

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:
Schilddrüsenkarzinom, RET-Fusion+, refraktär gegenüber
Radiojod, Erstlinie oder nach systemischer Vortherapie, ≥ 12
Jahre)

Vom 7. November 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Selpercatinib (Retsevmo) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	11
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	13
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	15
2.4	Therapiekosten	16
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	21
3.	Bürokratiekostenermittlung	25
4.	Verfahrensablauf	25

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.

Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Selpercatinib (Retsevmo) wurde am 15. März 2021 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 20. Juli 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Selpercatinib in dem Anwendungsgebiet „zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt.

In seiner Sitzung am 20. Juli 2023 hat der G-BA dem Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des weiteren Anwendungsgebietes des vom Antrag umfassten Anwendungsgebietes, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Die Zulassung des vom Antrag nach § 35a

Absatz 5b SGB V umfassten weiteren Anwendungsgebietes wurde innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Am 29. Februar 2024 hat Selpercatinib die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet „zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist)“ erhalten. Die Zulassungserweiterung für das weitere Anwendungsgebiet „zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind“ erfolgte am 29. April 2024. Beide Zulassungserweiterungen werden als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 15. Mai 2024 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Selpercatinib mit dem Anwendungsgebiet

„Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist)“

eingereicht.

Der Wirkstoff Selpercatinib hat am 11. Februar 2021 die Zulassung für das Anwendungsgebiet „Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen“ erhalten. Der G-BA hat über die Nutzenbewertung zu Selpercatinib in diesem Anwendungsgebiet am 2. September 2021 beschlossen.

Dieses Anwendungsgebiet wurde durch die Zulassungserweiterung vom 29. Februar 2024 durch das Anwendungsgebiet

„Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist)“

ersetzt.

Folglich ist das bereits nutzenbewertete Anwendungsgebiet (Zulassung vom 11. Februar 2021) von der Fragestellung des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens ausgenommen.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. August 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA

die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Selpercatinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Selpercatinib (Retsevmo) gemäß Fachinformation

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit:

- fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist)

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.11.2024):

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist); Erstlinientherapie.

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom; nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom, Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selpercatinib als Monotherapie:

- Sorafenib

oder

- Lenvatinib (nur für Erwachsene)

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

b) Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selpercatinib als Monotherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Sorafenib,
- Lenvatinib und
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Laut Zulassungsstatus stehen neben Selpercatinib für das fortgeschrittene differenzierte Schilddrüsenkarzinom die Kinaseinhibitoren Carbozantinib, Lenvatinib und Sorafenib zur Verfügung. Das Zytostatikum Doxorubicin ist für das fortgeschrittene und anaplastische Schilddrüsenkarzinom zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Strahlentherapie und die Radiojodtherapie in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Cabozantinib (Beschluss vom 1. Dezember 2022)
 - Lenvatinib (Beschluss vom 15. August 2019)
 - Selpercatinib (Beschluss vom 2. September 2021)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften (im Folgenden: Fachgesellschaften) und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt keine schriftliche Rückmeldung der Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie vor.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Die Evidenz für die vorliegende Therapiesituation ist limitiert. Es liegen keine nationalen Leitlinien zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen differenzierten Schilddrüsenkarzinom vor. Ferner liegen keine Cochrane Reviews vor. Die verfügbaren Leitlinien erfüllen zum Teil nicht die methodischen Gütekriterien, wurden jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz dennoch berücksichtigt.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapien wird davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen und lokale Behandlungsoptionen nicht mehr in Betracht kommen.

Bei der Zulassungserweiterung auf das hier vorliegende Anwendungsgebiet ist sowohl eine Erweiterung auf die Erstlinientherapie von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist, erfolgt (Patientengruppe a), als auch eine Erweiterung der Therapielinie nach vorangegangener Therapie auf Jugendliche ab 12 Jahren (Patientengruppe b). Die Patientenpopulation der Erwachsenen nach systemischer Vortherapie mit Sorafenib oder Lenvatinib - Sorafenib und Lenvatinib werden bei zulassungsgemäßer Anwendung ausschließlich bei Radiojod-Refraktärität eingesetzt – wurde bereits nutzenbewertet (Beschluss des G-BA vom 2. September 2021). Somit werden 2 Patientengruppen unterschieden:

a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-positiven, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom, Erstlinientherapie

und

b) Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor

Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom:

Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind auch Patientinnen und Patienten mit einem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom umfasst. Unter Berücksichtigung der sehr niedrigen Anzahl an Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem anaplastischem Schilddrüsenkarzinom, die sich weiter verringert in Bezug auf das Vorkommen einer RET-Fusion nach einer Vortherapie mit Sorafenib und/ oder Lenvatinib, wird keine Unterteilung der Patientenpopulation in Bezug auf die Histologie vorgenommen.

