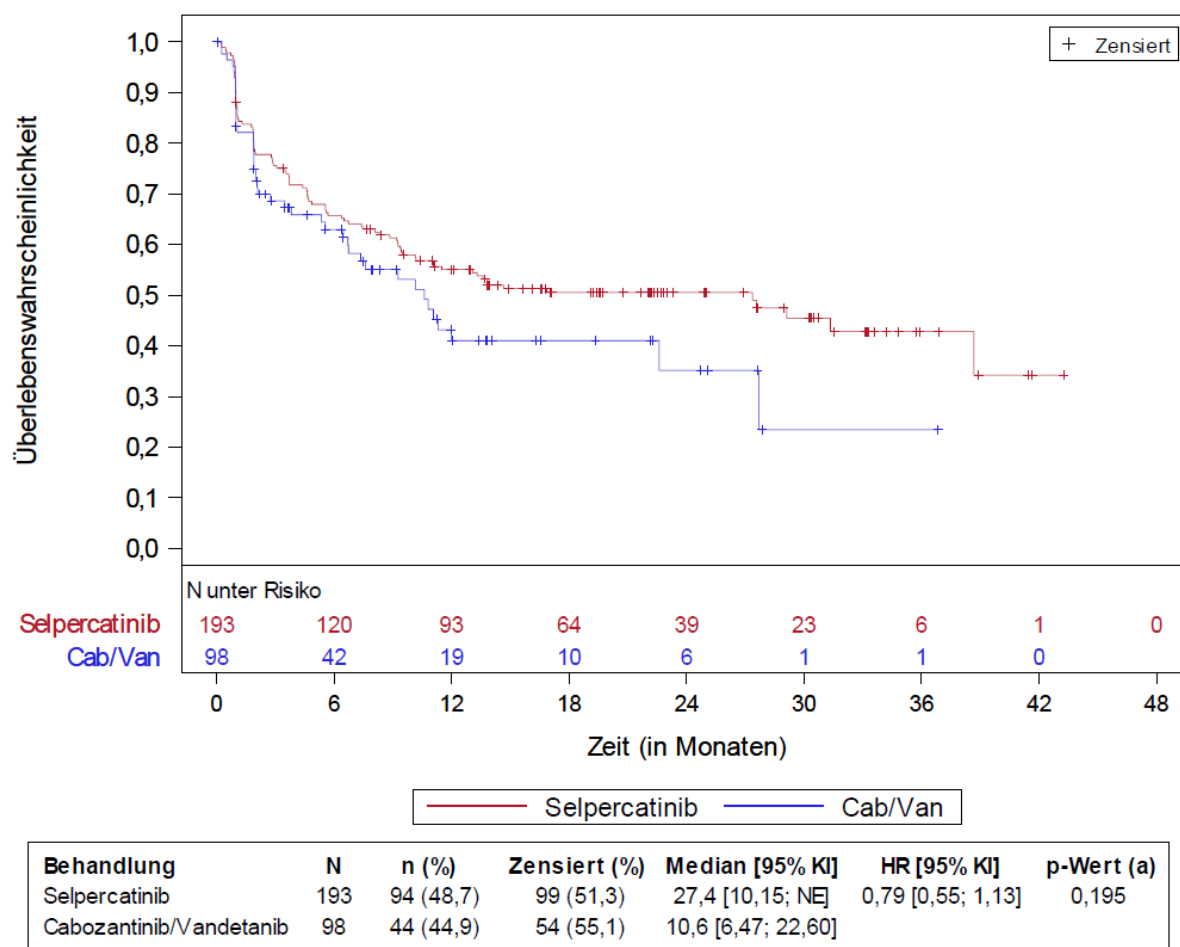


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531

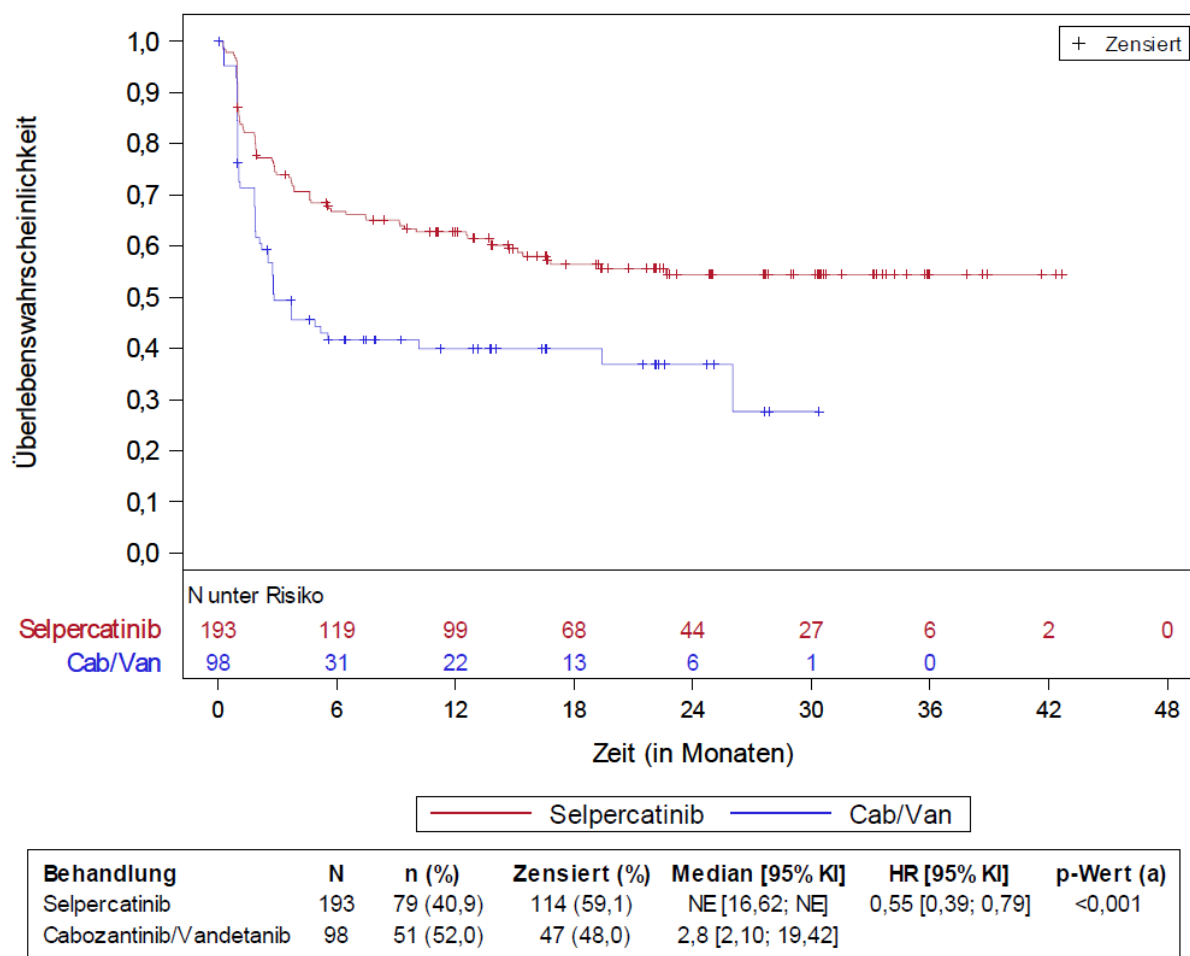


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531

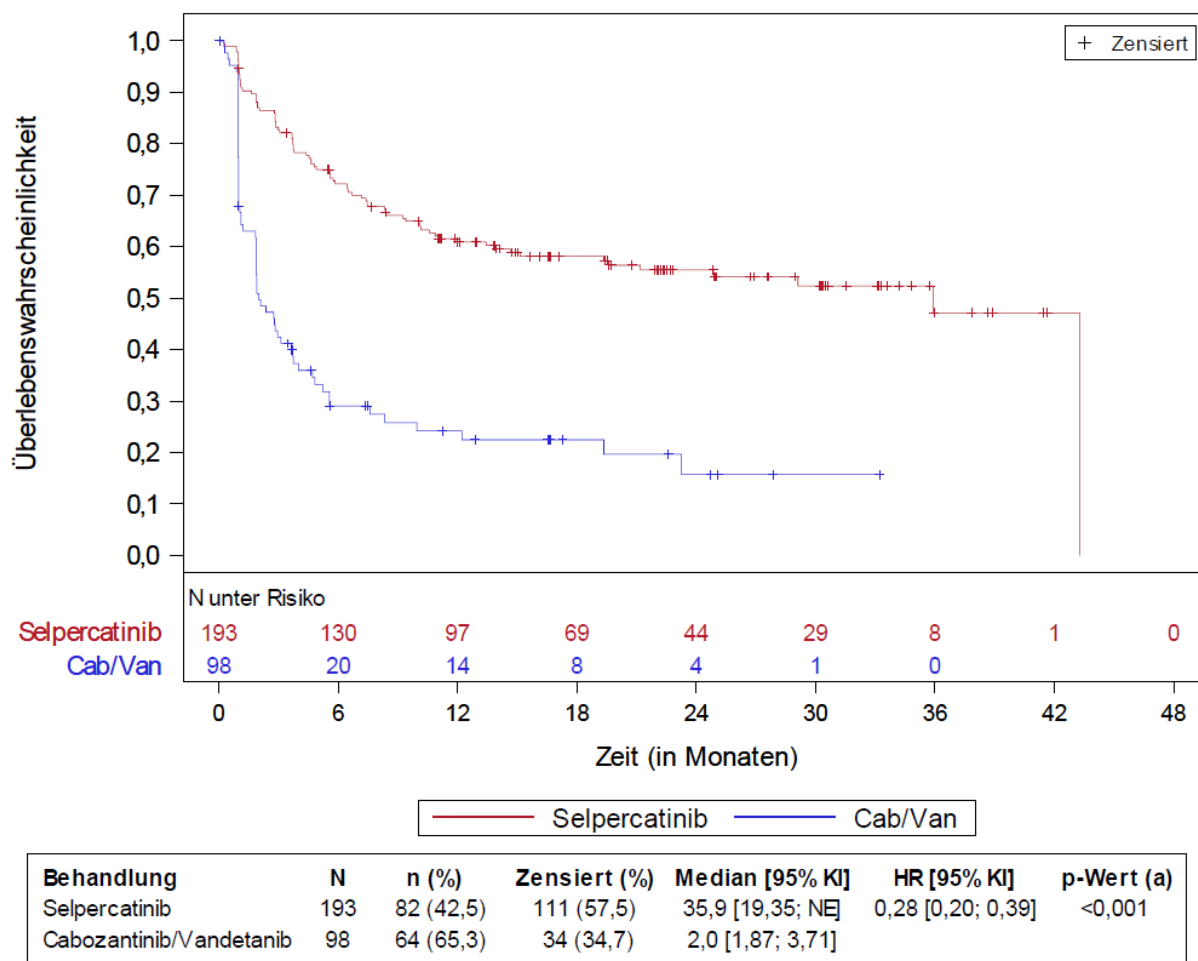


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531

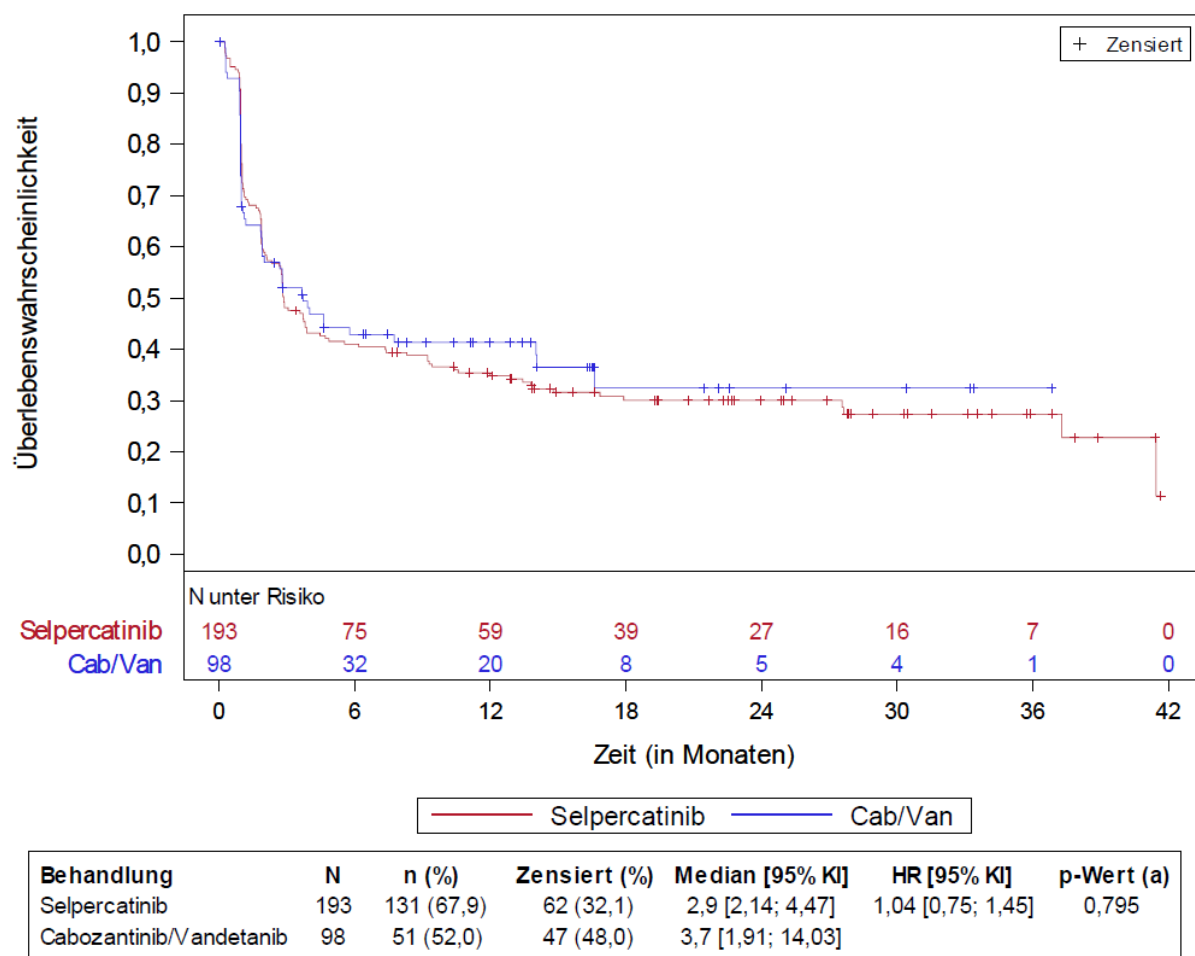


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531

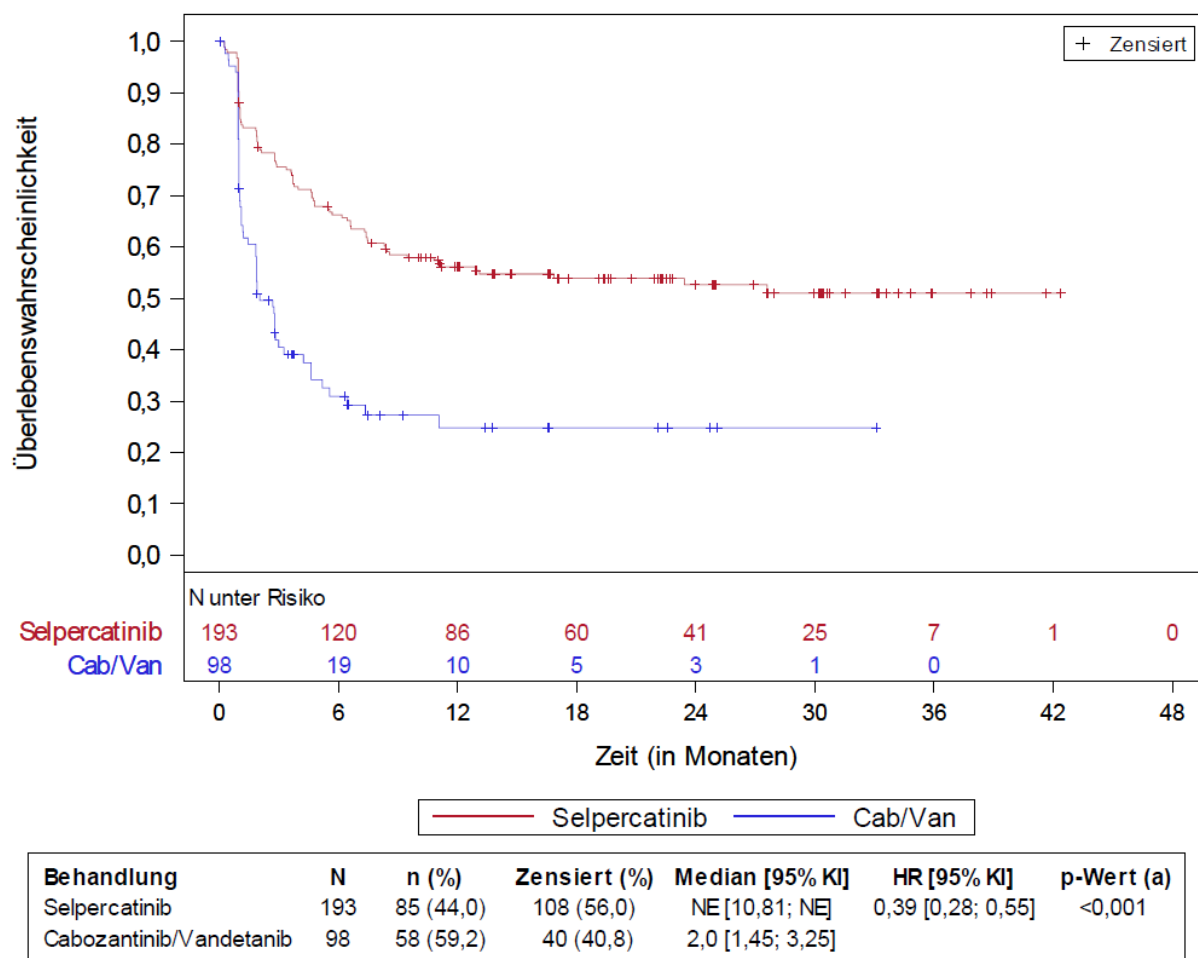


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Symptomatik – Diarrhö (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531

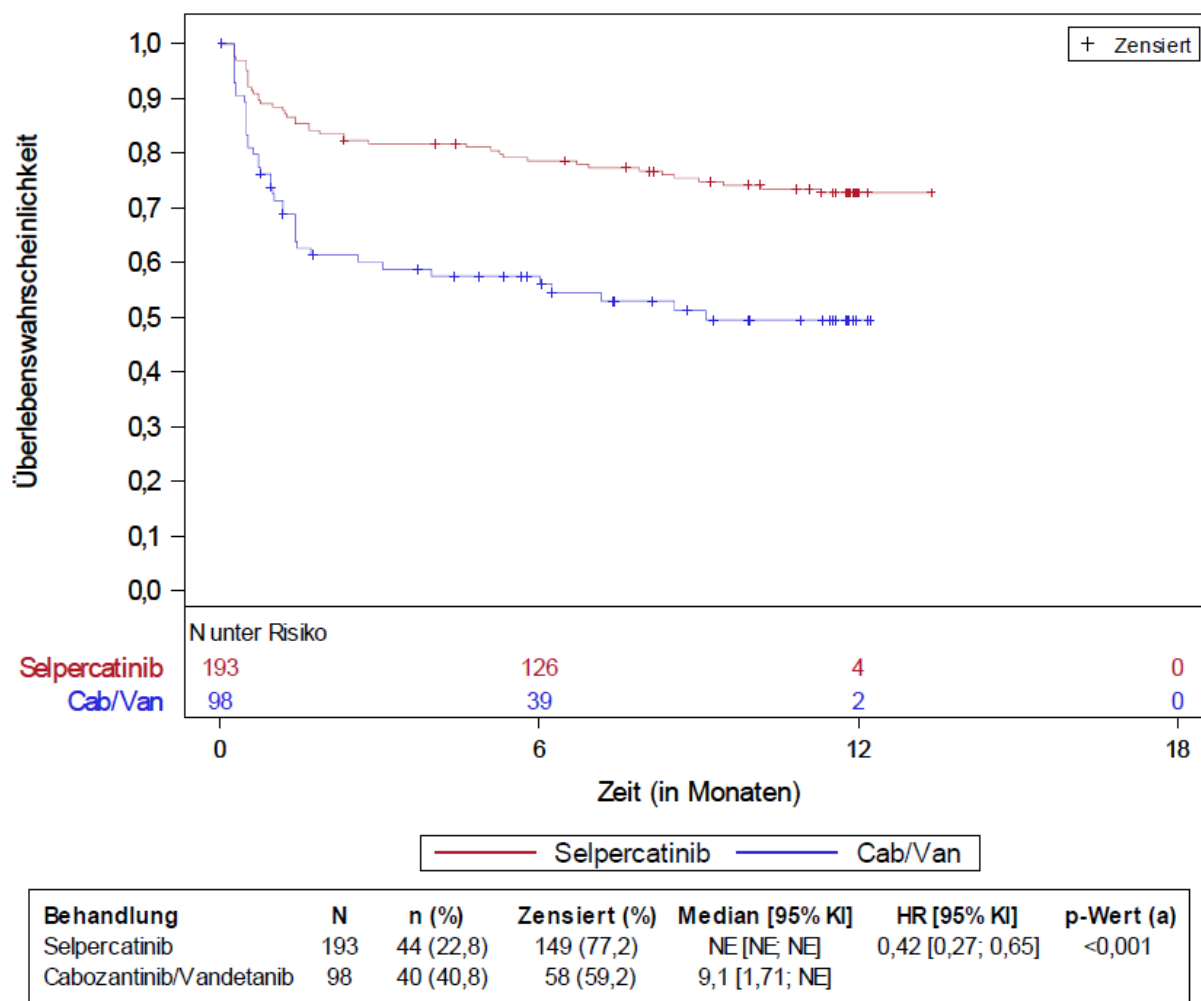


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerz (Worst Pain NRS) – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 2 Punkte), Studie LIBRETTO-531