Patientengruppe a); Erstlinientherapie

Es wurde 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.

In den Leitlinien liegen spezifische Therapieempfehlungen in Abhängigkeit des Vorliegens einer RET-Fusion vor. Für Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-Positivität werden die Wirkstoffe Selpercatinib und Pralsetinib empfohlen. Selpercatinib ist in der Erstlinientherapie neu im Anwendungsgebiet zugelassen und stellt das zu bewertende Arzneimittel in der vorliegenden Nutzenbewertung dar. Pralsetinib ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Aus der vorliegenden Evidenz ergeben sich keine Hinweise darauf, dass eine Therapie mit Pralsetinib bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom und einer RET-Fusion gegenüber den gegenwärtigen, zugelassenen Standardtherapien vorzuziehen wäre. Pralsetinib wird nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Gemäß der vorliegenden Evidenz werden in den Leitlinien für Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen differenzierten Schilddrüsenkarzinom bei einer symptomatischen bzw. progressiven Erkrankung die Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) Sorafenib oder Lenvatinib für die Erstlinientherapie empfohlen.

Für den Inhibitor Lenvatinib liegt ein Beschluss vom 15. Mai 2019 über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor, mit dem festgestellt wurde, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sorafenib) nicht belegt ist. Für diese Nutzenbewertung lagen keine geeigneten Daten vor.

In der gemeinsamen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) wird dargelegt, dass eine Therapie mit Sorafenib oder Lenvatinib den aktuellen Empfehlungen entspricht.

Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass einer der beiden Wirkstoffe regelhaft zu präferieren wäre. Somit wurden für die Erstlinientherapie für Erwachsene Lenvatinib und Sorafenib als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Zu Behandlungsoptionen konkret für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren ist kaum Evidenz vorhanden. Aus den vorliegenden Leitlinien zur Behandlung des fortgeschrittenen differenzierten Schilddrüsenkarzinoms geht diesbezüglich die Empfehlung hervor, dass eine systemische Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren zu erwägen sei. Für Jugendliche ist nur der Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib zugelassen. Für Jugendliche ab 12 Jahren wird daher in der Erstlinientherapie Sorafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.

Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.

Patientengruppe b; Jugendliche ab 12 Jahren nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor

In Bezug auf die vorliegende Therapiesituation – Progression nach einer vorherigen systemischen Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor - ist sowohl für Jugendliche ab 12 Jahren, als auch für Erwachsene nur sehr wenig Evidenz bezüglich nachfolgender Therapien vorhanden.

Bei Vorliegen einer RET-Fusion sind laut den Leitlinien für Erwachsene Selpercatinib oder Pralsetinib mögliche Therapieoptionen.

In der Nutzenbewertung zu Selpercatinib beim fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom mit bestehender Fusion der RET Rezeptor-Tyrosinkinase bei Erwachsenen nach Sorafenib und/oder Lenvatinib Vortherapie wurde mit Beschluss vom 2. September 2021 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-Care; unter Berücksichtigung der Histologie, der Vortherapie und des Allgemeinzustandes) nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Selpercatinib stellt das zu bewertende Arzneimittel in der vorliegenden Nutzenbewertung bei Jugendlichen ab 12 Jahren dar.

Pralsetinib ist im Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Aus der vorliegenden Evidenz ergeben sich keine Hinweise darauf, dass eine Therapie mit Pralsetinib bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom und einer RET-Fusion gegenüber den gegenwärtigen, zugelassenen Standardtherapien vorzuziehen wäre. Pralsetinib wird nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In den Leitlinien für pädiatrische Patientinnen und Patienten wird nicht nach der Therapielinie unterschieden. Laut der vorliegenden Evidenz^{2,3} sei für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen differenzierten Schilddrüsenkarzinom bei Krankheitsprogression der Einsatz von Proteinkinaseinhibitoren zu erwägen. In den in den Leitlinien referenzierten Studien wird dabei auf die Wirkstoffe Sorafenib und Lenvatinib abgestellt. Lenvatinib ist für Jugendliche ab 12 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen.

In den Stellungnahmen zur Nutzenbewertung von Selpercatinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten (Beschluss vom 2. September 2021) wurde von klinischen Experten ausgeführt, dass in der Versorgungsrealität nach der Behandlung mit einem der beiden TKI Sorafenib oder Lenvatinib in der darauffolgenden Linie bei Vorliegen entsprechender Voraussetzungen ein Wechsel zu dem anderen Wirkstoff durchgeführt wird.

Für Erwachsene nach einer vorherigen systemischen Therapie ist der TKI Cabozantinib zugelassen. Für Cabozantinib liegt ein Beschluss vom 1. Dezember 2022 zur Nutzenbewertung vor, demzufolge ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-Care; unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes) nicht belegt ist. Da Cabozantinib in den Leitlinien für Jugendliche und auch in der schriftlichen Stellungnahme der Fachgesellschaften nicht benannt wird, wird Cabozantinib nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

² Howard SR et al. Paediatric differentiated thyroid carcinoma: a UK National Clinical Practice Consensus Guideline. *Endocr Relat Cancer* 2022;29(11):g1-g33.

³ Lebbink CA et al. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J* 2022;11(6).

Von dem Anwendungsgebiet sind auch Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen differenzierten Schilddrüsenkarzinom umfasst, die aufgrund ihrer Erkrankungscharakteristika nicht für einen Wechsel zu dem anderen TKI in Frage kommen. Ferner sind Patientinnen und Patienten umfasst, für die nach vorheriger systemischer Therapie insgesamt keine weiteren anti-neoplastischen Therapieoptionen mehr zur Verfügung stehen. Für diese Patientinnen und Patienten gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell im Sinne einer Best-Supportive-Care. Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Eine alleinige Best-Supportive-Care als Vergleichstherapie für die gesamte Patientenpopulation b) laut vorliegendem Anwendungsgebiet entspricht nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse.

In der Gesamtschau wird für Patientenpopulation b) Jugendliche ab 12 Jahren nach einer Vortherapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor, eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-Care; unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z.B. aufgrund von eintretender Symptomatik o.Ä.).

Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.

Zur Bestimmung einer zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für die Behandlung von Jugendlichen mit einem Proteinkinase-Inhibitor (TKI) werden in den Leitlinien^{2,3} die Wirkstoffe Sorafenib und Lenvatinib als mögliche Therapieoptionen genannt. Lenvatinib ist für Jugendliche im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Ein Teil der Jugendlichen kann laut Leitlinie

² Howard SR et al. Paediatric differentiated thyroid carcinoma: a UK National Clinical Practice Consensus Guideline. *Endocr Relat Cancer* 2022;29(11):g1-g33.

³ Lebbink CA et al. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J* 2022;11(6).

demzufolge bereits mit Sorafenib behandelt worden sein und kommt somit – trotz Eignung für eine weitere TKI-Behandlung – für eine erneute Therapie mit Sorafenib nicht in Frage. In zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet „Behandlung des vorbehandelten Schilddrüsenkarzinoms bei Erwachsenen“ wurde von den klinischen Stellungnehmern ausgeführt, dass nach der Behandlung mit dem TKI Sorafenib oder Lenvatinib in der darauffolgenden Linie bei Vorliegen entsprechender Voraussetzungen ein Wechsel zu dem anderen Wirkstoff durchgeführt wird.^{4,5} Der zulassungsüberschreitende Einsatz von Lenvatinib kann daher für Jugendliche medizinisch notwendig sein, für die eine erneute Therapie mit Sorafenib nicht in Frage kommt. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet somit als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellt.

Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Lenvatinib für Jugendliche, für die eine erneute Therapie mit Sorafenib nicht in Frage kommt, den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln nach § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV regelhaft vorzuziehen ist. In der Gesamtschau ist es daher sachgerecht, für die Patientengruppe b) den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Lenvatinib im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes neben der zugelassenen Therapieoption und Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selpercatinib wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom, Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

⁴ Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selpercatinib (D-657), <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/666/>

⁵ Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (D-826), <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/838/>

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Selpercatinib wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine relevanten Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Daten, die einen indirekten Vergleich des zu bewertenden Wirkstoffs gegenüber der jeweils bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben, liegen ebenfalls nicht vor. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer als bestverfügbare Evidenz die Ergebnisse der nicht kontrollierten Zulassungsstudien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 dar.