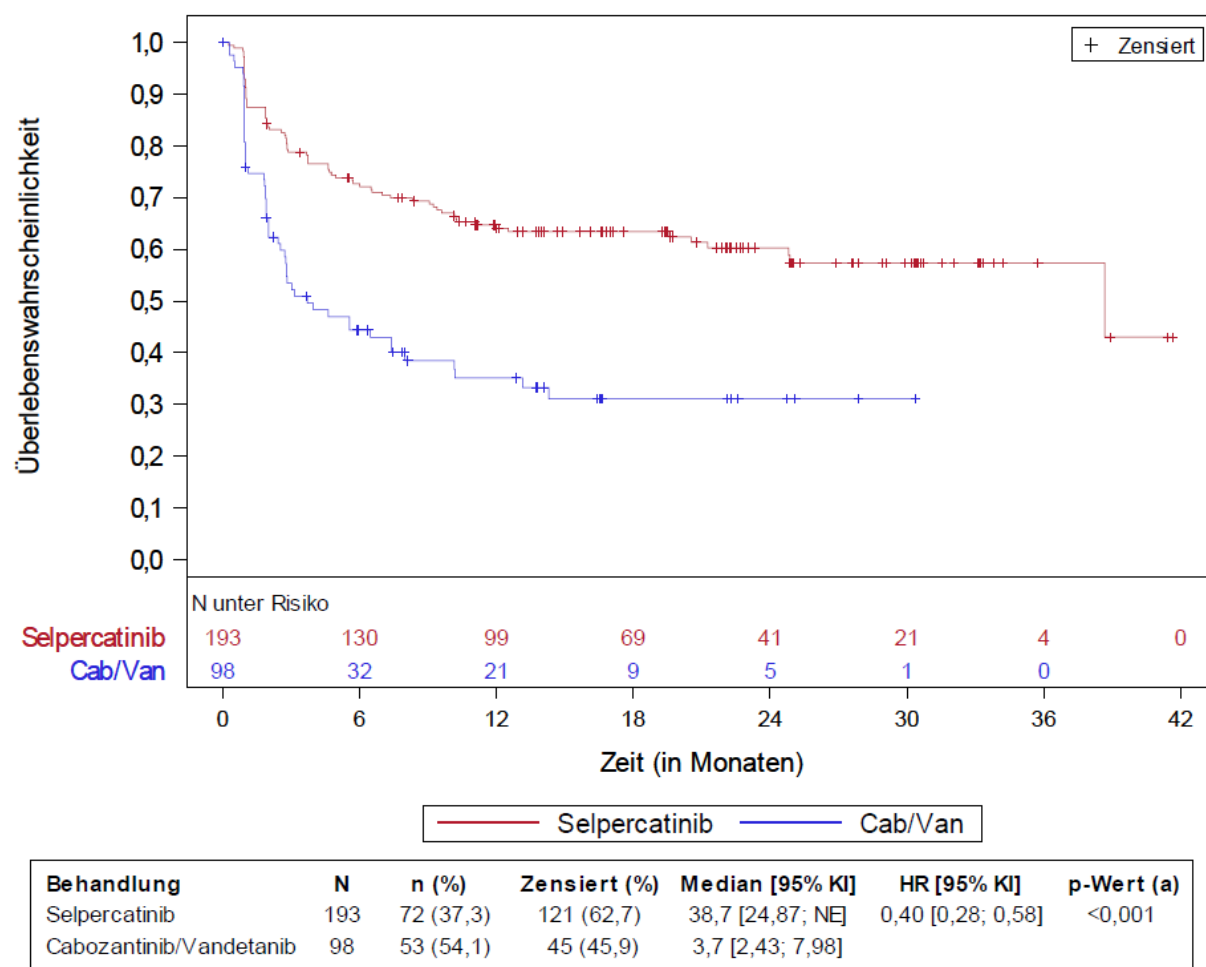


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie LIBRETTO-531

I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

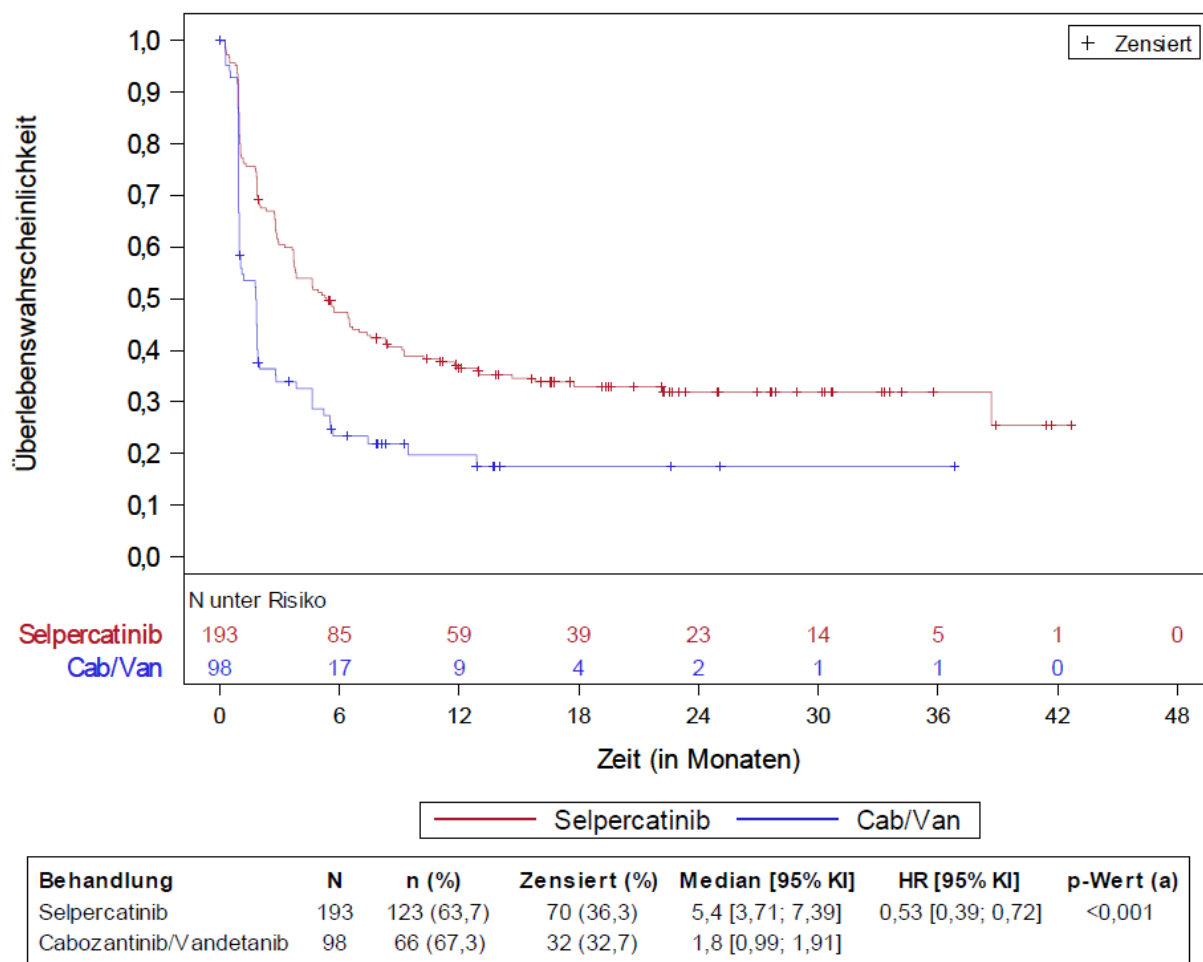


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum globalen Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531

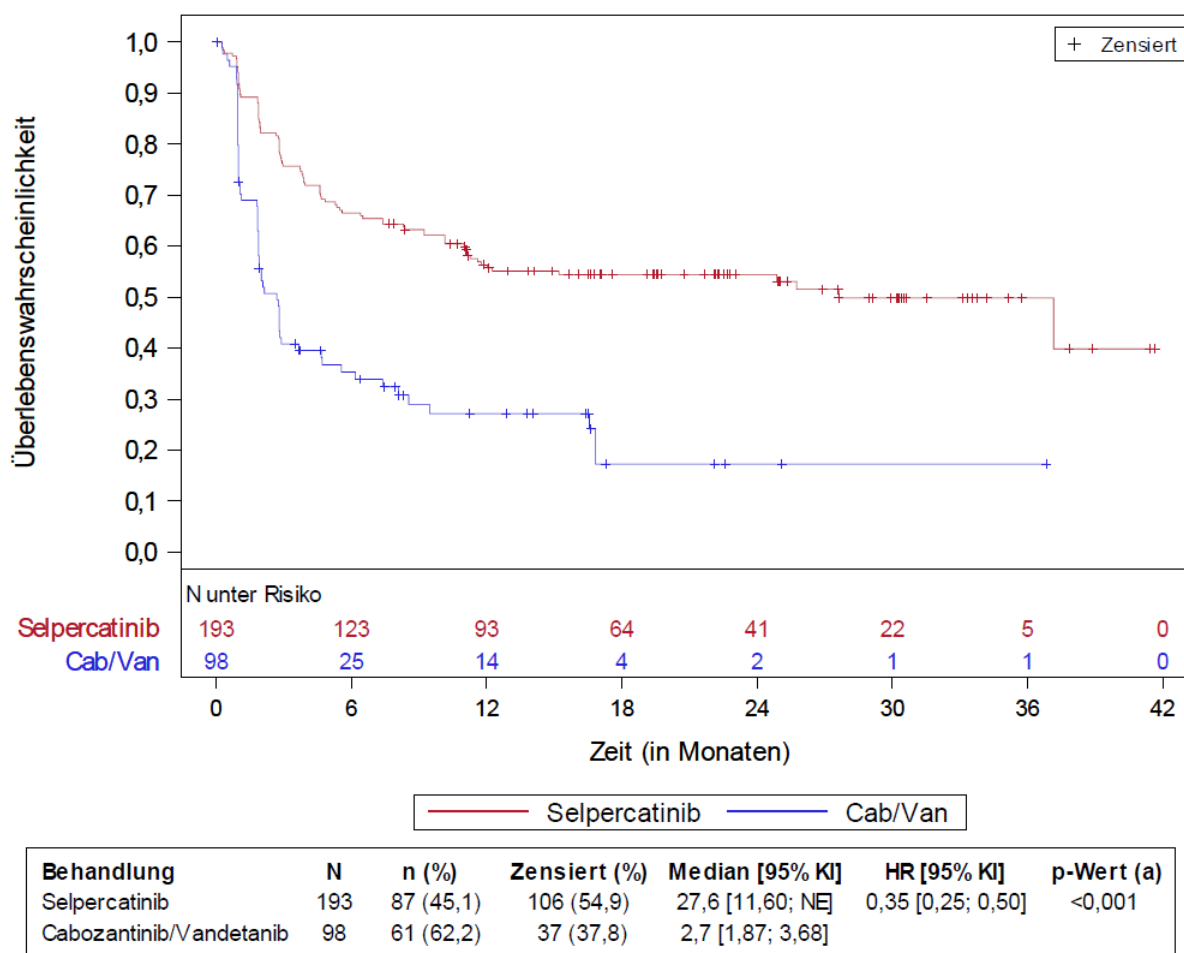


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zur körperlichen Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531

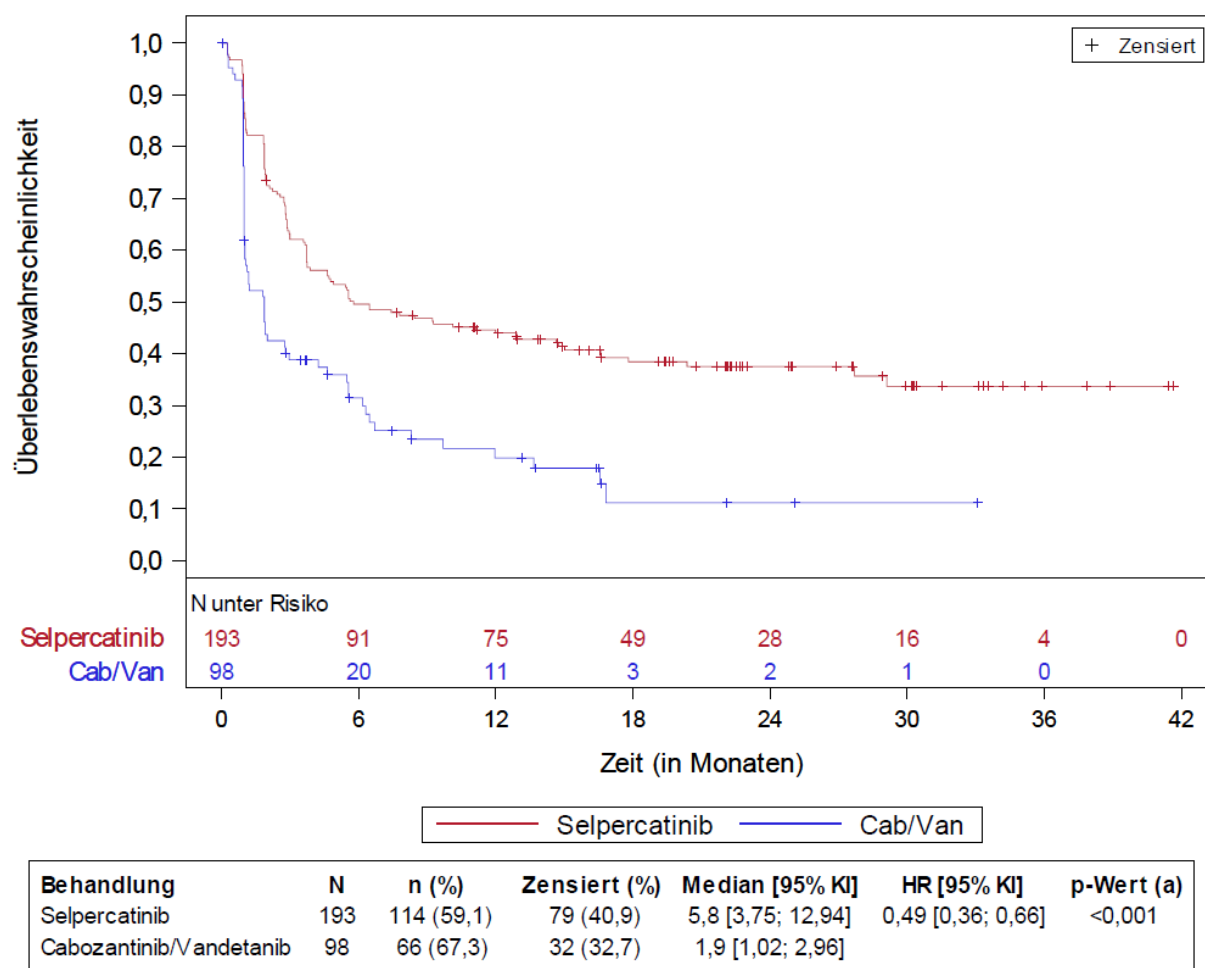


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zur Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531

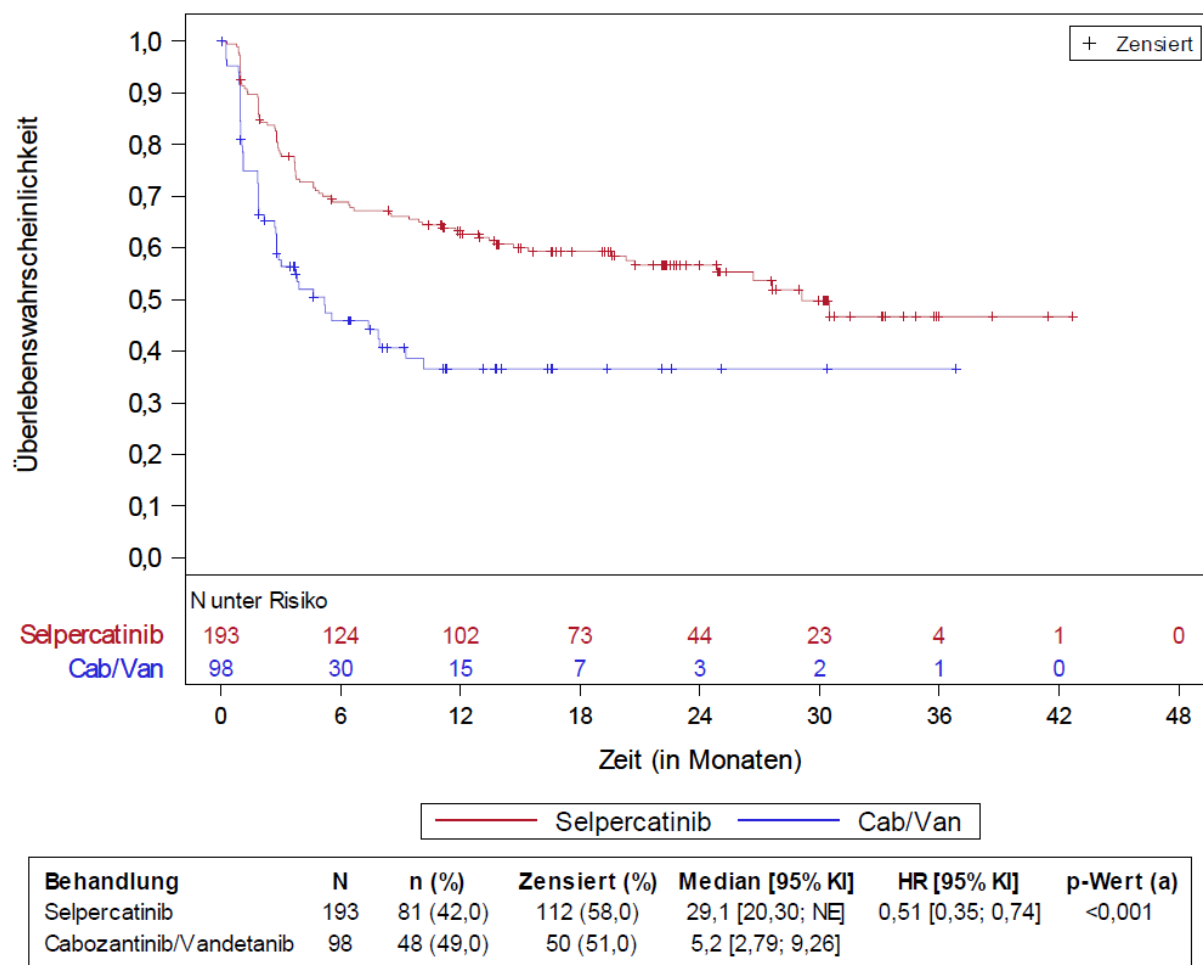


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zur emotionalen Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531