Studie LIBRETTO-001

Die Studie LIBRETTO-001 ist eine seit 2017 laufende, multizentrische, einarmige, prospektive Basket-Studie in 2 Phasen. In der bereits abgeschlossenen Phase 1 wurde die maximal tolerierbare Dosis bestimmt. In der noch laufenden Phase 2 wurde die ermittelte Dosis angewendet.

Die Studie wird in 84 Studienzentren in 16 Ländern in Europa, Nordamerika und Asien-Pazifik durchgeführt.

In der Studie wurde in der ersten Phase eine Dosisescalation mit Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren unabhängig vom RET Status und der Vorbehandlung, die einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorhergehenden Standardtherapien hatten, untersucht. In der Phase 2 wurden Erkrankte ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit einer RET Alteration in unterschiedlichen Kohorten eingeschlossen. Bis zum aktuellen 6. Datenschnitt (ergänzend vorgelegt) vom 13.01.2023 wurden insgesamt 968 Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist) relevant. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation umfasst 18 erwachsene Patientinnen und Patienten, die abgesehen von der Radiojod-Therapie, noch keine Vortherapie erhalten haben. Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer den 4. Datenschnitt vom 15.06.2021 vorgelegt.

Jugendliche mit einem Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit einem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom waren, unabhängig von einer Vortherapie, in der Studie LIBRETTO-001 nicht eingeschlossen.

LIBRETTO-121

Die Studie LIBRETTO-121 ist eine seit 2019 laufende, multizentrische, einarmige, prospektive Basket-Studie, die auch in 2 Phasen durchgeführt wird.

Die Studie wird in 26 Studienzentren in 11 Ländern in Europa, Nordamerika, Asien und Australien durchgeführt.

In der Studie wurde in der ersten Phase ebenfalls eine Dosisescalation zur Untersuchung der maximal tolerierbaren Dosis durchgeführt und in der noch laufenden Phase 2 wird die maximal tolerierbare Dosis in mehreren Kohorten angewendet.

In die Studie LIBRETTO-121 wurden Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 6 Monaten und 21 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren oder

primären Tumoren des Zentralnervensystems eingeschlossen, die einen Rückfall oder einen Progress unter verfügbaren Therapien aufwiesen, bei denen verfügbare Therapien nicht angesprochen haben und für die keine Standardtherapie oder eine verfügbare kurative systemische Therapie existiert.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist) relevant. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation umfasst 8 Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven papillären Schilddrüsenkarzinom in der Erstlinientherapie. In die Studie LIBRETTO-121 wurden keine vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom eingeschlossen. Bisher wurde nur 1. Datenschnitt (erste Interimsanalyse vom 13.01.2023) durchgeführt.

a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom, Erstlinientherapie

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 ermöglichen aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Selpercatinib geeignet. Es liegen somit keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Selpercatinib als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom in der Erstlinie, ist somit nicht belegt.

b) Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor

In die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 wurden keine vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom eingeschlossen. Somit wurden für die Behandlung bei Jugendlichen ab 12 Jahren nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor, nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Selpercatinib.

Retsevmo wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist).“

Vorliegend wird Selpercatinib in der Erstlinientherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist, bewertet und für die Patientinnen und Patienten nach Vortherapie ausschließlich bei Jugendlichen ab 12 Jahren. Die Nutzenbewertung zu Erwachsenen nach Sorafenib und/oder Lenvatinib Vortherapie ist mit Beschluss vom 2. September 2021 erfolgt.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom, Erstlinientherapie
und
- b) Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Behandlung mit Sorafenib oder Lenvatinib (Lenvatinib nur für Erwachsene) bestimmt.

Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 vorgelegt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglichen die Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Selpercatinib geeignet. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und Best-Supportive-Care unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes bestimmt.

Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten vorgelegt, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Als Ausgangsbasis werden vom pharmazeutischen Unternehmer differenzierte Schilddrüsenkarzinome (DTC) mit den Subtypen papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC), follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC) und gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom (PDTC), sowie anaplastische Schilddrüsenkarzinome (ATC) unterschieden.

Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommenen Herleitung der Patientenzahlen für Patientenpopulation a) und Patientenpopulation b) liegen sowohl

überschätzende als auch unterschätzende Faktoren vor, deren Ausmaß sich nicht quantifizieren lassen.

Dies ist bei beiden Patientengruppen insbesondere zurückzuführen auf die Berücksichtigung von separaten Anteilsspannen für die 4 Subtypen des Schilddrüsenkarzinoms – PTC, FTC, PDTC, ATC - deren Obergrenzen sich zu einem Wert von mehr als 100 % addieren.

Weitere Unsicherheiten bezüglich der Anzahl von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem DTC oder ATC beruhen auf der Operationalisierung des fortgeschrittenen Stadiums über das Tumorstadium III bis IV, da die Zuteilung in verschiedene Stadien der Erkrankung in Abhängigkeit vom Alter erfolgt, die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die erst im Verlauf ihrer Erkrankung in ein fortgeschrittenes Stadium progressieren und die Nichtberücksichtigung von Fällen, bei denen die Krankheitsprogression erst mit der Todesbescheinigung bekannt wurde. Auch die gemeinsame Ermittlung von Anteilswerten für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren führt zu einer Unschärfe.

Bei dem Anteilswert von Patientinnen und Patienten, die refraktär gegenüber Radiojod sind (Patientenpopulation a), sind die Anteilswerte für Unter- und Obergrenze mit Unsicherheiten behaftet. Zudem wird für das DTC angenommen, dass alle Patientinnen und Patienten, die refraktär gegenüber RAI sind, für eine systemische Therapie infrage kommen. Personen mit asymptomatischer, stabiler Erkrankung wird aber nicht immer eine systemische Therapie empfohlen.

Bei der Ermittlung des Anteils der unterschiedlichen Subtypen des Schilddrüsenkarzinoms mit einer RET-Fusion wird auf unterschiedliche Quellen zurückgegriffen. Bei allen Subtypen (Patientenpopulation a) und b)) sind Anteilswerte für Unter- und / oder Obergrenze mit Unsicherheiten behaftet. Weiterhin kann bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ein höherer Anteil mit positivem RET-Fusions-Status im Vergleich zu Erwachsenen vorliegen.

Bei Patientenpopulation b) wird in der weiteren Herleitung ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit DTC Bezug genommen. Bei der Umrechnung von Inzidenz auf Prävalenz bestehen Unsicherheiten bezüglich der verwendeten 1-Jahres-Sterberate.

Für die Patientinnen und Patienten, die eine systemische Therapie nach vorheriger Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib bekommen, bestehen folgende Unsicherheiten, die zu einer Unschärfe führen: die Angaben für die 3. und 4. Therapielinie beziehen sich nicht ausschließlich auf das DTC; die Angaben beziehen sich ausschließlich auf das metastasierte Stadium (das fortgeschrittene Stadium ohne Metastasen wird nicht berücksichtigt); die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die keine Therapie erhalten haben, aber dafür in Frage kommen würden.

Bei Patientenpopulation b) wird bei der Bestimmung des Anteils der jugendlichen Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ein Anteil von 1,8 % angenommen, welcher sich auf alle Formen des Schilddrüsenkarzinoms bezieht.

Insgesamt sind die für Patientenpopulation a) und Patientenpopulation b) angegebenen Zahlen der Patientinnen und Patienten mit Unsicherheiten behaftet. Insbesondere für die Anzahl an Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren ist nicht auszuschließen, dass die Anzahl auch höher liegen kann.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu

Retsevmo (Wirkstoff: Selpercatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Oktober 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Selpercatinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie und Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt pädiatrische Hämatologie und Onkologie, sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte aus anderen Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

RET Testung

Das Vorhandensein einer RET-Genmutation (MTC) oder RET-Fusion (alle anderen Tumorarten) sollte vor Beginn der Behandlung mit Retsevmo durch einen validierten Test bestätigt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2024).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Für Lenvatinib besteht für Jugendliche ab 12 Jahren keine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für die Kostenberechnung im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung für Jugendliche ab 12 Jahren legt der G-BA entsprechend der Leitlinien^{6,7} eine Spanne von 20 mg – 24 mg Lenvatinib pro Tag zugrunde, wobei die Untergrenze der Dosisspanne auf die in der Leitlinie⁷ referenzierten Studie von Mahajan et al. (2018)⁸ abstellt.

Für Patientengruppe a) „Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom, Erstlinientherapie“ wird für Erwachsene auf das für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene Lenvatinib-Label Lenvima abgestellt.

⁶ Howard SR et al. Paediatric differentiated thyroid carcinoma: a UK National Clinical Practice Consensus Guideline. *Endocr Relat Cancer* 2022;29(11):g1-g33.