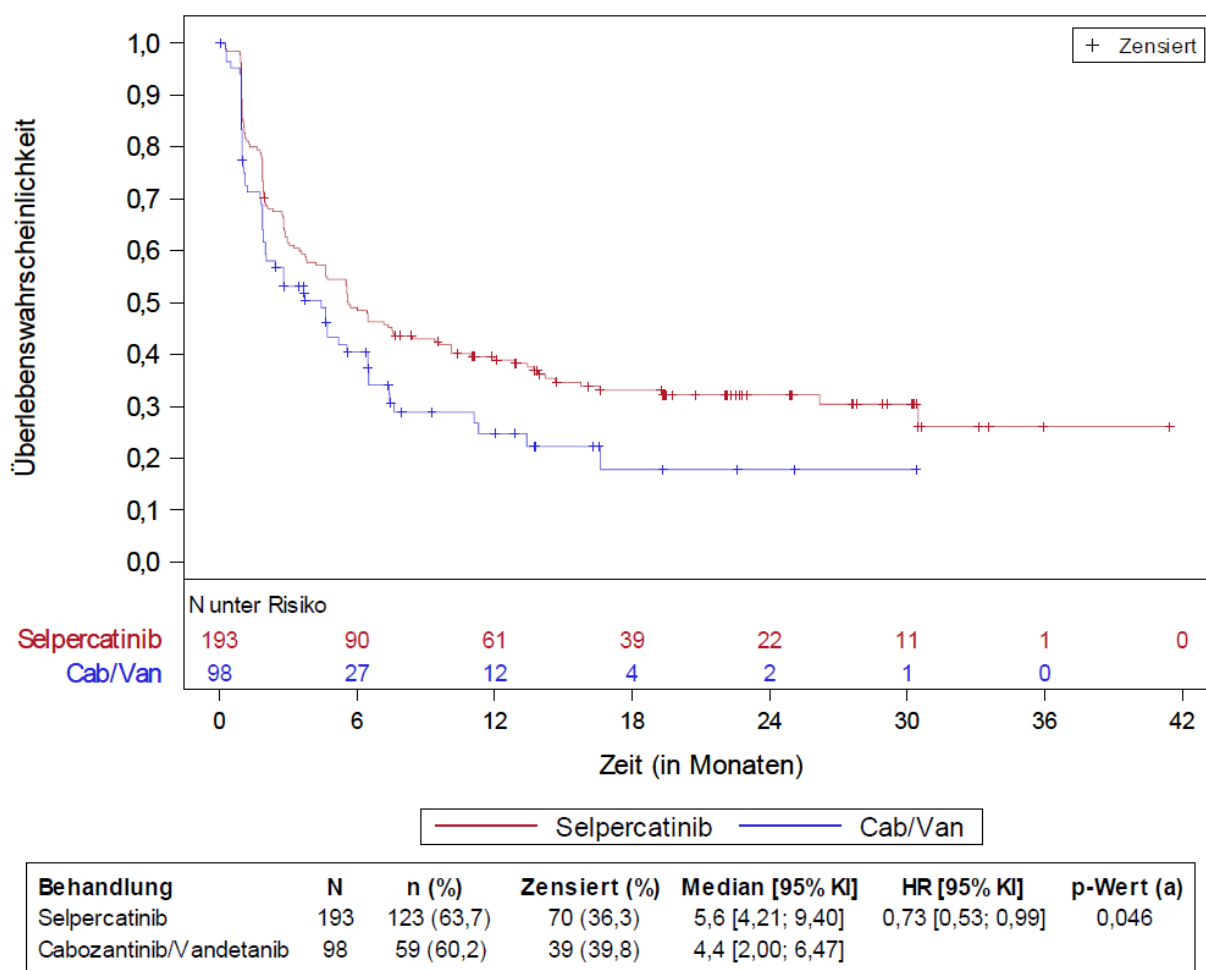


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zur kognitiven Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531

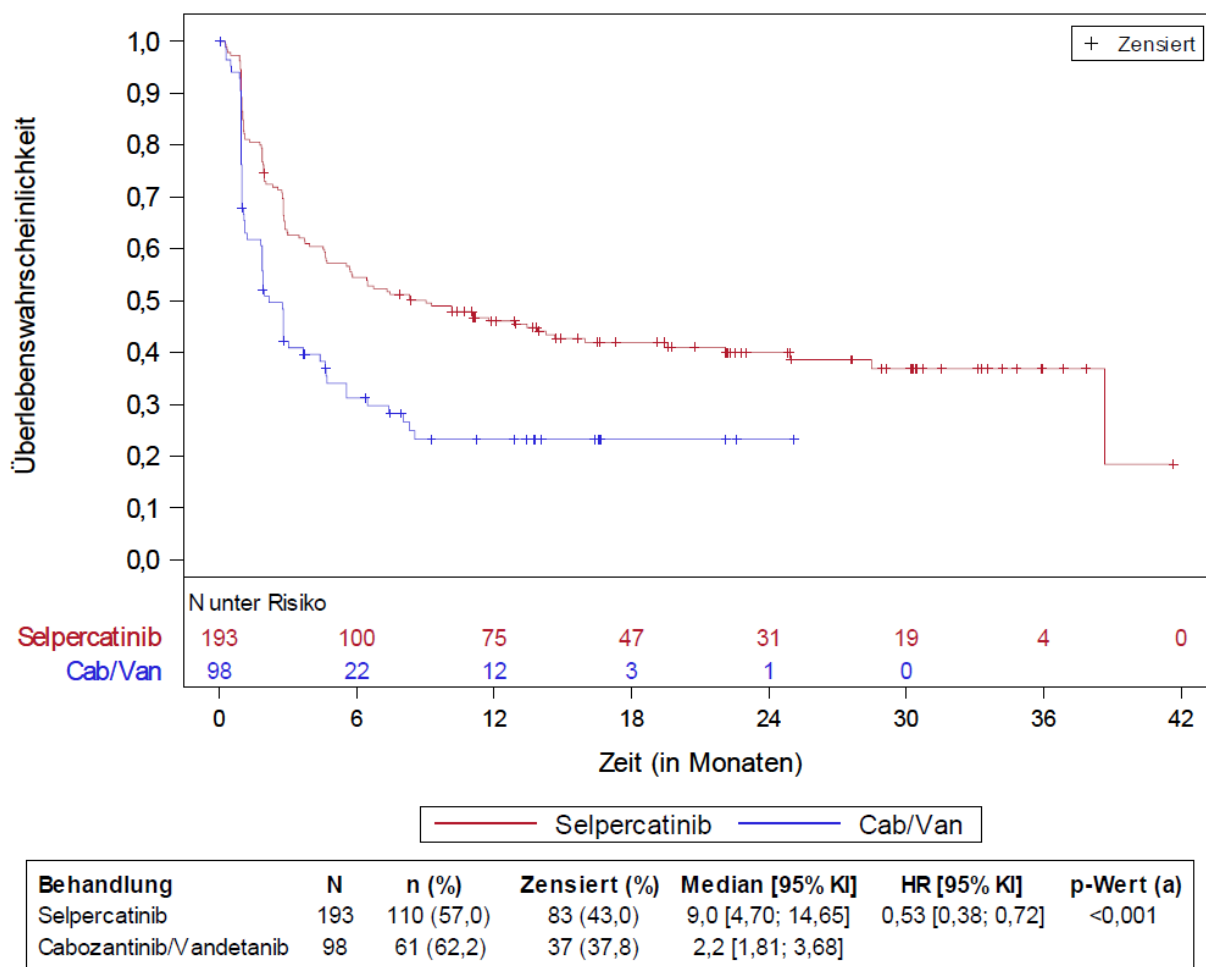


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zur sozialen Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ≥ 10 Punkte), Studie LIBRETTO-531

I Anhang B.4 Nebenwirkungen

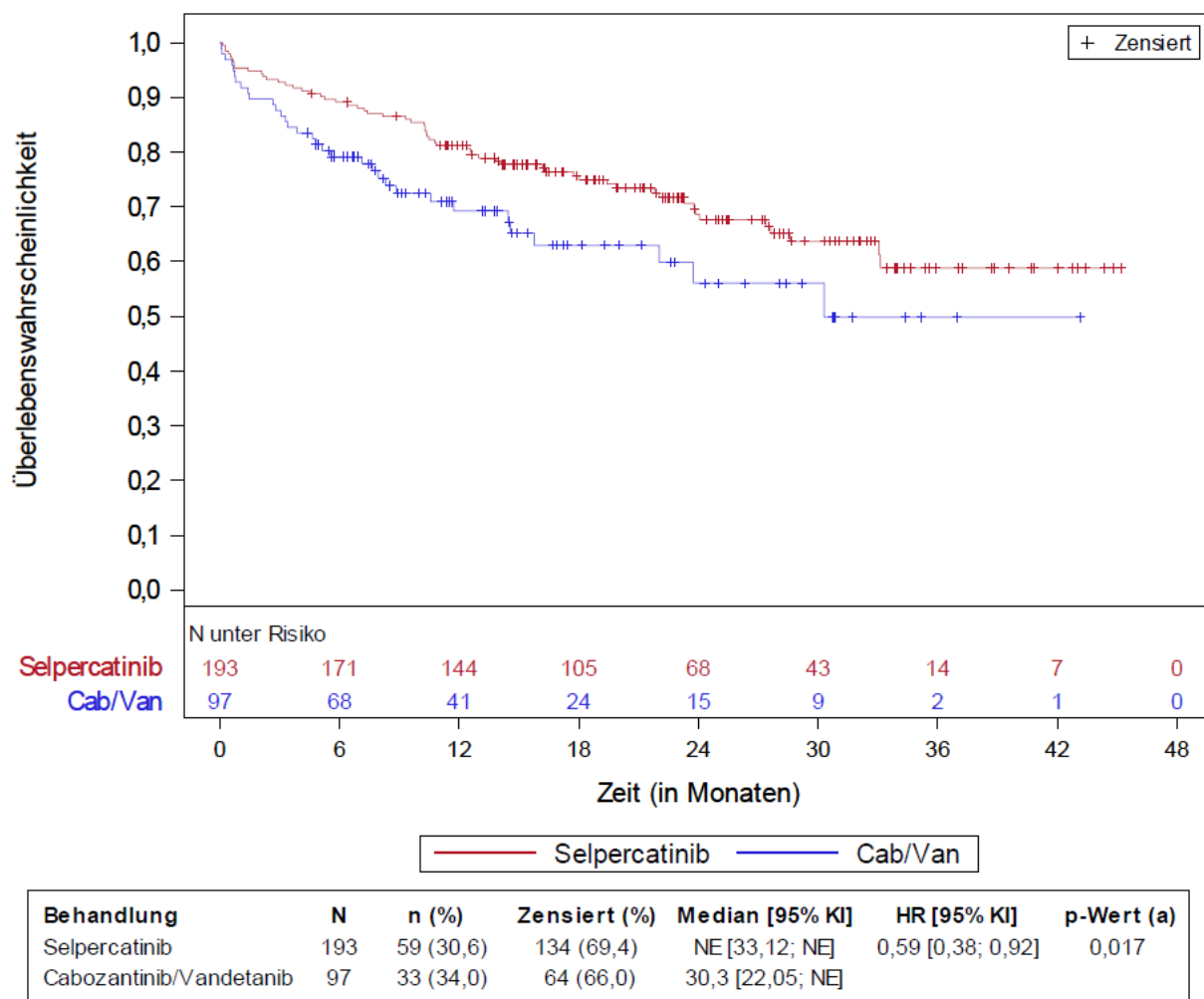


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie LIBRETTO-531

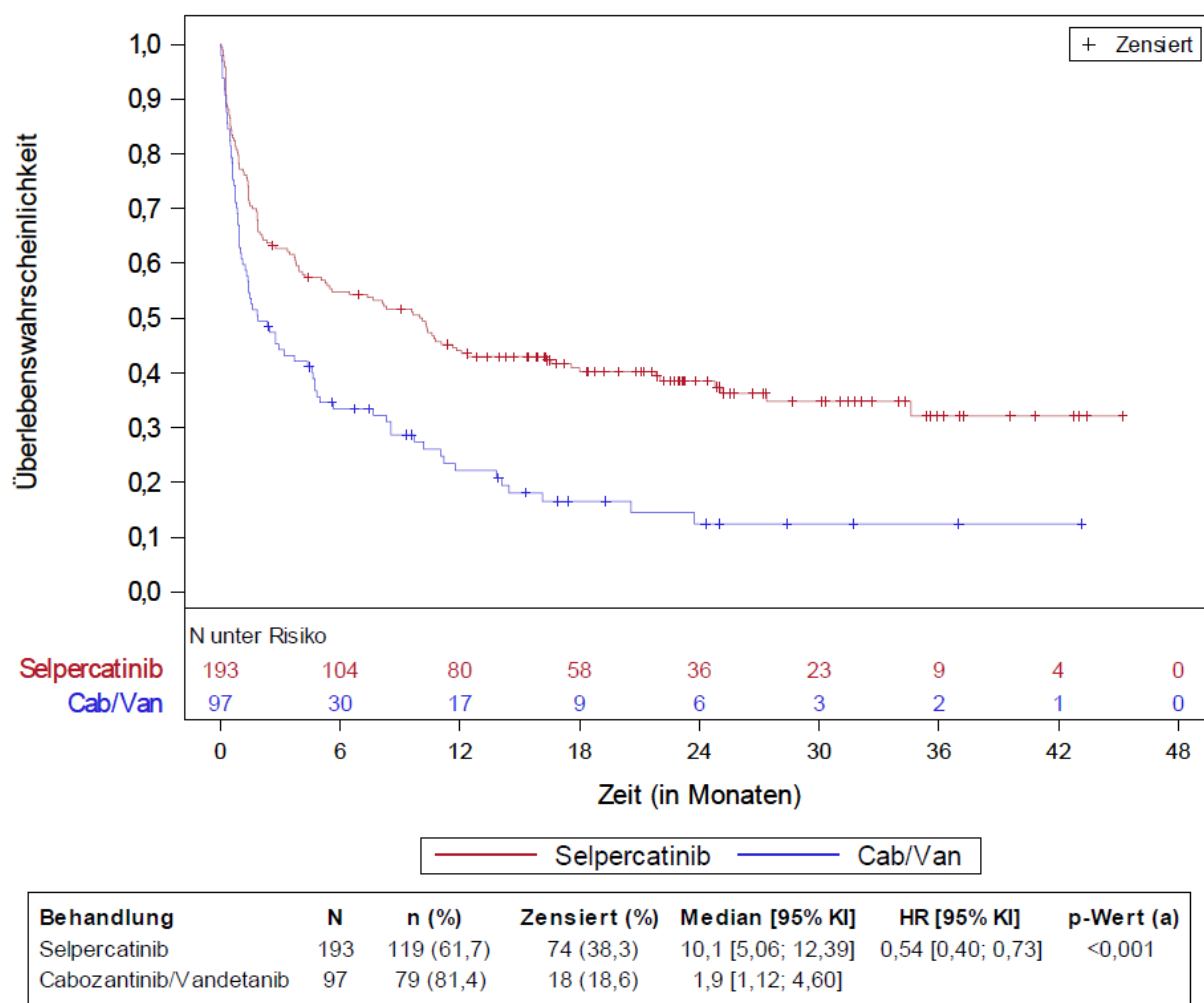


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs, Studie LIBRETTO-531

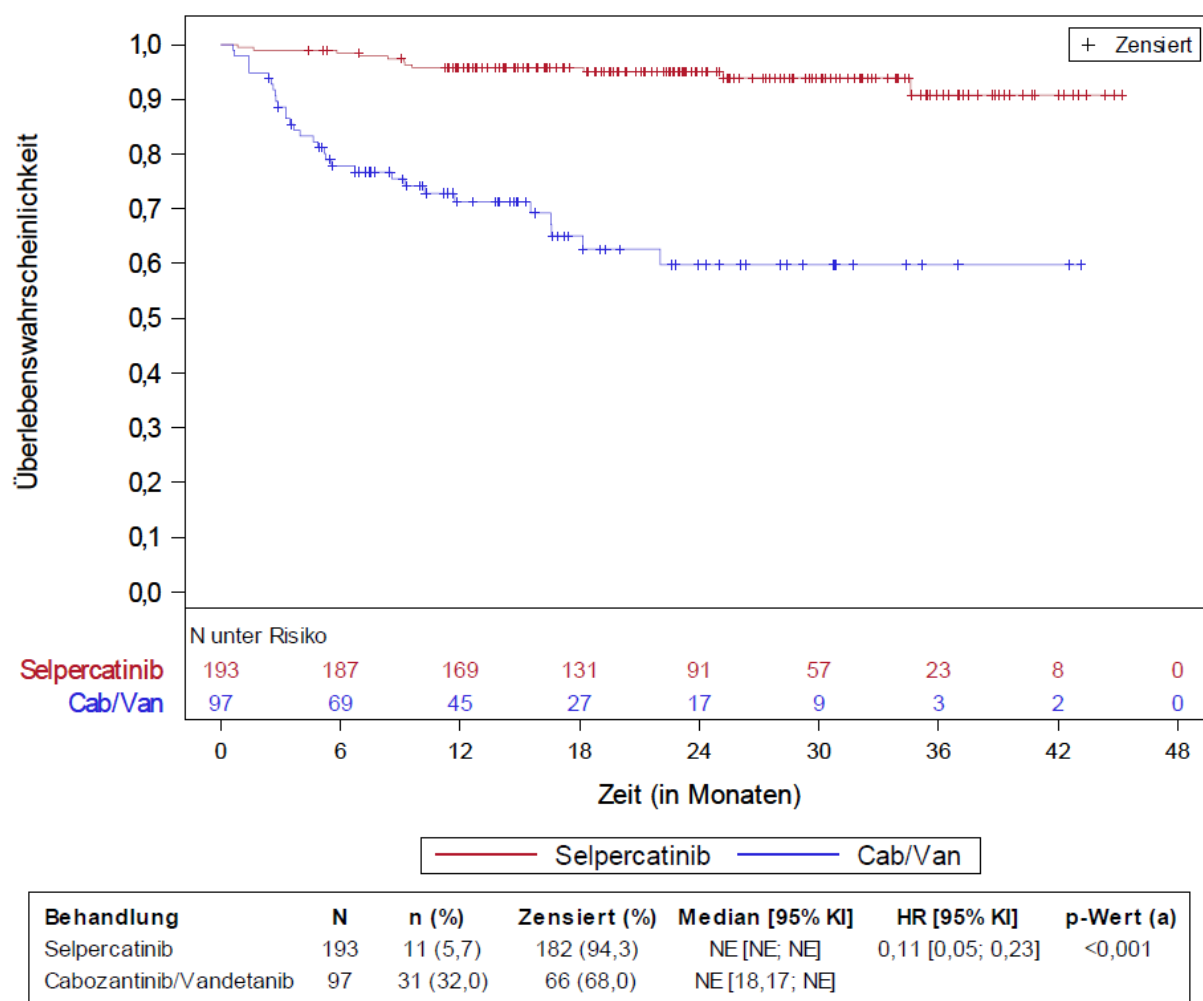


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie LIBRETTO-531

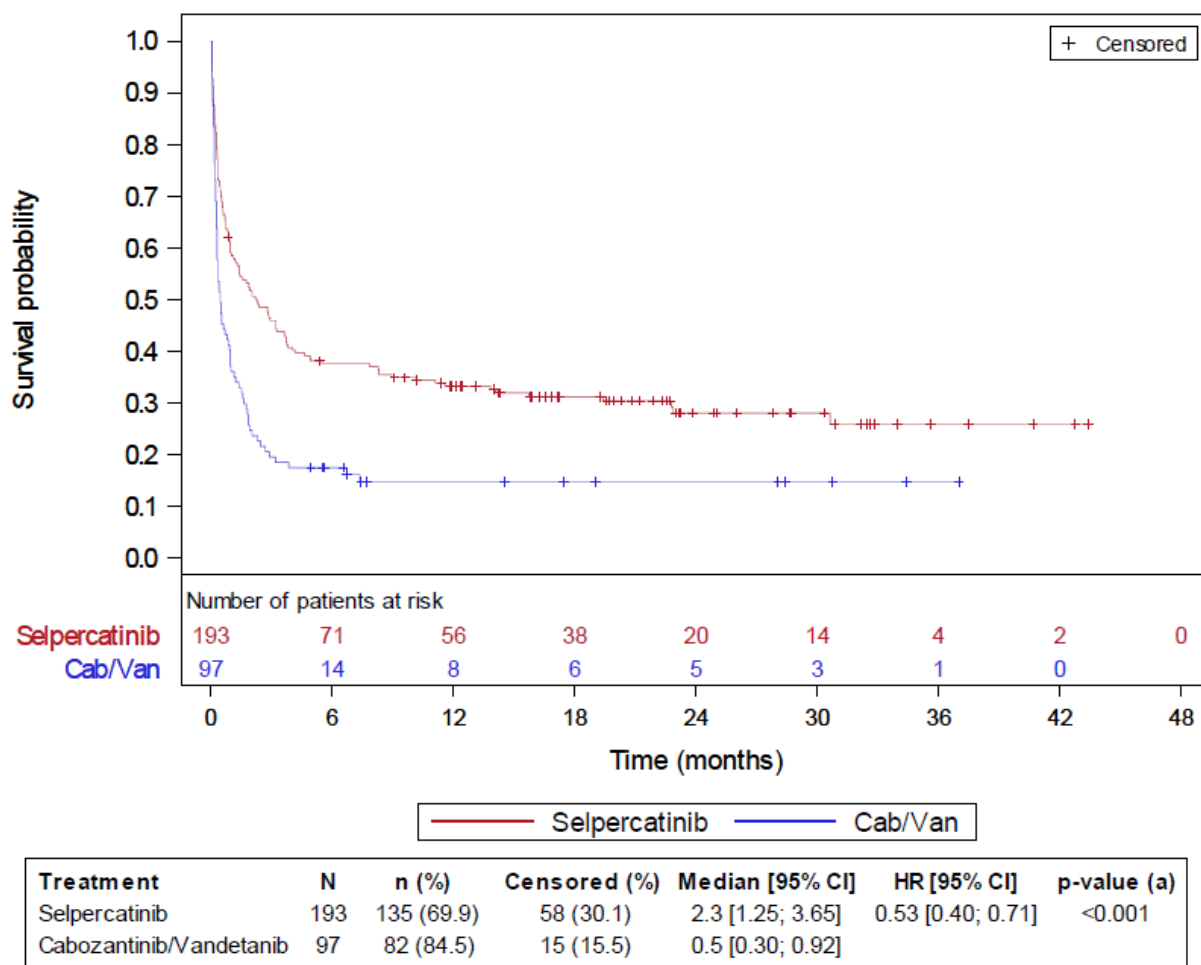


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Studie LIBRETTO-531

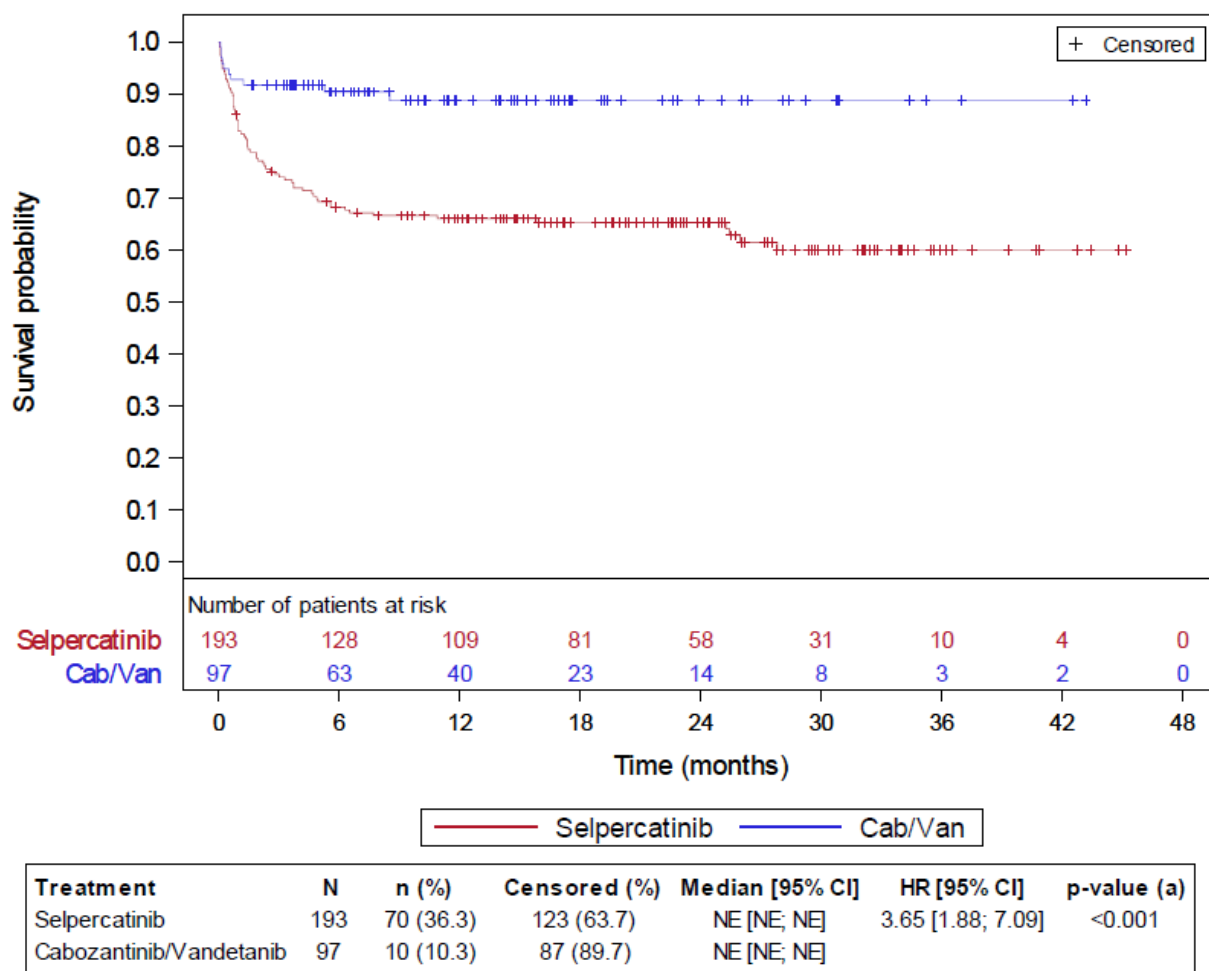


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Mundtrockenheit (PT, UEs), Studie LIBRETTO-531

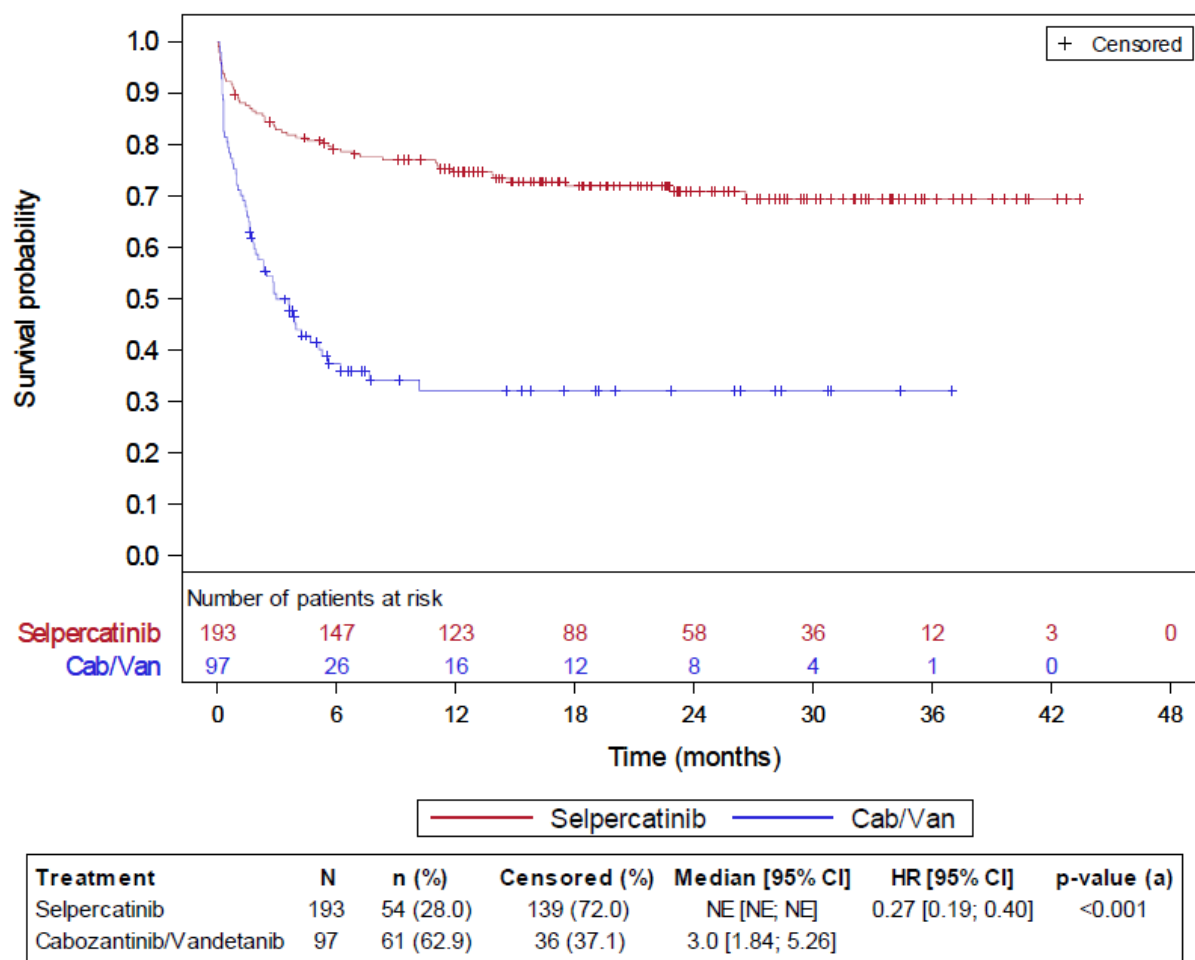


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (PT, UEs), Studie LIBRETTO-531

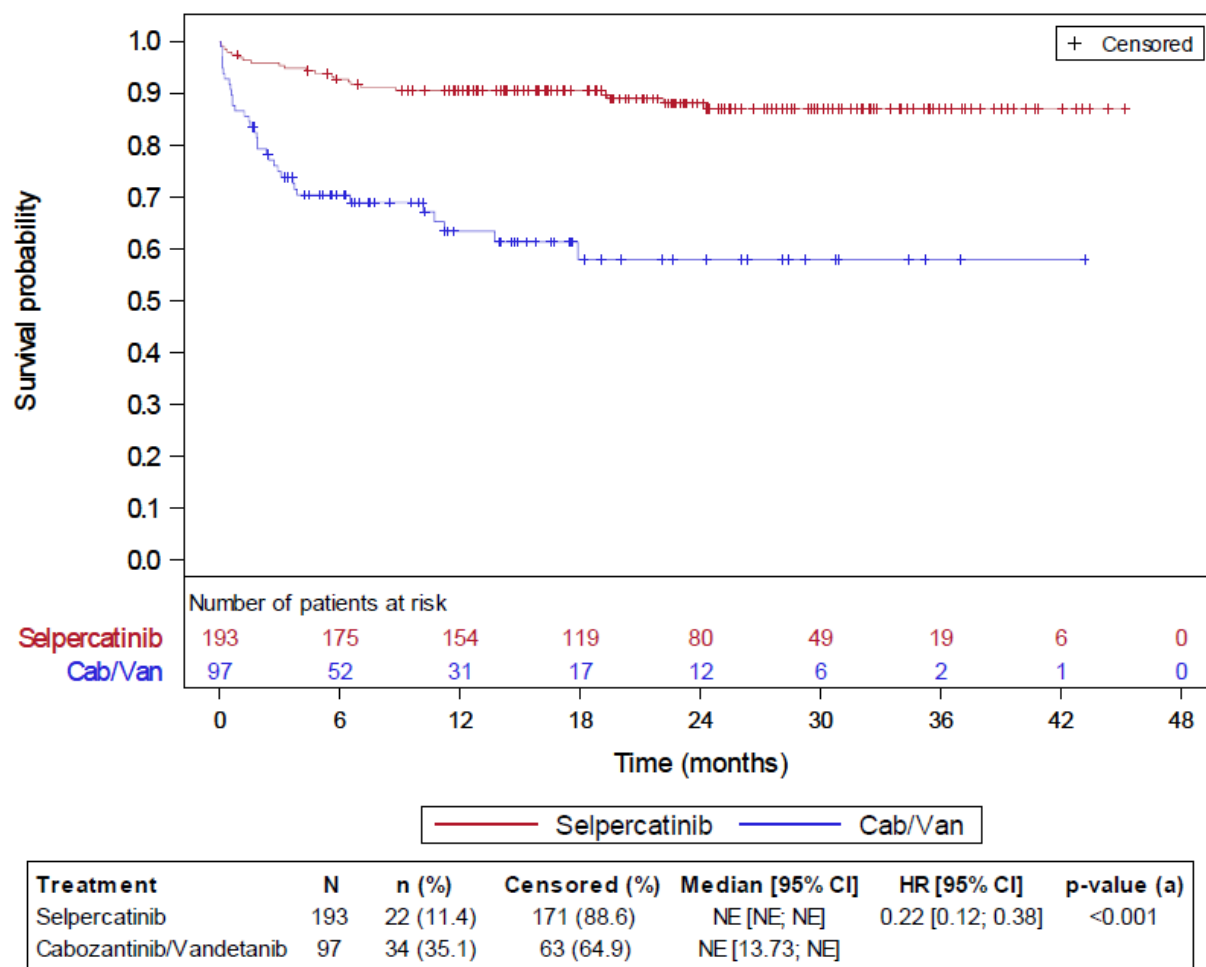


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (PT, UEs), Studie LIBRETTO-531

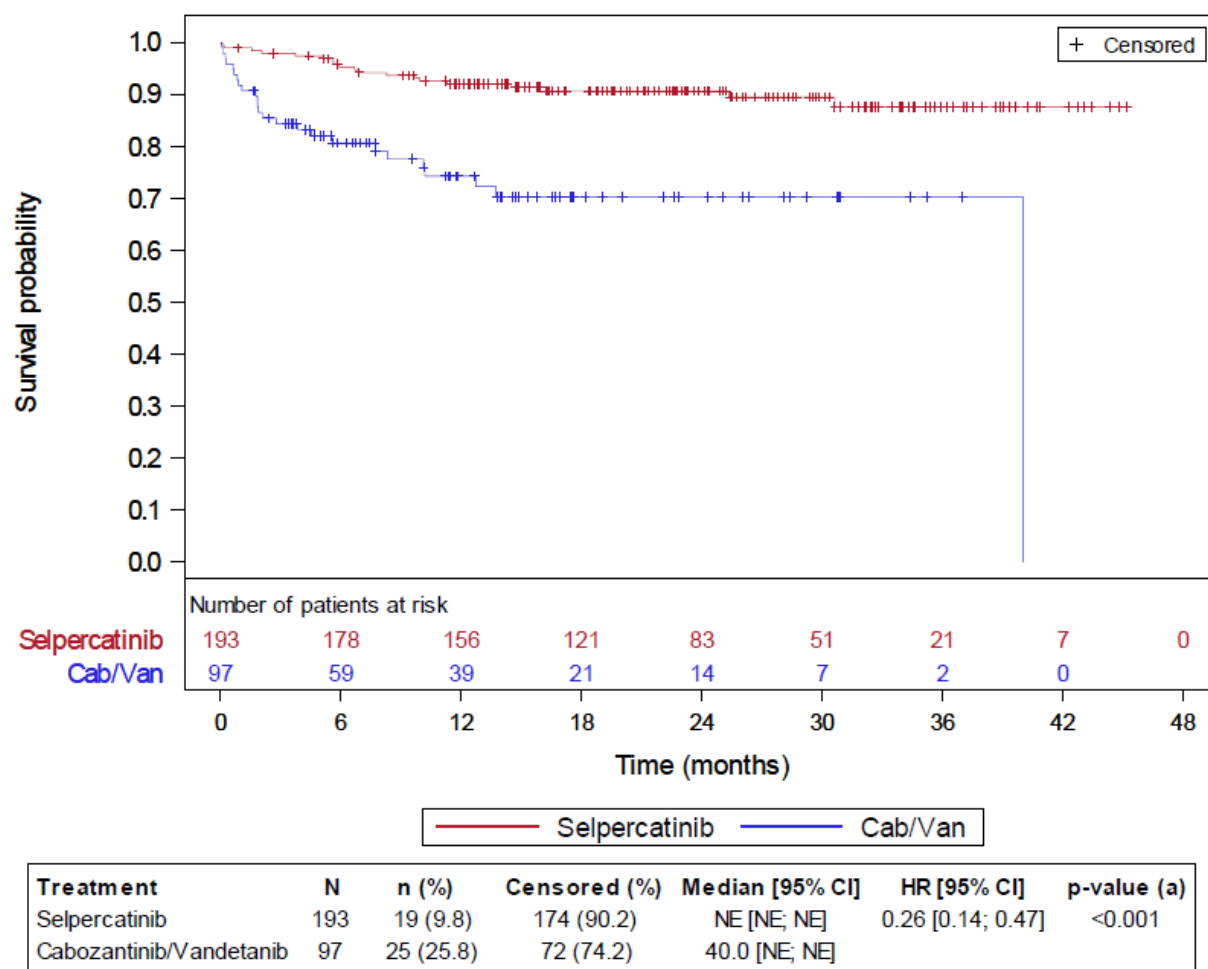


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erbrechen (PT, UEs), Studie LIBRETTO-531

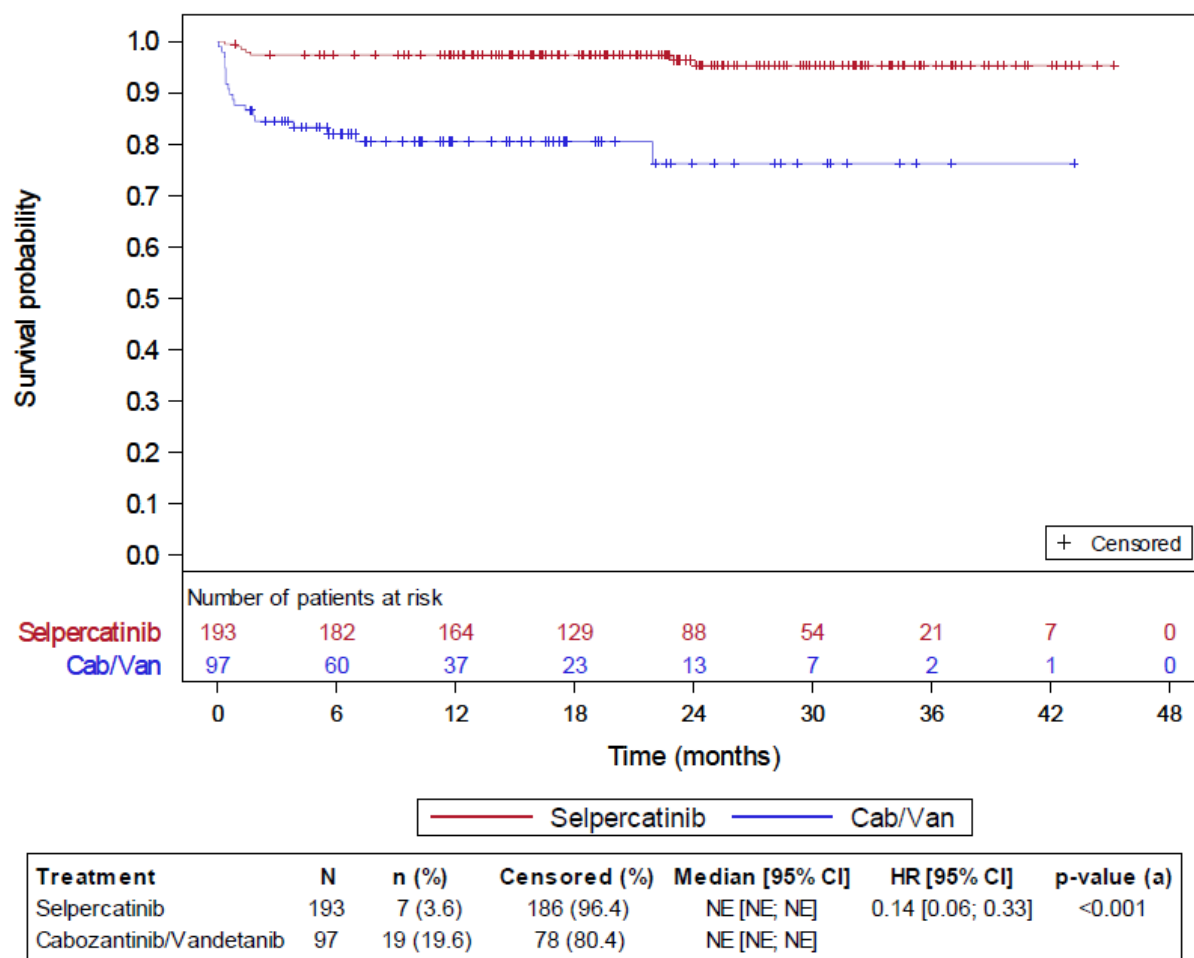


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stomatitis (PT, UEs), Studie LIBRETTO-531

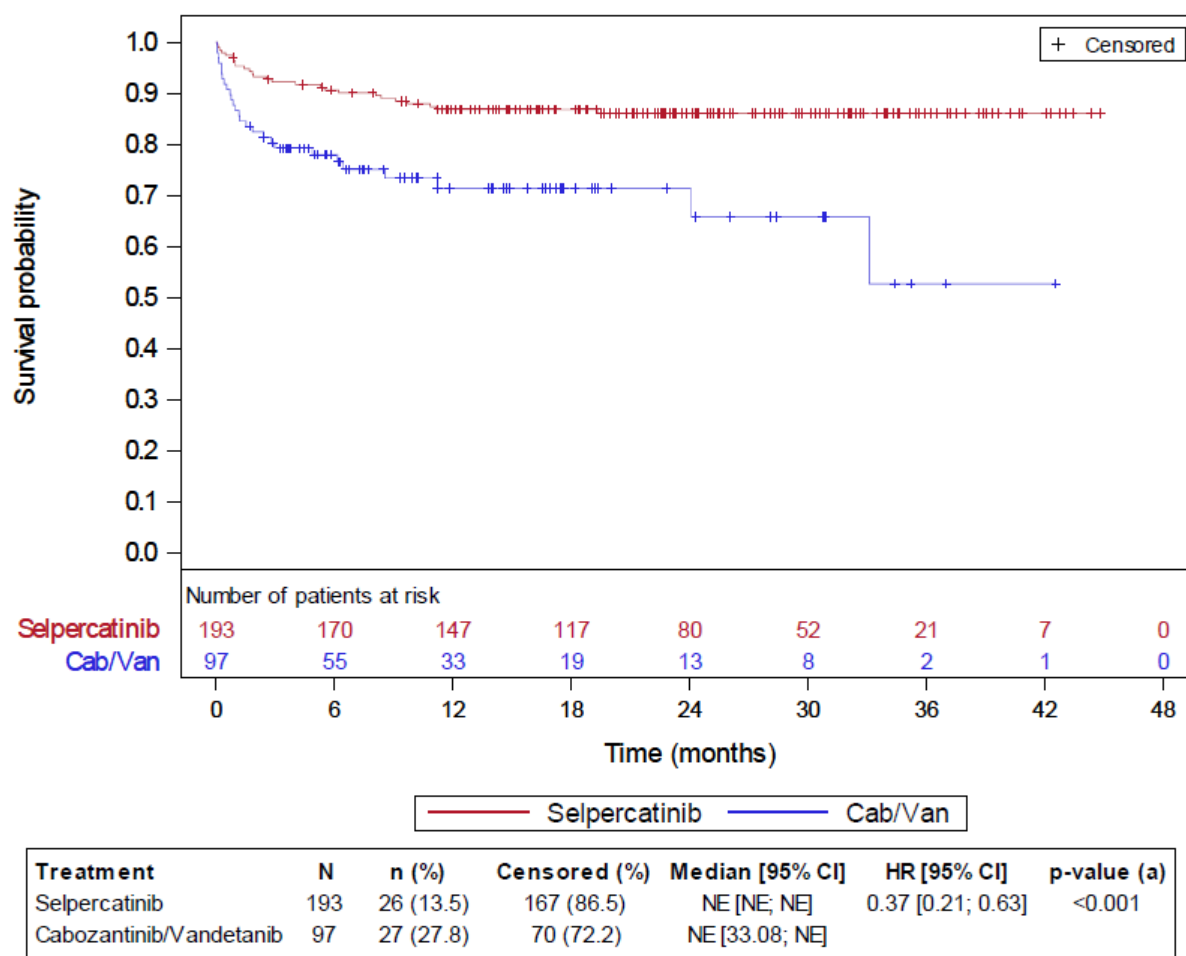


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Asthenie (PT, UEs), Studie LIBRETTO-531

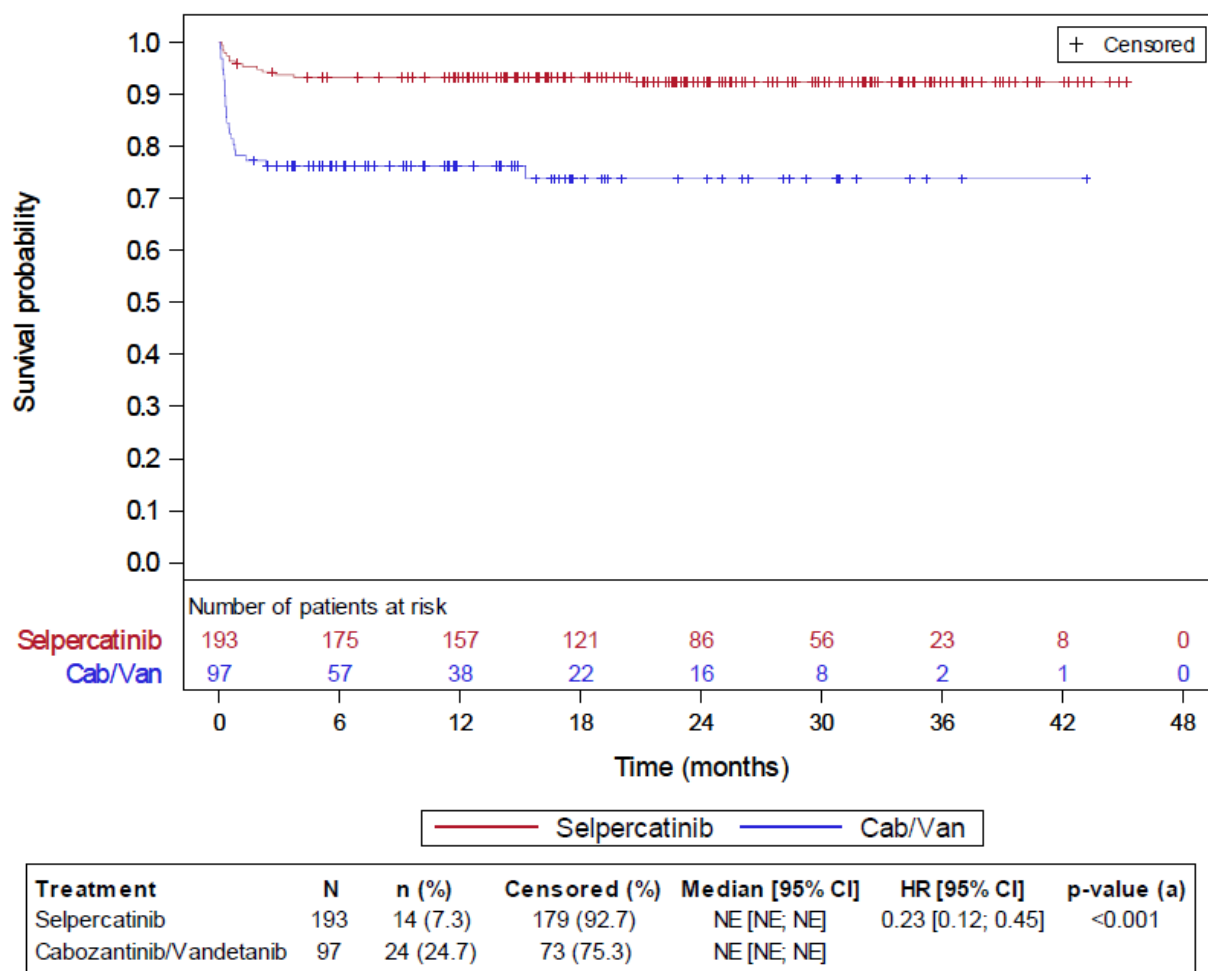


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schleimhautentzündung (PT, UEs), Studie LIBRETTO-531

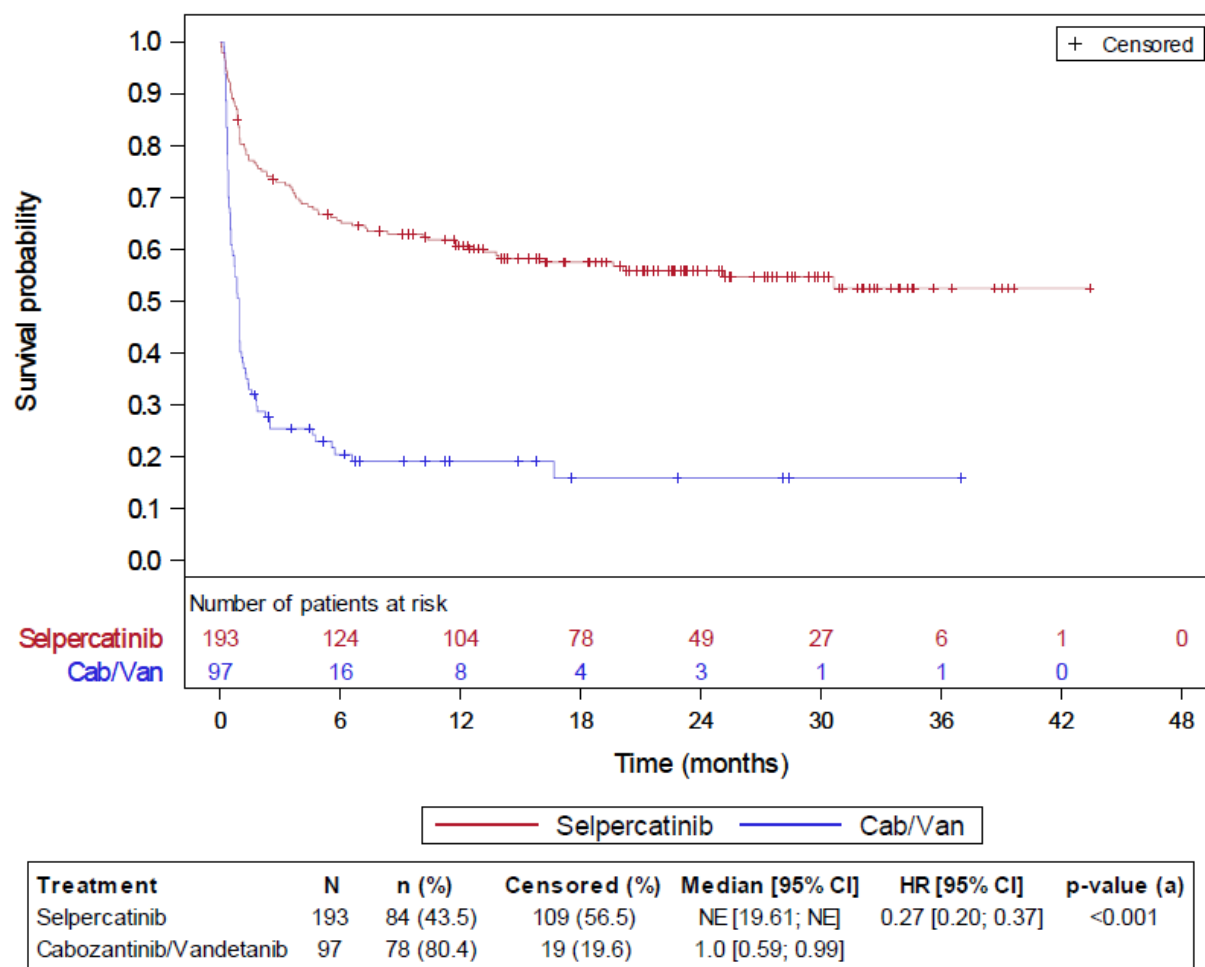


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Studie LIBRETTO-531

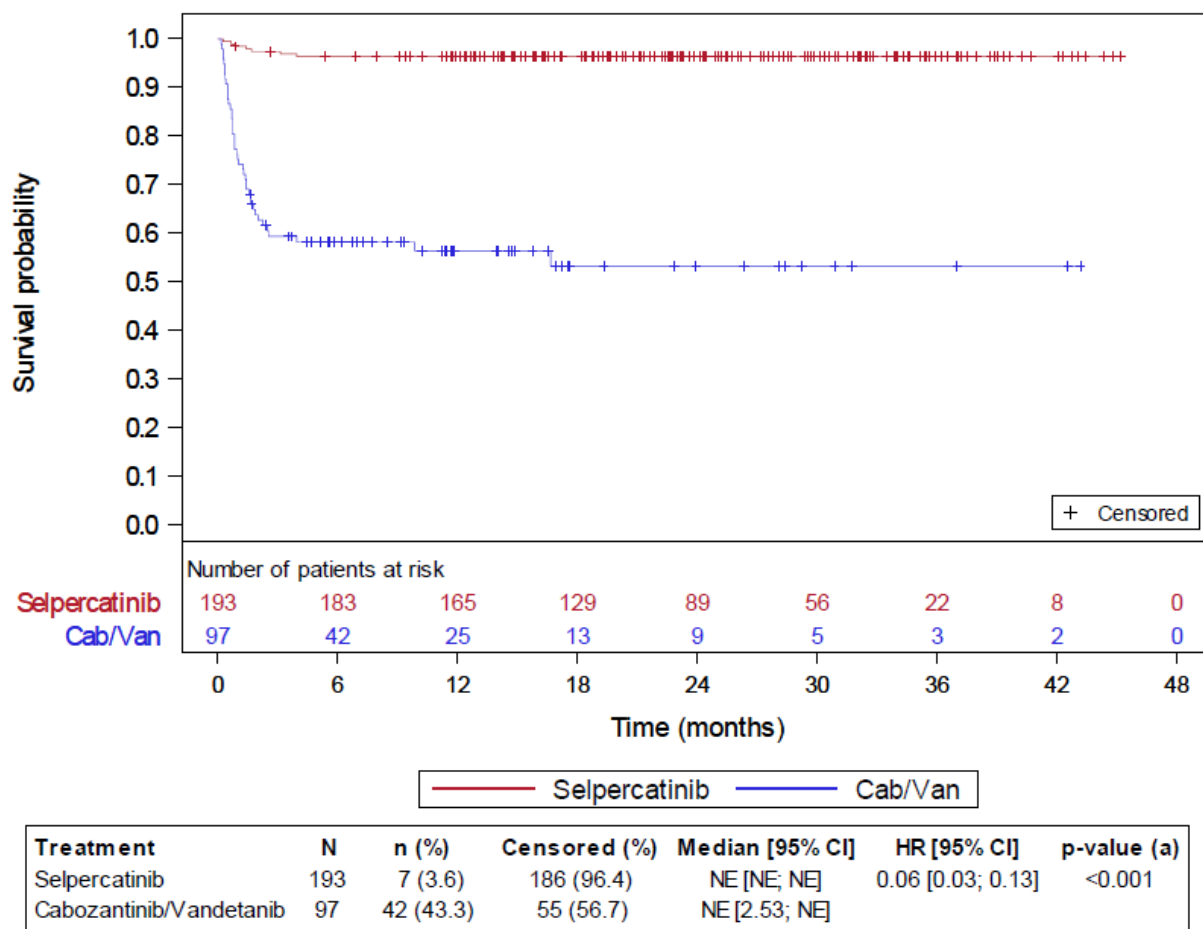


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PT, UEs), Studie LIBRETTO-531

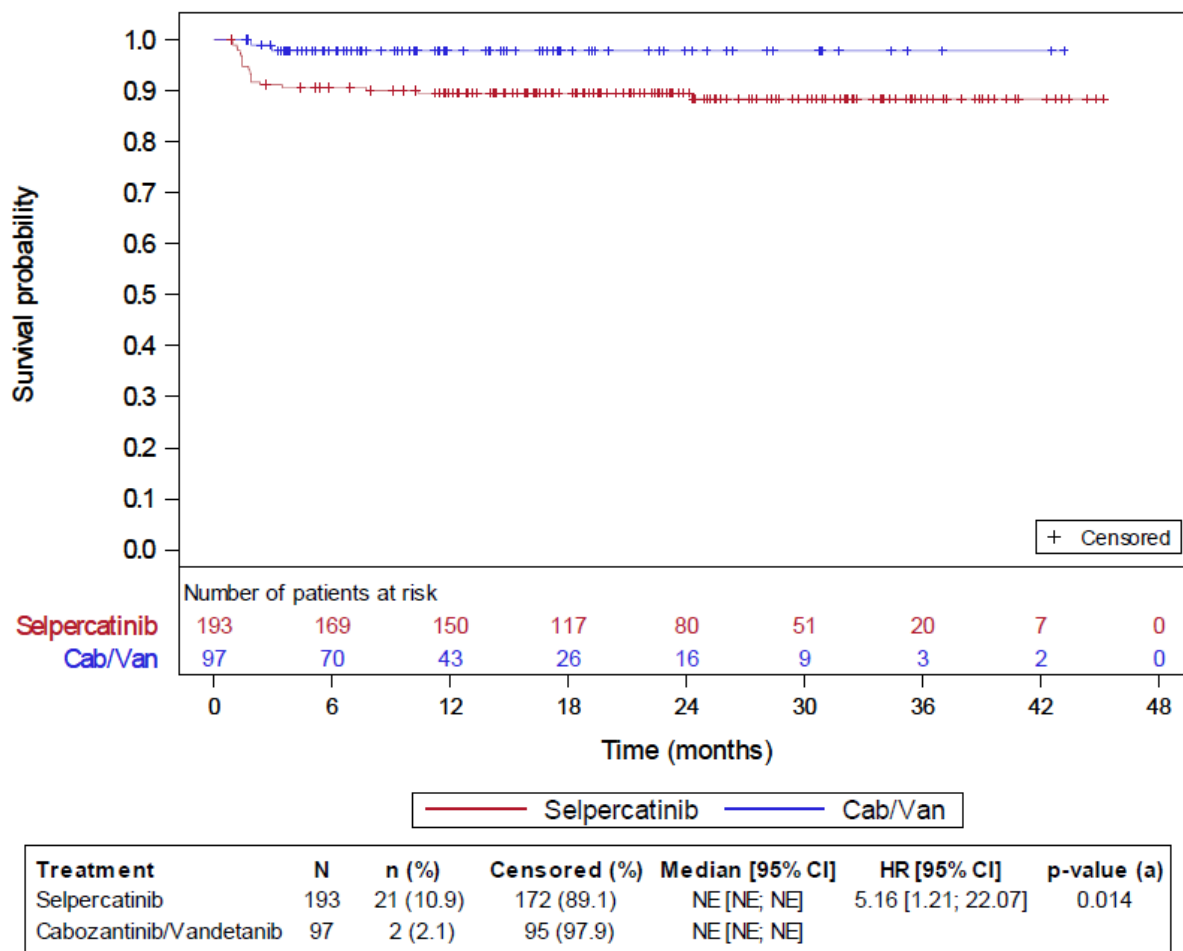


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs), Studie LIBRETTO-531

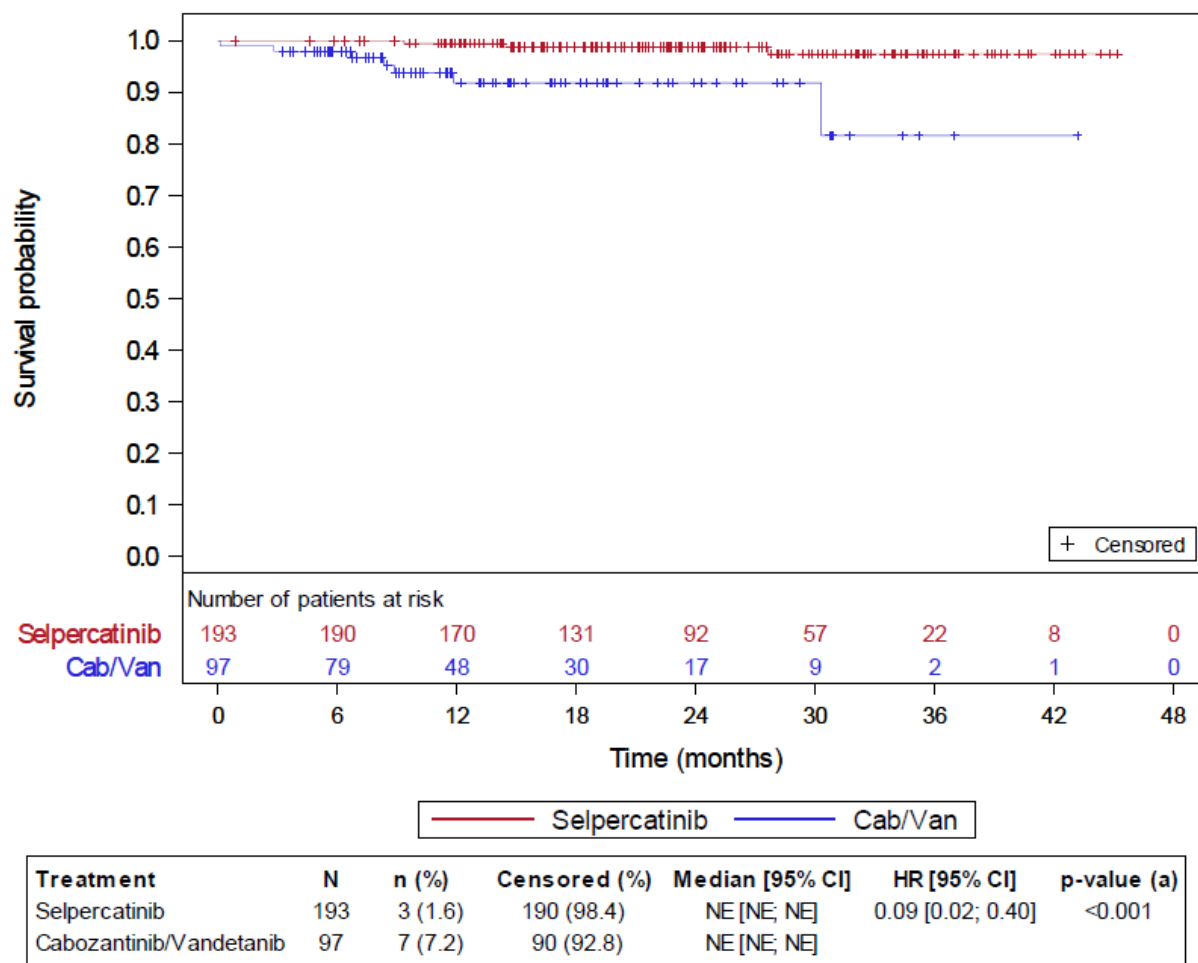


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC, schwere UEs), Studie LIBRETTO-531

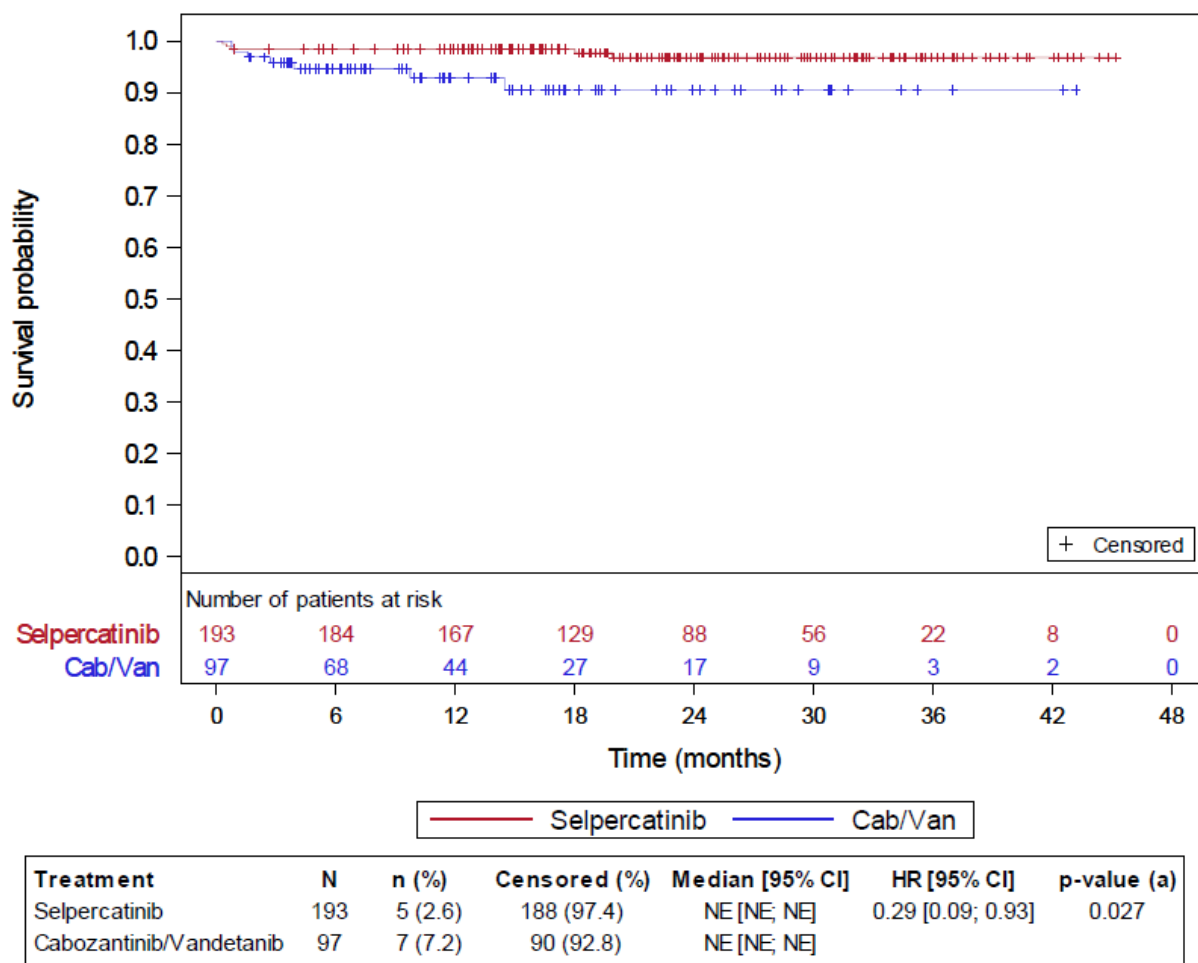


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Studie LIBRETTO-531

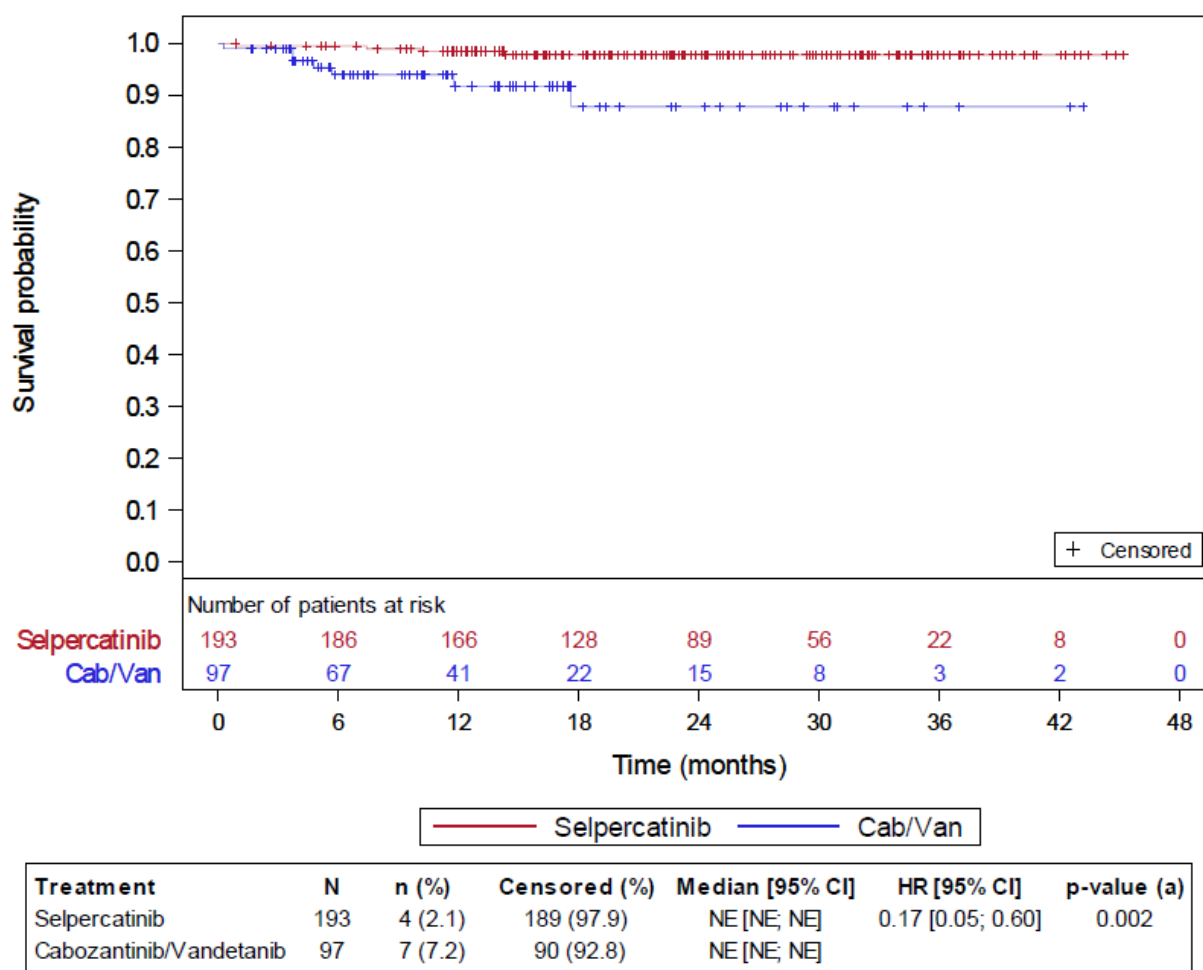


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Studie LIBRETTO-531

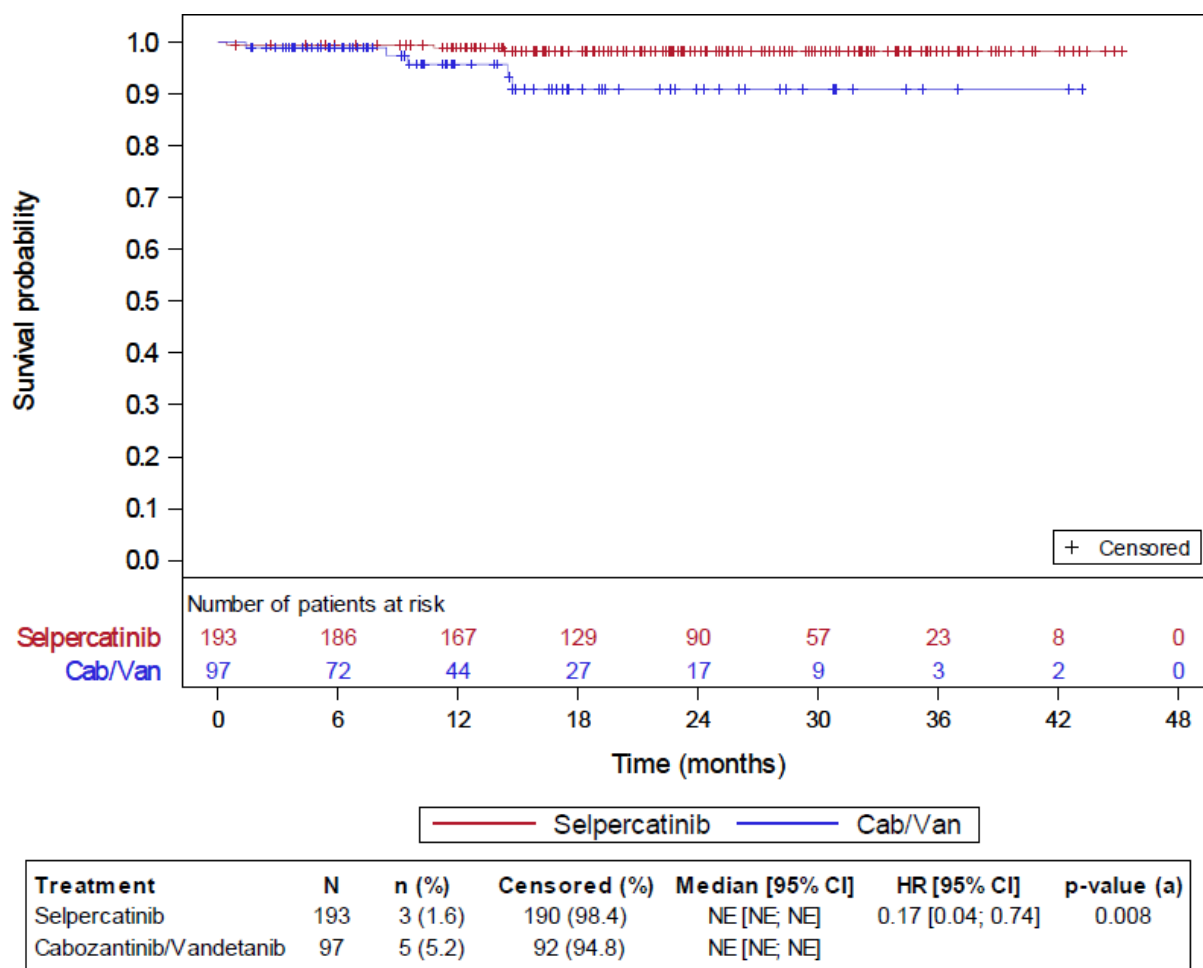


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs), Studie LIBRETTO-531

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, und SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOC^b und PT^b gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Selpercatinib N = 193	Cabozantinib oder Vandetanib N = 97
LIBRETTO-531		
Gesamtrate UEs	192 (99,5)	96 (99,0)
Gastrointestinal disorders	135 (69,9)	82 (84,5)
Dry mouth	70 (36,3)	10 (10,3)
Diarrhoea	54 (28,0)	61 (62,9)
Constipation	37 (19,2)	14 (14,4)
Abdominal pain	22 (11,4)	17 (17,5)
Dyspepsia	22 (11,4)	8 (8,2)
Nausea	22 (11,4)	34 (35,1)
Abdominal pain upper	19 (9,8)	7 (7,2)
Vomiting	19 (9,8)	25 (25,8)
Ascites	17 (8,8)	0 (0)
Abdominal distension	14 (7,3)	2 (2,1)
Flatulence	12 (6,2)	2 (2,1)
Stomatitis	7 (3,6)	19 (19,6)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Selpercatinib N = 193	Cabozantinib oder Vandetanib N = 97
Investigations	128 (66,3)	76 (78,4)
Alanine aminotransferase increased	53 (27,5)	35 (36,1)
Aspartate aminotransferase increased	50 (25,9)	38 (39,2)
Electrocardiogram QT prolonged	27 (14,0)	13 (13,4)
Weight increased	25 (13,0)	2 (2,1)
Blood creatinine increased	24 (12,4)	2 (2,1)
Blood bilirubin increased	23 (11,9)	10 (10,3)
Blood alkaline phosphatase increased	19 (9,8)	14 (14,4)
White blood cell count decreased	18 (9,3)	9 (9,3)
Blood thyroid stimulating hormone increased	17 (8,8)	14 (14,4)
Weight decreased	13 (6,7)	37 (38,1)
Platelet count decreased	12 (6,2)	8 (8,2)
Neutrophil count decreased	11 (5,7)	9 (9,3)
Blood lactate dehydrogenase increased	9 (4,7)	14 (14,4)
General disorders and administration site conditions	114 (59,1)	68 (70,1)
Oedema peripheral	41 (21,2)	6 (6,2)
Fatigue	40 (20,7)	22 (22,7)
Asthenia	26 (13,5)	27 (27,8)
Pyrexia	25 (13,0)	4 (4,1)
Face oedema	16 (8,3)	2 (2,1)
Mucosal inflammation	14 (7,3)	24 (24,7)
Vascular disorders	101 (52,3)	46 (47,4)
Hypertension	87 (45,1)	41 (42,3)
Metabolism and nutrition disorders	96 (49,7)	65 (67,0)
Hypocalcaemia	27 (14,0)	28 (28,9)
Decreased appetite	26 (13,5)	32 (33,0)
Hyperphosphataemia	14 (7,3)	2 (2,1)
Hypoalbuminaemia	13 (6,7)	4 (4,1)
Hypercalcaemia	12 (6,2)	2 (2,1)
Hyponatraemia	12 (6,2)	7 (7,2)
Hyperkalaemia	11 (5,7)	2 (2,1)
Hypokalaemia	11 (5,7)	17 (17,5)
Hypomagnesaemia	11 (5,7)	11 (11,3)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Selpercatinib N = 193	Cabozantinib oder Vandetanib N = 97
Infections and infestations	95 (49,2)	47 (48,5)
COVID-19	27 (14,0)	18 (18,6)
Urinary tract infection	14 (7,3)	8 (8,2)
Upper respiratory tract infection	11 (5,7)	4 (4,1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	84 (43,5)	78 (80,4)
Rash	34 (17,6)	21 (21,6)
Dry skin	16 (8,3)	11 (11,3)
Alopecia	10 (5,2)	8 (8,2)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	7 (3,6)	42 (43,3)
Nervous system disorders	73 (37,8)	56 (57,7)
Headache	43 (22,3)	23 (23,7)
Dizziness	15 (7,8)	10 (10,3)
Dysgeusia	11 (5,7)	17 (17,5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	69 (35,8)	39 (40,2)
Arthralgia	22 (11,4)	14 (14,4)
Pain in extremity	18 (9,3)	7 (7,2)
Back pain	15 (7,8)	12 (12,4)
Muscle spasms	11 (5,7)	4 (4,1)
Myalgia	10 (5,2)	6 (6,2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	66 (34,2)	40 (41,2)
Cough	23 (11,9)	10 (10,3)
Dyspnoea	12 (6,2)	7 (7,2)
Blood and lymphatic system disorders	38 (19,7)	34 (35,1)
Anaemia	14 (7,3)	12 (12,4)
Leukopenia	10 (5,2)	6 (6,2)
Lymphopenia	10 (5,2)	4 (4,1)
Reproductive system and breast disorders	38 (19,7)	6 (6,2)
Erectile dysfunction	18 (9,3)	0 (0)
Eye disorders	37 (19,2)	14 (14,4)
Injury, poisoning and procedural complications	26 (13,5)	7 (7,2)
Psychiatric disorders	26 (13,5)	14 (14,4)
Renal and urinary disorders	26 (13,5)	29 (29,9)
Proteinuria	3 (1,6)	24 (24,7)
Cardiac disorders	23 (11,9)	16 (16,5)
Hepatobiliary disorders	23 (11,9)	20 (20,6)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Selpercatinib N = 193	Cabozantinib oder Vandetanib N = 97
Endocrine disorders	14 (7,3)	7 (7,2)
Hypothyroidism	12 (6,2)	4 (4,1)
Surgical and medical procedures	14 (7,3)	2 (2,1)
Ear and labyrinth disorders	9 (4,7)	12 (12,4)
a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Kontrollarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.		
b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4G übernommen		
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib

Studie SOC ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Selpercatinib N = 193	Cabozantinib oder Vandetanib N = 97
LIBRETTO-531		
Gesamtrate SUEs	59 (30,6)	33 (34,0)
Infections and infestations	19 (9,8)	5 (5,2)
Gastrointestinal disorders	8 (4,1)	6 (6,2)
Vascular disorders	4 (2,1)	5 (5,2)
Metabolism and nutrition disorders	3 (1,6)	7 (7,2)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.		
b. MedDRA-Version 26.0; SOC- Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4G übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Selpercatinib N = 193	Cabozantinib oder Vandetanib N = 97
LIBRETTO-531		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	119 (61,7)	79 (81,4)
Investigations	47 (24,4)	22 (22,7)
Alanine aminotransferase increased	21 (10,9)	2 (2,1)
Electrocardiogram QT prolonged	11 (5,7)	3 (3,1)
Aspartate aminotransferase increased	10 (5,2)	3 (3,1)
Weight decreased	1 (0,5)	6 (6,2)
Vascular disorders	43 (22,3)	19 (19,6)
Hypertension	41 (21,2)	17 (17,5)
Gastrointestinal disorders	20 (10,4)	24 (24,7)
Diarrhoea	6 (3,1)	11 (11,3)
Nausea	2 (1,0)	5 (5,2)
Infections and infestations	17 (8,8)	7 (7,2)
General disorders and administration site conditions	14 (7,3)	23 (23,7)
Fatigue	7 (3,6)	5 (5,2)
Asthenia	1 (0,5)	5 (5,2)
Mucosal inflammation	1 (0,5)	12 (12,4)
Metabolism and nutrition disorders	12 (6,2)	19 (19,6)
Hypocalcaemia	3 (1,6)	7 (7,2)
Hypokalaemia	2 (1,0)	6 (6,2)
Decreased appetite	1 (0,5)	5 (5,2)
Hepatobiliary disorders	7 (3,6)	5 (5,2)
Nervous system disorders	5 (2,6)	7 (7,2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (2,6)	13 (13,4)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0 (0)	8 (8,2)
Blood and lymphatic system disorders	4 (2,1)	7 (7,2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (1,6)	5 (5,2)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.		
b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4G übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Selpercatinib N = 193	Cabozantinib oder Vandetanib N = 97
LIBRETTO-531		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^b	11 (5,7)	31 (32,0)
General disorders and administration site conditions	3 (1,6)	6 (6,2)
Multiple organ dysfunction syndrome	1 (0,5)	0 (0)
Oedema peripheral	1 (0,5)	1 (1,0)
Sudden death	1 (0,5)	1 (1,0)
Discomfort	0 (0)	1 (1,0)
Fatigue	0 (0)	3 (3,1)
Infections and infestations	2 (1,0)	0 (0)
COVID-19	1 (0,5)	0 (0)
Pneumonia	1 (0,5)	0 (0)
Cardiac disorders	1 (0,5)	1 (1,0)
Myocardial infarction	1 (0,5)	1 (1,0)
Eye disorders	1 (0,5)	0 (0)
Retinopathy	1 (0,5)	0 (0)
Investigations	1 (0,5)	2 (2,1)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0,5)	0 (0)
Electrocardiogram QT prolonged	0 (0)	1 (1,0)
Weight decreased	0 (0)	1 (1,0)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0,5)	1 (1,0)
Diabetic ketoacidosis	1 (0,5)	0 (0)
Hypercalcaemia	0 (0)	1 (1,0)
Psychiatric disorders	1 (0,5)	0 (0)
Somatic symptom disorder	1 (0,5)	0 (0)
Renal and urinary disorders	1 (0,5)	0 (0)
Chronic kidney disease	1 (0,5)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	0 (0)	6 (6,2)
Abdominal pain	0 (0)	2 (2,1)
Diarrhoea	0 (0)	1 (1,0)
Gastritis	0 (0)	1 (1,0)
Noninfective gingivitis	0 (0)	1 (1,0)
Pancreatitis	0 (0)	1 (1,0)
Hepatobiliary disorders	0 (0)	1 (1,0)
Cholangitis	0 (0)	1 (1,0)

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Selpercatinib vs. Cabozantinib oder Vandetanib (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Selpercatinib N = 193	Cabozantinib oder Vandetanib N = 97
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0)	1 (1,0)
Myalgia	0 (0)	1 (1,0)
Nervous system disorders	0 (0)	3 (3,1)
Ischaemic stroke	0 (0)	1 (1,0)
Posterior reversible encephalopathy syndrome	0 (0)	1 (1,0)
Transient ischaemic attack	0 (0)	1 (1,0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0)	8 (8,2)
Dermatitis	0 (0)	1 (1,0)
Erythema multiforme	0 (0)	1 (1,0)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	0 (0)	4 (4,1)
Rash maculo-papular	0 (0)	1 (1,0)
Skin disorder	0 (0)	1 (1,0)
Vascular disorders	0 (0)	1 (1,0)
Haemorrhage	0 (0)	1 (1,0)
a. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4G übernommen b. Der pU hat nur nicht behandlungsbedingte Abbrüche wegen UE dargestellt. Da es nur einen nicht behandlungsbedingten Abbruch wegen UE im Kontrollarm gab, ist der Unterschied nicht ergebniswirksam und es wird der Darstellung des pU gefolgt COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D 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 das vorliegende Anwendungsgebiet.

Das Vorhandensein einer RET-Genmutation sollte vor Beginn der Behandlung mit Selpercatinib durch einen validierten Test bestätigt werden.

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

Es bestehen keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

Selpercatinib ist zur oralen Einnahme bestimmt. Die empfohlene, gewichtsabhängige Dosis von Selpercatinib ist:

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

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

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

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

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

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

Spezielle Notfallmaßnahmen sind nicht vorgesehen.

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

Selpercatinib ist in vitro ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) und des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP), jedoch scheinen diese Transporter die orale Absorption von Selpercatinib nicht einzuschränken. Wenn starke CYP3A- und/oder P-gp-Inhibitoren parallel verabreicht werden müssen, sollte die Selpercatinib-Dosis reduziert werden.

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

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

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

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

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

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.12
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten	II.15
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer	II.16
II 2.2 Verbrauch	II.16
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.17
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	II.17
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.17
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.18
II 2.7 Versorgungsanteile	II.19
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)	II.20
II 4 Literatur	II.21

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.18

II Abbildungsverzeichnis

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

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
KOF	Körperoberfläche
MTC	medulläres Schilddrüsenkarzinom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RET	Rearranged during Transfection
TNM-Klassifikation	Klassifikation maligner Tumoren (Primärtumor, regionäre Lymphknoten und Fernmetastasen)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Selpercatinib als Monotherapie wird laut Fachinformation [1] angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Rearranged-during-Transfection(RET)-mutierten MTC. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) als Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren in der Erstlinientherapie.

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

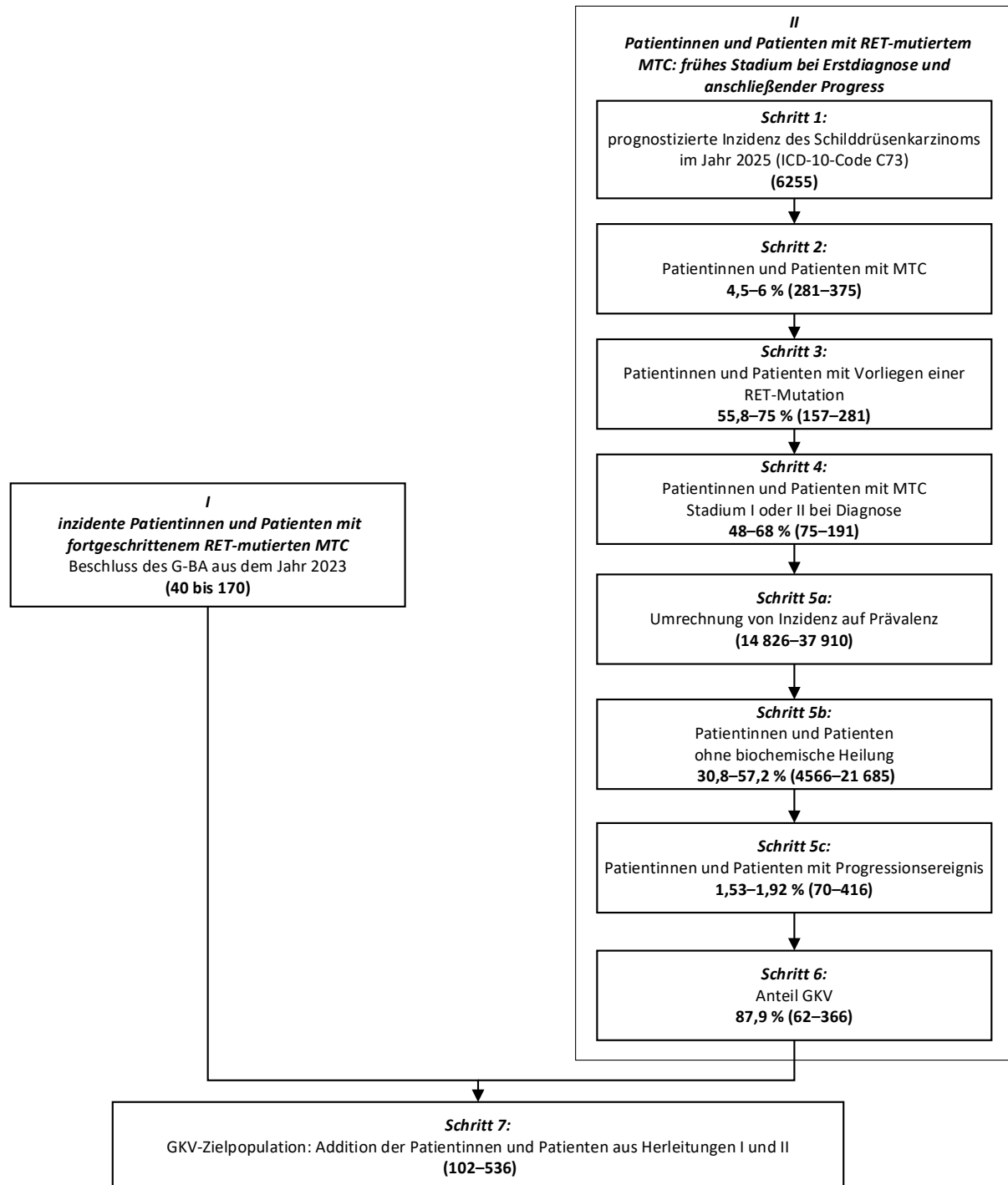
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein großer Bedarf die Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit MTC zu erweitern und das Fortschreiten der Erkrankung durch gezielte Behandlungsansätze so lange wie möglich zu verzögern.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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



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

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection

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

Der pU ermittelt die GKV-Zielpopulation über 2 Herleitungsstränge: In Herleitungsstrang I legt er die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem Beschluss zu Selpercatinib im selben Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2023 zugrunde (40 bis 170 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation) [2]. Sie wurde im damaligen Verfahren ausschließlich über neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit MTC in einem fortgeschrittenen Stadium ermittelt [3]. In Herleitungsstrang II ermittelt der pU nun zusätzlich die in der damaligen Zielpopulation nicht berücksichtigte Patientengruppe, die in einem früheren Stadium mit MTC diagnostiziert wird und im Krankheitsverlauf durch einen Progress für die Zielpopulation infrage kommt [3].

Die Patientengruppe aus Herleitungsstrang II leitet er über mehrere Schritte her:

Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms für das Jahr 2025

Für die Ausgangsbasis der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom zieht der pU Angaben der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) (Datenstand 05.09.2024) [4] heran. Unter Verwendung des Diagnosecodes C73 (Bösartige Neubildung der Schilddrüse) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Version, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM), betrachtet der pU die Fallzahlen zur Inzidenz des Schilddrüsenkrebs in den Jahren 1999 bis 2022. Hieraus ermittelt er die jeweiligen jährlichen Steigerungsraten und bildet anschließend eine mittlere jährliche Steigerungsrate der Inzidenz in Höhe von 1,45 %. Auf Basis der zuletzt verfügbaren Angabe zur Inzidenz im Jahr 2022 (n = 5990) extrapoliert er die Inzidenz anhand der ermittelten Steigerungsrate und prognostiziert eine Anzahl von 6255 Neuerkrankungen mit Schilddrüsenkarzinom für das Jahr 2025.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit MTC

Für den Anteil des MTC an allen Schilddrüsenkarzinomen zieht der pU für die Untergrenze eine Auswertung des Tumorregisters München heran [5]. Von 7978 Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms im Zeitraum von 1998 bis 2020 wies ein Anteil von 4,5 % eine medulläre Histologie auf.

Für die Obergrenze entnimmt der pU einer Auswertung des ZfKD (Datenjahr 2019 bis 2020) mit Angaben zum histologischen Typ bei Schilddrüsenkarzinomen [6]. Demnach beträgt der Anteil des MTC an allen Schilddrüsenkarzinomen bei Frauen 5 % und bei Männern 7 %. Der pU bildet hieraus einen arithmetischen Mittelwert von 6 % und legt diesen als Obergrenze fest.

Durch Übertragung dieser Anteilswerte auf die prognostizierte Inzidenz in Schritt 1 ergibt sich eine Anzahl von 281 bis 375 Patientinnen und Patienten mit MTC.

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

Der pU entnimmt mehreren Publikationen, dass von allen Patientinnen und Patienten mit MTC ca. 25 % ein hereditäres MTC und ca. 75 % ein sporadisches MTC aufweisen [7-9]. Weiterhin geht er unter Verweis auf eine Publikation von Baumgartner-Parzer (2018) [10] davon aus, dass nahezu alle Patientinnen und Patienten mit hereditärem MTC eine Keimbahnmutation im RET-Gen zeigen und setzt einen Anteilswert von 100 % an. Mit Bezug auf sporadische MTC, nimmt er für das Vorliegen einer RET-Mutation eine Anteilsspanne von 41 % bis 66,7 % an [11-13].

Der pU multipliziert die Anteilswerte eines hereditären (25 %) bzw. sporadischen (75 %) MTC mit dem jeweiligen Anteilswert für das Vorliegen einer RET-Mutation (100 % bzw. 41 % bis 66,7 %) und addiert die Ergebnisse. Somit ergibt sich eine Spanne von 55,8 % bis 75 % für eine RET-Mutation bei einem MTC. Übertragen auf die Anzahl der Patientengruppe in Schritt 2 ermittelt der pU eine Anzahl von 157 bis 281 Patientinnen und Patienten mit RET-mutierten MTC.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit MTC im Stadium I oder II bei Diagnose

Der pU ermittelt eine Anteilsspanne in Höhe von 48 % bis 68 % für Patientinnen und Patienten mit MTC im Stadium I oder II bei Erstdiagnose und zieht dafür verschiedene Publikationen heran [14-18].

Für die Untergrenze legt der pU ein Abstract zu einer retrospektiven Studie aus den Niederlanden zugrunde [17]. Eingeschlossen wurden 75 Patientinnen und Patienten mit MTC, die am Universitätsklinikum Groningen zwischen 1999 und 2015 diagnostiziert wurden. Ein Anteil von 39 % bzw. 9 % der Karzinome wurde dem Stadium I bzw. II gemäß Stadieneinteilung nach der 8. Auflage der Klassifikation maligner Tumoren (Primärtumor, regionäre Lymphknoten und Fernmetastasen [TNM]) zugewiesen. Der pU addiert die beiden Anteilswerte (48 %).

Für die Obergrenze verwendet der pU eine Publikation von Kreissl et al. (2014) [14], in der die Ergebnisse eines deutschen Delphi-Panels dargestellt sind. Das Delphi-Panel wurde mit 9 Expertinnen und Experten auf dem Gebiet der Behandlung des MTC über den Zeitraum November 2011 bis Januar 2012 durchgeführt. Auf Basis der Antworten der Experten wurde ermittelt, dass bei 32 % der Patientinnen und Patienten mit MTC ein aggressives und symptomatisches Karzinom in einem nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium vorliegt. Laut pU umfassen diese den Anteil der Patientengruppe mit einem Karzinom im fortgeschrittenen Stadium. Im Umkehrschluss ermittelt er einen Anteil von 68 % für die Patientengruppe mit einem Tumor im frühen Stadium.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 ergibt sich eine Anzahl von 75 bis 191 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit Progress

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem Progress bestimmt der pU über 3 Teilschritte.

Schritt 5a: Umrechnung von Inzidenz auf Prävalenz

Der pU schließt zunächst von den inzidenten Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 auf die Anzahl der prävalenten Fälle. Dazu verwendet er die Formel $P_{n+1} = P_n + I - (P_n + 1) * 1\text{-Jahres-Sterberate}$. P_n steht für die Prävalenz nach n Jahren und I für die Inzidenz. Es wird eine konstante Sterberate sowie eine konstante Inzidenz angenommen. Für das 1. Jahr wird die Inzidenz mit der Prävalenz gleichgesetzt.

Der pU zieht das durchschnittliche beobachtete 10-Jahres-Überleben für Patientinnen und Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom ohne lokale Lymphknotenbeteiligung (N0) gemäß TNM-Klassifikation in Höhe von 94,7 % einer Auswertung des Tumorregisters München heran [19]. Dieser Wert stellt einen arithmetischen Mittelwert des 10-Jahres-Überlebens in Höhe von 91 % für die Jahre 1998 bis 2006 und von 98,3% für die Jahre 2007 bis 2020 dar. Darauf basierend berechnet der pU eine 1-Jahres-Sterberate in Höhe von 0,5 %.

Mithilfe der oben erwähnten Formel extrapoliert der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum von ca. 1000 Jahren bis zur Stabilisierung der Ober- und Untergrenze der Prävalenzen und berechnet so eine Gesamtzahl von 14 826 bis 37 910 Patientinnen und Patienten mit MTC.

Schritt 5b: Patientinnen und Patienten ohne biochemische Heilung

Der pU ermittelt anhand von 3 Studien [16,20,21] eine Anteilsspanne von 30,8 % bis 57,2 % für Patientinnen und Patienten mit MTC ohne biochemische Heilung.

Für die Untergrenze zieht der pU eine retrospektive Kohortenstudie aus Dänemark heran [21]. Eingeschlossen wurde eine Anzahl von 220 Patientinnen und Patienten mit MTC, die zwischen 1997 bis 2014 diagnostiziert wurden. Eine biochemische Heilung wurde bei denjenigen Patientinnen und Patienten untersucht, die sich einer vollständigen Thyreoidektomie unterzogen. Eine langfristige biochemische Heilung wurde im Rahmen der Analyse anhand eines nicht nachweisbaren Calcitonin-Wertes bei der letzten Nachuntersuchung und keiner weiteren Behandlung nach der Operation definiert. Von 91 Patientinnen und Patienten mit einem Tumor im Stadium I oder II gemäß der in der Publikation zugrunde gelegten TNM-Klassifikation erreichte ein Anteil von 69,2 % eine biochemische Heilung. Im Umkehrschluss weist der pU einen Anteilswert in Höhe von 30,8 % aus für Patientinnen und Patienten ohne biochemische Heilung.

Die Obergrenze basiert auf einer Studie am Universitätsklinikum Düsseldorf, in die im Zeitraum von April 1986 bis Mai 2006 eine Anzahl von 289 Patientinnen und Patienten

eingeschlossen wurden (277 mit MTC und 12 Trägerinnen bzw. Träger des Gens für multiple endokrine Neoplasie Typ 2 [MEN-2] mit C-Zell Hyperplasie) [20]. Diese wurden 1 oder mehreren Operationen an der Schilddrüse unterzogen. In Nachuntersuchungen wurde unter anderem der Calcitonin-Spiegel erhoben. Falls dieser unter der Nachweisgrenze von 5 pg/ml lag, wurde dies als „Calcitonin-negativ“ eingestuft. Von 229 Fällen mit einer primären Tumorgröße von pT0 bis pT3 gemäß der in der Publikation zugrunde gelegten TNM-Klassifikation wies eine Anzahl von 98 einen Calcitonin-negativen Wert auf. Den ermittelten Anteilswert (42,8 %) setzt der pU gleich mit dem Anteil für eine biochemische Heilung. Im Umkehrschluss bildet er den Anteilswert für Patientinnen und Patienten ohne biochemische Heilung (57,2 %).

Durch Übertragung der Anteilswerte (30,8 % bis 57,2 %) auf die Anzahl der Patientengruppe aus Schritt 5a ergibt sich eine Anzahl von 4566 bis 21 685 Patientinnen und Patienten.

Schritt 5c: Patientinnen und Patienten mit Progressionsereignis

Der pU zieht eine Publikation des Tumorregisters München zu Daten von Patientinnen und Patienten mit MTC der Diagnosejahrgänge 1998 bis 2020 heran [19]. Für die Obergrenze greift er auf den Wert des „umgekehrten“ Kaplan-Meier-Schätzers (1 minus Kaplan-Meier Schätzer) in Höhe von 19,2 % für diejenigen Patientinnen und Patienten ohne Fernmetastasen zurück, die ab der Erstdiagnose innerhalb von 10 Jahren ein 1. Progressionsereignis (Lokalrezidive, regionäre Lymphknotenrezidive oder Metastasen) aufweisen. Für die Ermittlung einer Untergrenze entnimmt der pU derselben Publikation die kumulative Inzidenz für ein 1. Progressionsereignis innerhalb von 10 Jahren (18,9 %) ab der Erstdiagnose und subtrahiert davon die in der Quelle entsprechende separat ausgewiesene kumulative Inzidenz für Lokalrezidive (3,6 %). Es ergibt sich ein Anteilswert in Höhe von 15,3 %.

Die Werte (15,3 % bzw. 19,2 %) dividiert der pU jeweils durch 10 Jahre und weist als durchschnittliche jährliche Progressionsrate eine Spanne von 1,53 % bis 1,92 % aus. Durch Übertragung auf die Anzahl der Patientengruppe aus Schritt 5b ergibt sich eine Anzahl 70 bis 416 Patientinnen und Patienten.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV

Der pU ermittelt einen GKV-Anteilswert in Höhe von 87,9 % [22,23] und weist somit eine Anzahl von 62 bis 366 Patientinnen und Patienten in Herleitungsstrang II aus.

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

Der pU führt die Anzahlen der Patientinnen und Patienten aus den Herleitungssträngen I und II zusammen und ermittelt in der Summe eine Gesamtanzahl von 102 bis 536 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist maßgeblich aufgrund einer methodisch inadäquaten Ermittlung der Prävalenz der Patientinnen und Patienten, deren Tumor in einem frühen Stadium diagnostiziert wird, überschätzt (Schritt 5a). Zusätzliche Unsicherheiten und weitere überschätzende Aspekte werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms für das Jahr 2025

Selpercatinib ist im Anwendungsgebiet zugelassen für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren [1]. Eine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten über 12 Jahren nimmt der pU in seiner Herleitung nicht vor. Unter Berücksichtigung der altersspezifischen Inzidenzen des Schilddrüsenkarzinoms, ist die Anzahl der Fälle der unter 12-Jährigen – wie der pU selbst erläutert – jedoch vernachlässigbar gering [24].

Zudem ist darauf hinzuweisen, dass der pU für die Berechnung der prognostizierten Inzidenz Angaben des ZfKD für das Jahr 2022 einschließt. Generell sind die Daten des ZfKD für das Jahr 2022 noch als vorläufig anzusehen und es ist mit einem Anstieg im einstelligen Prozentbereich zu rechnen [24].

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

Die zugrunde gelegten Anteilswerte der somatischen RET-Mutationen (41 % bis 66,7 %) sind mit Unsicherheit behaftet. Somatische RET-Mutationen sind häufiger in größeren Tumoren sowie in Tumoren höherer Stadien zu finden [11,25,26]. Anhand der herangezogenen Publikationen [11-13] ist nicht ersichtlich, aus welcher Patientengruppe die Anteilswerte gewonnen wurden und ob die Übertragbarkeit auf die für die Herleitung relevante Population gegeben ist.

In den nachfolgenden Schritten werden die Anteilswerte unabhängig von dem Vorliegen von RET-Mutationen gewonnen. Dies führt zu Unsicherheit.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit MTC im Stadium I oder II bei Erstdiagnose

Der Anteilswert zur Obergrenze (68 %) aus der Publikation von Kreissl et al. (2014) [14], der sich auf Angaben eines Delphi-Panels stützt, ist unsicher, da aus der Publikation nicht hervorgeht, wie die Begriffe symptomatisch und aggressiv in dem Panel definiert worden sind. Dies kann zu einer uneinheitlichen Operationalisierung der Expertinnen und Experten führen.

Zudem ist anhand einiger herangezogener Studien [15-17] ersichtlich, dass sich die Stadien I und II nicht gleichmäßig verteilen, sondern dass das MTC häufiger im Stadium I als im Stadium II diagnostiziert wird. Dies wird in den nachfolgenden Schritten zur biochemischen Heilung

und zur Progression nicht berücksichtigt, obwohl davon ausgegangen werden kann, dass das Stadium bei Erstdiagnose einen Einfluss auf die entsprechenden Anteilswerte hätte.

Zu Schritt 5a: Umrechnung von Inzidenz auf Prävalenz

Im Rahmen der Umrechnung der Inzidenz auf die Prävalenz legt der pU eine 1-Jahres-Sterberate (0,5 %) für die relevante Patientenpopulation im frühen Stadium zugrunde. Die Extrapolation erstreckt sich somit über ca. 1000 Jahre und es bleibt unberücksichtigt, dass Patientinnen und Patienten mit steigendem Alter eine höhere Sterbewahrscheinlichkeit haben. Auf dieser Basis ist die zugrunde gelegte Formel nicht anwendbar und führt zu einer erheblichen Überschätzung der Prävalenz, was ebenfalls an der sehr hohen Prävalenz (14 826 bis 37 910 aus Schritt 5a) im Verhältnis zur Inzidenz (75 bis 191 Patientinnen und Patienten aus Schritt 4) ersichtlich ist.

Zu Schritt 5b: Patientinnen und Patienten ohne biochemische Heilung

Der pU überträgt den oberen Anteilswert (57,2 % ermittelt über den Umkehrschluss von 42,8 % mit biochemischer Heilung), den er anhand einer Population mit einer Tumorgroße von pT0 bis pT3 [20] gewinnt, auf die Patientengruppe aus Schritt 5a mit einem Tumor im frühen Stadium. Die Tumorgroßen pT1 bis pT3 können jedoch nicht nur im frühen Stadium sondern auch in fortgeschrittenen Stadien auftreten [27]. Zudem wird die Tumorgroße pT0 keinem Stadium zugeordnet [27] (in der Studie bei einer geringen Anzahl von 12 Patientinnen und Patienten [20]).

Das Stadium I, das innerhalb der relevanten frühen Stadien häufiger als das Stadium II diagnostiziert wird (siehe dazu Bewertung zu Schritt 4), umfasst ausschließlich die Tumorgroße pT1. Der Anteilswert für einen Calcitonin-negativen Befund nach einer Operation dieser Tumorgroße ist in der herangezogenen Studie wesentlich höher (67 %) [20] als der vom pU entnommene Anteilswert (42,8 %). Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass die Tumorgroße pT1 auch in den Stadien III sowie IV auftreten kann.

Bei dem vom pU herangezogenen Anteilswert der Obergrenze (ohne biochemische Heilung) kann von einer Überschätzung ausgegangen werden.

Zu Schritt 5c: Patientinnen und Patienten mit Progressionsereignis

Der pU ermittelt die Progressionsrate über Patientinnen und Patienten ohne Fernmetastasierung. Diese Patientinnen und Patienten können neben den Tumoren in frühen Stadien auch Tumoren in späten Stadien (III oder IV A bzw. B) aufweisen. Zudem können sie sowohl Patientinnen mit oder ohne biochemische Heilung umfassen. Damit ist die Übertragbarkeit auf die Population aus Schritt 5b (Tumoren der Stadium I oder II sowie ohne biochemische Heilung) nicht gewährleistet. Des Weiteren bezieht sich die Progressionsrate

des Tumorregisters München auf neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten, der pU überträgt sie jedoch auf eine prävalente Patientenpopulation.

Zusätzlich wird im Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen und lokale Behandlungsoptionen nicht mehr in Betracht kommen. Da bei einem lokoregionalen Wiederauftreten der Erkrankung eine weitere Operation möglich ist [25,28,29], kommen nicht alle Patientinnen und Patienten, die in diesem Schritt über einen Progress ermittelt werden, für die Zielpopulation infrage.

Insgesamt ist tendenziell von einer Überschätzung der Anteilswerte in diesem Schritt auszugehen.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Die vorliegende Zielpopulation wurde bereits in einem vorherigen Verfahren zu Selpercatinib im Jahr 2022 bewertet [3]. Damals wurde die ermittelte GKV-Zielpopulation (Erstlinientherapie) ausschließlich über neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit MTC in einem fortgeschrittenen Stadium ermittelt. Der Umfang der fehlenden Population (Patientinnen und Patienten, die in einem frühen Stadium mit MTC diagnostiziert werden und im Krankheitsverlauf durch einen Progress für die Zielpopulation infrage kommen) wurde als gering eingeschätzt. Somit lag die ausgewiesene Anzahl der GKV-Zielpopulation (Erstlinientherapie) dennoch in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung [3]. Der pU berücksichtigt nun zusätzlich die damals fehlende Population im Herleitungsstrang II. Wie oben beschrieben, ist die aktuelle Anzahl überschätzt, maßgeblich aufgrund einer inadäquaten Ermittlung der Prävalenz der Patientinnen und Patienten, deren Tumor in einem frühen Stadium diagnostiziert wird. Daneben resultiert aus weiteren Herleitungsschritten eine Überschätzung, siehe Bewertung zu den Schritten 5b und 5c.

In der Gesamtschau wird weiterhin davon ausgegangen, dass die damals fehlende Patientengruppe in der GKV-Zielpopulation eher eine geringe Anzahl umfasst. Die im vorherigen Beschluss [2] zugrunde gelegte Anzahl (40 bis 170 Patientinnen und Patienten) wird als eine geeignetere Annäherung an den Umfang der GKV-Zielpopulation angesehen als die aktuell ermittelte Anzahl (102 bis 536 Patientinnen und Patienten).

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU extrapoliert die ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (102 bis 536 Patientinnen und Patienten) für die nächsten 5 Jahre mithilfe der mittleren jährlichen Steigerungsrate der Inzidenz in Höhe von 1,45 % (siehe Schritt 1). Somit berechnet er eine Anzahl von 110 bis 576 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Jahr 2030.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Selpercatinib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC; Erstlinientherapie	102-536	Die Angabe ist überschätzt. Dies ist maßgeblich auf eine methodisch inadäquate Ermittlung der Prävalenz der Patientinnen und Patienten, deren Tumor in einem frühen Stadium diagnostiziert wird, zurückzuführen.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged during Transfection			

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Vandetanib oder Cabozantinib

Cabozantinib ist ausschließlich für erwachsene Patientinnen und Patienten zugelassen [30].

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Selpercatinib und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,30,31]. Da in den Fachinformationen [1,30,31] keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Selpercatinib, Cabozantinib und Vandetanib entsprechen den Fachinformationen und sind plausibel [1,30,31].

Der Verbrauch von Selpercatinib richtet sich nach dem Körpergewicht [1]. Für die untere Grenze des Verbrauchs legt der pU die Dosierungsangaben gemäß Fachinformation [1] für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg zugrunde. Dies entspricht dem Verbrauch unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 12-Jährigen (47,1 kg) [32]. Für die obere Grenze des Verbrauchs legt der pU die Dosierungsangaben gemäß Fachinformation [1] für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg zugrunde. Dies entspricht dem Verbrauch unter Zugrundelegung des durchschnittlichen Körpergewichts von Erwachsenen (77,7 kg) gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2021 [33].

Gemäß Fachinformation von Vandetanib [31] unterscheidet sich der Verbrauch bei Kindern und Jugendlichen zwischen dem 1. Behandlungsjahr und den Folgejahren. Für seine Berechnungen legt der pU für Kinder und Jugendliche ausschließlich die Dosierungsangaben für die Folgejahre zugrunde. Der Verbrauch von Vandetanib bei Jugendlichen richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU legt für seine Berechnungen die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße eines 12-jährigen Jugendlichen von 47,1 kg bzw. 1,56 m [32] zugrunde und berechnet eine KOF von $1,44 \text{ m}^2$. Der pU legt hierbei die Dosierungen bei Jugendlichen sowohl für eine KOF von $1,2 \text{ m}^2$ bis $1,6 \text{ m}^2$ als auch für eine KOF ab $1,6 \text{ m}^2$ gemäß

Fachinformation [31] zugrunde. Letztere Dosierung ist identisch zur Dosierung bei einem Erwachsenen. Die Angaben des pU sind für Jugendliche für die Folgejahre plausibel. Die Angaben des pU zum Verbrauch von Erwachsenen sind plausibel.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Selpercatinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist für Selpercatinib und Vandetanib plausibel [1,31]. Gemäß Fachinformation von Cabozantinib [30] sollen regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchgeführt werden, die vom pU unberücksichtigt bleiben.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Selpercatinib sind plausibel.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Cabozantinib sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden, die der pU nicht berücksichtigt.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Vandetanib sind bei den Jugendlichen für Folgejahre plausibel (siehe Abschnitt II 2.2) und bei den Erwachsenen plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Selpercatinib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC; Erstlinientherapie	35 099,70–46 718,70 ^b	0	0	35 099,70–46 718,70 ^b	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Cabozantinib ^c	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC; Erstlinientherapie	67 650,66	0	0	67 650,66	Die Angabe zu den Arzneimittelkosten ist plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden.
Vandetanib	RET-mutierten MTC; Erstlinientherapie	54 612,52–55 292,39 ^d	0	0	54 612,52–55 292,39 ^d	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind für Jugendliche (für die Folgejahre, siehe Abschnitt II 2.2) und für Erwachsene plausibel.
a. Angaben des pU b. Die Untergrenze gibt die Kosten für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg und die Obergrenze für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg an. c. Cabozantinib ist gemäß Fachinformation [30] ausschließlich für erwachsene Patientinnen und Patienten zugelassen. d. Die Untergrenze gibt die Kosten für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einer KOF ab 1,6 m² an. Die Obergrenze gibt die Kosten für Jugendliche mit einer KOF von 1,2 m² bis < 1,6 m² an. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KOF: Körperoberfläche; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass zu erwartende Versorgungsanteile von Selpercatinib nicht zuverlässig abzuschätzen seien. Zusätzlich macht er Angaben zu Kontraindikationen und erwartet, dass die Patientinnen und Patienten sowohl im ambulanten als auch stationären Bereich behandelt werden.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

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

1. Eli Lilly. Retsevmo [online]. 04.2025 [Zugriff: 12.06.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: medulläres Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert, Monotherapie, ab 12 Jahren) [online]. 2023 [Zugriff: 11.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5910/2023-03-16_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-874_BAnz.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selpercatinib (RET-mutiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom, Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-106_selpercatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Schilddrüse (C73); Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland; (Datenstand: 05.09.2024) [online]. 2024 [Zugriff: 10.04.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
5. Tumorregister München. ICD-10 C73: Schilddrüsenkarzinom; Survival [online]. 2022 [Zugriff: 03.04.2025]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73_G-ICD-10-C73-Schilddruesenkarzinom-Survival.pdf.
6. Zentrum für Krebsregisterdaten. Schilddrüsenkrebs; ICD-10 C73 (Stand: 14.10.2024) [online]. 2024 [Zugriff: 10.04.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs_node.html.
7. Larouche V, Akirov A, Thomas CM et al. A primer on the genetics of medullary thyroid cancer. Curr Oncol 2019; 26(6): 389-394. <https://doi.org/10.3747/co.26.5553>.
8. Accardo G, Conzo G, Esposito D et al. Genetics of medullary thyroid cancer: an overview. Int J Surg 2017; 41: S2-S6.
9. Locati L, Cavalieri S, Dal Maso L et al. Rare thyroid malignancies in Europe: Data from the information network on rare cancers in Europe (RARECAREnet). Oral Oncol 2020; 108: 104766. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104766>.

10. Baumgartner-Parzer S. Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2). Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel 2018; 11(1): 23-26.
11. Romei C, Ciampi R, Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. Nat Rev Endocrinol 2016; 12(4): 192-202.
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.11>.
12. Kohno T, Tabata J, Nakaoku T. REToma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. Carcinogenesis 2020; 41(2): 123-129. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgz184>.
13. Ciampi R, Romei C, Ramone T et al. Genetic Landscape of Somatic Mutations in a Large Cohort of Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas Studied by Next-Generation Targeted Sequencing. iScience 2019; 20: 324-336. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.09.030>.
14. Kreissl MC, Jacob C, Führer D et al. Best Supportive Care from the Conservative/Non-Surgical Perspective and Its Costs in the Treatment of Patients with Advanced Medullary Thyroid Cancer: Results of a Delphi Panel. Oncology Research and Treatment 2014; 37(6): 316-322. <https://doi.org/10.1159/000362613>.
15. Siironen P, Hagström J, Mäenpää HO et al. Lymph node metastases and elevated postoperative calcitonin: Predictors of poor survival in medullary thyroid carcinoma. Acta Oncol 2016; 55(3): 357-364. <https://doi.org/10.3109/0284186x.2015.1070963>.
16. Opsahl EM, Akslen LA, Schlichting E et al. Trends in Diagnostics, Surgical Treatment, and Prognostic Factors for Outcomes in Medullary Thyroid Carcinoma in Norway: A Nationwide Population-Based Study. Eur Thyroid J 2019; 8(1): 31-40.
<https://doi.org/10.1159/000493977>.
17. Jager E, Metman M, Burgerhof H et al. Evaluating prognostic markers for stage migration in medullary thyroid cancer. Endocrine Abstracts 2022; 84.
18. Caillé S, Debreuve-Theresette A, Vitellius G et al. Medullary Thyroid Cancer: Epidemiology and Characteristics According to Data From the Marne-Ardenne Register 1975-2018. J Endocr Soc 2024; 8(6). <https://doi.org/10.1210/jeendo/bvae084>.
19. Tumorregister München. ICD-10 C73: Medulläres Schilddrüsenca; Survival [online]. 2022 [Zugriff: 03.04.2025]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73M_G-ICD-10-C73-Medullaeres-Schilddruesenca.-Survival.pdf.
20. Cupisti K, Wolf A, Raffel A et al. Long-term clinical and biochemical follow-up in medullary thyroid carcinoma: a single institution's experience over 20 years. Ann Surg 2007; 246(5): 815-821. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31813e66b9>.
21. Mathiesen JS, Kroustrup JP, Vestergaard P et al. Survival and Long-Term Biochemical Cure in Medullary Thyroid Carcinoma in Denmark 1997-2014: A Nationwide Study. Thyroid 2019; 29(3): 368-377. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0564>.

22. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2024; Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13 (Stand: 26. März 2025) [online]. 2025 [Zugriff: 10.04.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf.
23. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024 (Quartalszahlen); Stand: 20. Dezember 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 10.04.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#1346466>.
24. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
25. Leitlinienprogramm Onkologie. Schilddrüsenkarzinom [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/031-056OLI_S3_Schilddruesenkarzinom_2025-07.pdf.
26. Raue F, Frank-Raue K. Epidemiology, Clinical Presentation, and Diagnosis of Medullary Thyroid Carcinoma. Recent Results Cancer Res 2025; 223: 93-127. https://doi.org/10.1007/978-3-031-80396-3_4.
27. Wittekind C. TNM - Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley; 2017.
28. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma; Version 1.2025. 2025.
29. Hadoux J, Pacini F, Tuttle RM et al. Management of advanced medullary thyroid cancer. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4(1): 64-71. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00337-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00337-X).
30. Ipsen Pharma. Fachinformation COMETRIQ 20 mg/80 mg Hartkapseln (Cabozantinib). 04.2025.
31. Sanofi. Fachinformation Caprelsa 100 mg/-300 mg Filmtabletten (Vandetanib). 10.2023.
32. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg); Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht (Bezugsjahr: 2017) [online]. 2025 [Zugriff: 29.04.2025]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.information?p_uid=gast&p_aid=98852122&p_sprache=D&p_thema_id=127&p_thema_id2=5800&p_thema_id3=6000&p_thema_id4=6150.

33. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.