⁷ Lebbink CA et al. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J* 2022;11(6).

⁸ Mahajan P, Dawrant J, Kheradpour A, Quintanilla NM, Lopez ME, Orth RC, Athanassaki I & Venkatramani R. Response to Lenvatinib in children with papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2018 28 1450–1454.

Aufgrund des Wirtschaftlichkeitsgebotes gemäß §12 SGB V wird für die Off-Label-Anwendung von Lenvatinib in der Patientengruppe b) „Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor“ auf das im Hinblick auf Wirkstoff und Darreichungsform identische, jeweils nach Wirkstärke wirtschaftlich günstigere Lenvatinib-Label Kisplyx beziehungsweise Lenvima abgestellt.

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care bei Patientengruppe b) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care bei Patientengruppe b) auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Behandlungsdauer:

a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom, Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren				
Selpercatinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren				
Sorafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Erwachsene				
Lenvatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

b) Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Jugendliche ab 12 Jahren				
Selpercatinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care ⁹	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Jugendliche ab 12 Jahren				
Sorafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Lenvatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care ⁹	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Die Untergrenze⁸ der Dosisspanne von Lenvatinib liegt bei 14 mg/m²/Tag. Zur Ermittlung der Dosierung der Untergrenze in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ der 12-13-Jährigen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,56 m, durchschnittliches Körpergewicht: 47,1 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,44 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)¹⁰.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom, Erstlinientherapie

⁹ Bei einem Vergleich von Selpercatinib gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen

¹⁰ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren					
Selpercatinib	< 50 kg: 120 mg	240 mg	2 x 40 mg + 2 x 80 mg	365	730 x 40 mg + 730 x 80 mg
	≥ 50 kg: 160 mg	320 mg	4 x 80 mg	365	1 460 x 80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren					
Sorafenib	2 x 400 mg	800 mg	4 x 200 mg	365	1 460 x 200 mg
Erwachsene					
Lenvatinib	24 mg	24 mg	2 x 10 mg + 1 x 4 mg	365	730 x 10 mg + 365 x 4 mg

b) Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Jugendliche ab 12 Jahren					
Selpercatinib	< 50 kg: 120 mg	240 mg	2 x 40 mg + 2 x 80 mg	365	730 x 40 mg + 730 x 80 mg
	≥ 50 kg: 160 mg	320 mg	4 x 80 mg	365	1 460 x 80 mg
Best-Supportive-Care ⁹	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Jugendliche ab 12 Jahren					
Sorafenib	2 x 400 mg	800 mg	4 x 200 mg	365	1 460 x 200 mg
Lenvatinib	14 mg/m ² = 20,2 mg – 24 mg	20,2 mg - 24 mg	2 x 10 mg – 2 x 10 mg + 1 x 4 mg	365	730 x 10 mg – 730 x 10 mg + 365 x 4 mg
Best-Supportive-Care ⁹	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib 40 mg	168 HKP	2 863,93 €	2,00 €	160,27 €	2 701,66 €
Selpercatinib 80 mg	112 HKP	3 799,36 €	2,00 €	213,69 €	3 583,67 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Sorafenib 200 mg	112 FTA	371,26 €	2,00 €	17,08 €	352,18 €
Lenvatinib 10 mg	30 HKP	1 329,12 €	2,00 €	72,96 €	1 254,16 €
Lenvatinib 10 mg (Lenvima)	30 HKP	1 548,19 €	2,00 €	85,12 €	1 461,07 €
Lenvatinib 4 mg (Lenvima)	30 HKP	1 192,69 €	2,00 €	65,41 €	1 125,28 €
Lenvatinib 10 mg (Kisplyx)	30 HKP	1 329,12 €	2,00 €	72,96 €	1 254,16 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln					

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu

Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m. den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom, Erstlinientherapie

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

Fachinformation zu Selpercatinib (Resevmo); Fachinformation Lilly Retsevmo; Stand: Juli 2024

b) Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

Fachinformation zu Selpercatinib (Retsevmo); Fachinformation Lilly Retsevmo; Stand: Juli 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Juli 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. April 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 15. Mai 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 1 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Mai 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Selpercatinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 8. August 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. August 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 23. September 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 29. Oktober 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. November 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. April 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. September 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. September 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. September 2024 15. Oktober 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. Oktober 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. November 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 7. November 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken