



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
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, \geq
12 Jahre)

Vom 7. November 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	25
4.	Verfahrensablauf	25
5.	Beschluss	27
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	34
B.	Bewertungsverfahren	35
1.	Bewertungsgrundlagen	35
2.	Bewertungsentscheidung	35
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2	Nutzenbewertung	35
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	36
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	43

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44
5.1	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH.....	44
5.2	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	78
5.3	Stellungnahme der DGHO und DGE.....	82
D.	Anlagen	107
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	107
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	124

A. Tragende Gründe und Beschluss

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

Anwendungsgebiets 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:

- a) 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)

- 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

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

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.

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.

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).

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 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

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).

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/>

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:

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

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).

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.

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

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.

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.

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

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

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					

Stand Lauer-Tabax: 15. Oktober 2024

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 (Retsevmo); 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:

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

5. Beschluss



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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. November 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. Oktober 2024 (BAnz AT 25.11.2024 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Selpercatinib gemäß dem Beschluss vom 16. März 2023 nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Selpercatinib

Beschluss vom: 7. November 2024

In Kraft getreten am: 7. November 2024

BAnz AT 10.12.2024 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. Februar 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)

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. November 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-positiven Schilddrüsenkarzinom; nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Sorafenib
- oder*
- Lenvatinib (nur für Erwachsene)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

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

unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-62), sofern nicht anders indiziert.

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

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

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

ca. 5 bis 35 Patientinnen und Patienten

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

ca. 1 Patientin oder Patient

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.

4. Therapiekosten²

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Selpercatinib	35 097,21 € - 46 715,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sorafenib	4 590,92 €
Lenvatinib (Lenvima)	49 243,61 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

² Es werden nur die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Selpercatinib	35 097,21 € - 46 715,70 €
Best-Supportive-Care ³	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sorafenib	4 590,92 €
Lenvatinib (Kisplyx, Lenvima)	30 517,89 € - 44 208,80 €
Best-Supportive-Care ³	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- 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.
- 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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

³ 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.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. November 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. November 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 10.12.2024 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Mai 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Selpercatinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. August 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selpercatinib (Neues Anwendungsgebiet: Schilddrüsenkarzinom, RET-Fusion+, refraktär gegenüber Radiojod, Erstlinie oder nach systemischer Vortherapie, ≥ 12 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Selpercatinib
- **Handelsname:** Retsevmo
- **Therapeutisches Gebiet:** Schilddrüsenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lilly Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.08.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.09.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-05-15-D-1061)

Modul 1

(PDF 362,00 kB)

Modul 2

(PDF 303,52 kB)

Modul 3

(PDF 1,23 MB)

Modul 4

(PDF 5,32 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 5,89 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,14 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1084/>

15.08.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selpercatinib (Neues Anwendungsgebiet: Schilddrüsenkarzinom, RET-Fusion+, refraktär ge
Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Selpercatinib (Retsevmo)

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).

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET)-Fusions-positiven, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom, Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selpercatinib als Monotherapie:

- Sorafenib oder
- Lenvatinib (nur für Erwachsene)

b) Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - 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

Stand der Information: April 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.08.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 631,46 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 244,79 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.09.2024
 - Mündliche Anhörung: 23.09.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.09.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.09.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Selpercatinib - 2024-05-15-D-1061*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 23.09.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.09.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.03.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.03.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.03.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.07.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.10.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.05.2024 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 23. September 2024 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Selpercatinib

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	05.09.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.09.2024
DGE (Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie); DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)	06.09.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lilly Deutschland GmbH						
Fr. Prof. Dr. Kretschmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Henkel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Krause	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Schneider-Fresenius	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Daichi Sankyo Deutschland GmbH						
Fr. Fischer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Schneider	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Kellershohn	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Luig	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie						
Hr. Prof. Dr. Krug	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Fr. Prof. Dr. Dierks	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Rieke	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	05.09.2024
Stellungnahme zu	Selpercatinib (Retsevmo®) <i>Fortgeschrittenes RET-Fusions-positives Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Jod ist (wenn radioaktives Jod angezeigt ist).</i>
Stellungnahme von	<i>Lilly Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die Nennung geschlechtsspezifischer Formen verzichtet.</p> <p>Allgemeine Anmerkungen</p> <p>Als pharmazeutischer Unternehmer (pU) und Hersteller des Wirkstoffes Selpercatinib (Retsevmo®) nimmt die Lilly Deutschland GmbH (fortan Lilly) nachfolgend Stellung zu der Nutzenbewertung gem. 5. Kapitel § 19 Nr. 1 VerfO, publiziert am 15. August 2024 im IQWiG-Bericht Nr. 1840 (Auftrag: A24-62; Version: 1.0; Stand: 08.08.2024) sowie zu dem am 14. Mai 2024 eingereichten Nutzendossier.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Selpercatinib erfolgt in der Indikation fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Jod ist (wenn radioaktives Jod angezeigt ist) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (1).</p> <p>Generell handelt es sich bei den „zielgerichteten Therapien“, zu denen Selpercatinib gehört, um Medikamente, die im Prinzip indikationsübergreifend bei Vorliegen einer geeigneten Gen-Alteration eingesetzt werden können. Das Rearranged During Transfection (RET)-Gen kodiert für die RET-Rezeptor-Tyrosinkinase, deren aktivierende genetische Veränderungen der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase als onkogene Treibermutationen bei verschiedenartigen Malignomen auftreten.</p> <p>Genetische Veränderungen im RET-Gen sind von Bedeutung für die Entstehung verschiedener solider Tumore. Das RET-Gen kann im Wesentlichen über zwei Mechanismen aktiviert werden, der Translokationen und der Punktmutationen, welche und darüber das Krebszellwachstum begünstigen (2, 3).</p> <p>Die konstitutive Aktivierung der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase führt zu einer Aktivierung der nachgeschalteten Signaltransduktionswege, welche ihrerseits</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unkontrolliertes Wachstum und zelluläre Entdifferenzierung zur Folge haben (3). RET-Fusionen spielen sowohl bei der Entstehung der differenzierten als auch undifferenzierten Schilddrüsenkarzinome eine Rolle (2). Wir betrachten im Folgenden die Patienten mit nMTC (Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen, die nicht medulläre Schilddrüsenkarzinome sind), dazu gehören Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen ((DTC), zu denen auch die papillären Schilddrüsenkarzinome (PTC) gehören) und undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen, wie dem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom (ATC), die eine RET-Fusion tragen.</p> <p>Die Prognose des nMTC (ausgenommen ATC) ist im Vergleich zu anderen Krebsarten günstig, wenn man alle Stadien betrachtet. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen in Deutschland bei 95% für Frauen und 91% für Männer. Dies ist u. a. damit zu begründen, dass die Erkrankung meist in einem sehr frühen Stadium erkannt wird (4).</p> <p>Die Prognose ändert sich aber dramatisch, wenn man aus dieser Gruppe von Patienten mit nMTC nur die wenigen Patienten betrachtet, die in ein fortgeschrittenes Stadium dieser Erkrankung eintreten und bei denen die übliche Radiojod-Therapie versagt. Dies betrifft ca. 10-15% der mit Radiojod behandelten Patienten (5). Von diesen Patienten kommen für die Therapie mit Selpercatinib wiederum nur jene Patienten in Betracht, bei denen eine RET-Fusion vorliegt. In der Literatur wird die Häufigkeit von RET-Fusionen bei den PTC (die größte Subgruppe aus der Population der Patienten mit nMTC) mit etwa 6-9% angegeben (6,7,8,9). Radiojod-refraktäre Schilddrüsenkarzinome, also Karzinome bzw. Metastasen, die keine therapeutisch nutzbare Anreicherung von ¹³¹I zeigen, haben eine deutlich schlechtere Prognose: Bei Jod-Refraktärität liegt das 10-Jahres-Überleben bei 10% (10) und ist bei Vorliegen einer RET-Fusion zusätzlich mit einer schlechteren Prognose assoziiert (11,12). Das Fortschreiten der Erkrankung ist häufig mit einer messbaren Reduktion der Lebensqualität aufgrund sehr belastender Symptome</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verbunden (13,14,15,16). Ein Schilddrüsenkarzinom kann durch die lokale Raumforderung im Hals Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Heiserkeit und Atemnot verursachen (17). Vor allem beim schnell wachsenden ATC führt dies zu Einschränkungen der Lebensqualität (18,19,20).</p> <p><i>Derzeitige therapeutische Optionen</i></p> <p><u>Differenziertes und gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom</u></p> <p>Im Gegensatz zu Indikationen wie das metastasierte nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) oder Mammakarzinom, bei denen der Therapeut aus einer Vielzahl von Therapieoptionen auswählen kann, beschränken sich die Möglichkeiten für die Behandlung des nMTC in fortgeschrittenen Krankheitsstadien und für Radiojod-refraktäre Tumore bislang im Wesentlichen auf eine systemische Therapie mit den Multikinaseinhibitoren (MKI) Sorafenib und Lenvatinib (21, 22). In der Zweitlinie steht außerdem der neu zugelassene MKI Cabozantinib zur Verfügung (23). Mit damit bislang nur zwei zur Verfügung stehenden Therapieoptionen in der Erstlinie ist die Auswahl an möglichen Behandlungsmöglichkeiten äußerst limitiert und diese Therapien haben in vieler Hinsicht ein ungünstiges Nutzen-Risiko Verhältnis.</p> <p>So wurde in der für die Zulassung von Sorafenib maßgebenden DECISION-Studie eine Ansprechrate von lediglich 12 % erreicht. Zwar konnte in dieser Studie eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden (24), jedoch wurde keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo erzielt (25).</p> <p>Unter Sorafenib traten bei fast allen Patienten Nebenwirkungen auf (u.a. Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhöen, Haarausfall, Hautausschläge oder Abschuppungen, Fatigue, Gewichtsverlust und Hypertension). Bei mehr als einem Drittel der Patienten kam es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, bei etwa zwei Dritteln musste die</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung unterbrochen oder die Dosis reduziert werden, 18,8% der Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab (24). In einer aktuellen Meta-Analyse zu Sorafenib (26 Studien beim Radiojod-refraktären DTC), kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Sorafenib aufgrund der hohen Inzidenz von Nebenwirkungen nur mit Vorsicht eingesetzt werden sollte (26). Zusätzlich wird in der Fachinformation zu Sorafenib hervorgehoben, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Sorafenib bei Kindern und Jugendlichen im Alter < 18 Jahren bisher noch nicht erwiesen ist und dass keine Daten vorliegen (27).</p> <p>Lenvatinib zeigte in der maßgebenden Zulassungsstudie SELECT eine Ansprechrate von 64,8%. Zwar ergab sich eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch Lenvatinib, allerdings konnte auch für Lenvatinib keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber Placebo festgestellt werden (28).</p> <p>Unter Lenvatinib trat bei jedem der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf, u.a. Bluthochdruck, Diarrhö, Fatigue, Proteinurie, Hautausschlag und das Hand-Fuß-Syndrom (29,30). Zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Lenvatinib gehören ein erhöhtes Thromboserisiko sowie ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte und Apoplex (22). Bei allen Patienten der Studie SELECT war eine Dosisunterbrechung aufgrund von Nebenwirkungen erforderlich (31).</p> <p>Eine alternative Chemotherapie bei Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinomen wird aufgrund der geringen Wirksamkeit nur empfohlen, wenn Kontraindikationen für eine Therapie mit MKI vorliegen (21). Weiterhin ist im fortgeschrittenen Stadium vor allem bei pädiatrischen Patientengruppen eine Begleitung mittels BSC ein wichtiges Mittel zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität. (32,33).</p> <p><i>Selpercatinib zur Behandlung des RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinoms</i></p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Selpercatinib ist ein niedermolekularer, oral zu verabreichender, hochselektiver Inhibitor der RET-Kinase (1). Der Wirkstoff inhibiert sowohl den Wildtyp der RET-Kinase als auch die mutierte RET-Kinase (einschließlich der Produkte von Genfusionen und Punktmutationen), während es kaum zur Inhibition anderer Tyrosinkinase kommt (34). Selpercatinib stellt demnach einen Wirkstoff der Präzisionsonkologie dar und ist das erste und einzige zugelassene zielgerichtete Medikament für fortgeschrittene Schilddrüsenkarzinome mit RET-Fusion in der Europäischen Union (EU). RET-Fusionen sind bekannte onkogene Treiber und treten beim PTC mit einer Häufigkeit von etwa 6-9% auf (6,7,8,9).</p> <p>Die deutsche S3-Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom wird aktuell überarbeitet. Internationale Leitlinien, wie z. B. die Aktualisierung der European Society for Medical Oncology (ESMO)-Leitlinie „ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer“ (23) sowie die Therapieleitlinie des National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) (35), haben Selpercatinib als zielgerichtetes Medikament für Patienten mit DTC und Veränderungen im RET-Gen nach vorangegangener Therapie bereits aufgenommen. Auch die ATC-spezifische Leitlinie der American Thyroid Association (ATA) empfiehlt bereits Selpercatinib für Patienten mit RET-Fusions-positivem ATC (36). Als relevante Therapieoption wurde Selpercatinib in der aktuellen ESMO Leitlinie vom April 2022 als Option für die Therapie von Patienten mit radiojod-refraktären /lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem DTC und als Option für das ATC aufgenommen (23).</p> <p>Zulassung von Selpercatinib und klinische Phase 1/2 Studien LIBRETTO-001 /-121</p> <p>Seit dem 29. Februar 2024 ist Selpercatinib als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Jod ist (wenn radioaktives Jod angemessen ist), von der Europäischen Kommission (EC) zugelassen.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Selpercatinib ist ein Wirkstoff der Präzisionsonkologie. Mit Medikamenten dieser Wirkstoffklasse wird es erstmals möglich, hochselektiv den patientenindividuellen charakteristischen Defekt gezielt zu bekämpfen. Im Falle von Selpercatinib wird hochselektiv die bei den betroffenen Patienten „defekte“ RET-Kinase inhibiert. Das Wirkprinzip erlaubt eine herausragende Wirksamkeit bei günstigem Verträglichkeitsprofil. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Selpercatinib der Studie LIBRETTO-001 bestätigen die herausragende Wirksamkeit bei günstigem Verträglichkeitsprofil.</p> <p>Nahezu jeder Patient (95,8% objektiven Ansprechrates) profitiert durch eine signifikante Reduktion des Tumorzells. Das Ansprechen ist tief und langanhaltend (37). Auch mehr als zwei Jahre nach Therapiebeginn sind über 90 % der Patienten noch ohne Progress (1) und kein Patient brach die Therapie aufgrund von UEs ab.</p> <p>Eine detaillierte Darstellung der Studienergebnisse erfolgt unter dem Punkt 1. „Eignung der Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 sowie der vorgelegten Studiendaten für die Nutzenbewertung von Selpercatinib“.</p> <p>Fazit</p> <p>Derzeit besteht sowohl für fortgeschrittene differenzierte als auch undifferenzierte Schilddrüsenkarzinome eine große medizinische Notwendigkeit, die Therapieoptionen zu erweitern bzw. eine spezifische Therapieoption für Patienten mit RET-Fusion in der Erstlinie zu schaffen und das Fortschreiten der Erkrankung durch neue und gezielte Behandlungsansätze so lange wie möglich zu verzögern.</p> <p>Mit Selpercatinib steht nun für alle Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom eine wirksame, verträgliche und relevante Therapieoption aus der Präzisionsonkologie zur Verfügung, die hoch-</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>selektiv die konstitutiv aktivierte RET-Rezeptor-Tyrosinkinase inhibiert und das Fortschreiten der Erkrankung eindrucksvoll verzögert.</p> <p><i>Gliederung der Stellungnahme</i></p> <p>Im Einzelnen wird in diesem Dokument zu folgenden Aspekten Stellung genommen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Eignung der Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 sowie der vorgelegten Studiendaten für die Nutzenbewertung von Selpercatinib2. Dosierung nach Körpergewicht in der Studie LIBRETTO-0013. Kommentar zur Epidemiologie4. Kommentar zu Kosten5. Kommentar zu den dargestellten Kosten für Sorafenib <p>Ein Abkürzungsverzeichnis und eine Referenzliste befinden sich im Anhang dieses Dokuments.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.18 S.24 S.25	<p>1. Eignung der Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 sowie der vorgelegten Studiendaten für die Nutzenbewertung von Selpercatinib</p> <p><i>„Die vom pU in Modul 4 C vorgelegten nicht-kontrollierten Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie aufgrund des jeweils fehlenden Vergleichsarms keinen Vergleich von Selpercatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.“</i></p> <p><i>„Für die Bewertung von Selpercatinib für die Erstlinientherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Jod ist (wenn radioaktives Jod angemessen ist [Fragestellung 1]) sowie für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor (Fragestellung 2), liegen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.“</i></p> <p><i>„Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</i></p> <p>Anmerkungen:</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S.11:</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selpercatinib wie folgt bewertet:</p> <p>a) <u>Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom, Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Selpercatinib ist ein Wirkstoff der Präzisionsonkologie, der hochselektiv die Genprodukte einer genetisch veränderten RET-Kinase inhibiert. Selpercatinib ist das erste und einzige zugelassene zielgerichtete Medikament für fortgeschrittene Schilddrüsenkarzinome mit RET-Fusion in der EU und stellt für die vorbehandelten Patienten bereits eine etablierte Therapieoption dar. Internationale Leitlinien haben Selpercatinib als zielgerichtetes Medikament für Patienten im Wesentlichen mit differenzierten (DTC) und undifferenzierten, wie dem ATC und Veränderungen im RET-Gen, bereits aufgenommen. In der neusten Aktualisierung der ESMO-Leitlinie „ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer“ vom April 2022 wurde Selpercatinib als Option für die Therapie von Patienten mit radiojod-refraktären /lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem DTC integriert (23).</p> <p>Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Selpercatinib für Erwachsene mit fortgeschrittenem Rearranged During Transfection (RET)-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom ohne Vorbehandlung erfolgte auf Basis der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021 (Teilpopulation A). Zusätzlich wurden die bisher verfügbaren Ergebnisse der Studie LIBRETTO-121 für jugendliche Patienten ab 12 Jahren ohne Vorbehandlung zusammenfassend dargestellt.</p> <p>In den Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 wird Selpercatinib als zielgerichteter Wirkstoff bei mehreren soliden Tumoren evaluiert, die die gleichen genetischen Veränderungen aufweisen ([Punkt]Mutationen in dem bzw. Fusionen mit dem Gen der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase). Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um die bisher größte klinische Studie mit soliden Tumoren mit solchen RET-Alterationen. Zum letzten verfügbaren Datenschnitt waren insgesamt über 900 Patienten eingeschlossen (34,38,39). Die Studie LIBRETTO-121 untersucht Kinder und Jugendliche bis 21 Jahre mit fortgeschrittenen soliden Tumoren oder primären Tumoren des ZNS mit RET-Alteration. Zum letzten Datenschnitt waren</p>	<p>b) <u>Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung: 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</p>

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>über die verschiedenen Tumorentitäten hinweg insgesamt 27 Patienten in die Studie LIBRETTO-121 eingeschlossen.</p> <p>In der Studie LIBRETTO-001 zeigte sich bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom in der Erstlinie zum im Dossier dargestellten Datenschnitt vom 15. Juni 2021 eine 12-Monats-Überlebensrate von 100% und eine 24-Monats-Überlebensrate von 92,3%. Folgerichtig wurde das mediane Gesamtüberleben zum dargestellten Datenschnitt noch nicht erreicht. Zudem verdeutlicht die sehr hohe Rate der Patienten mit einem progressionsfreien Überleben nach 12 und 24 Monaten (92,9% zu 12 Monaten und 83,6% zu 24 Monaten) die klinische Relevanz der Therapie mit Selpercatinib. Die Vorteile der Behandlung mit Selpercatinib spiegeln sich auch in der hohen Rate von Patienten mit objektivem Tumoransprechen (93,8%) wider, das zudem lange anhält.</p> <p>Die Daten blieben auch in einem aktuellen Update der LIBRETTO-001 mit nun 24 Patienten zu dieser Indikation konsistent und übertrafen sogar die Ergebnisse des Datenschnitts von 2021. So lag das objektive Tumoransprechen bei diesem aktuellen Update zur LIBRETTO-001 bei 95,8% (Anteil an kompletten Remissionen: 20,8%) und der Anteil der Patienten mit einem progressionsfreien Überleben ≥ 24 Monaten erreichte 95,2 % (1).</p> <p>Das progressionsfreie Überleben ist ein wichtiger Anhaltspunkt für die Wirksamkeit einer Therapie. Im Vergleich lag in der Zulassungsstudie zu Lenvatinib der Anteil der Patienten mit einem progressionsfreien Überleben ≥ 24 Monaten bei 44,3 % (29).</p> <p>In Hinblick auf die Wirksamkeit von Selpercatinib bei Jugendlichen ab 12 Jahren weisen die Daten aus der Interimsanalyse der Studie LIBRETTO-121 auf eine vergleichbare Wirksamkeit von Selpercatinib hin.</p> <p>Selpercatinib weist ein günstiges Sicherheitsprofil auf, die auftretenden UE sind gut monitorierbar und im Allgemeinen beherrschbar. In der Studie LIBRETTO-001 brach kein Patient des vorliegenden</p>	<p>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.</p> <p><i>Studie LIBRETTO-001</i></p> <p>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</p>

Anwendungsgebiets die Behandlung aufgrund von UE ab. In der Studie LIBRETTO-121 brach ein Patient die Behandlung aufgrund von UE ab, dieser war jedoch nicht Teil des vorliegenden Anwendungsgebiets. Das günstige Sicherheitsprofil zusammen mit der geringen Abbruchrate wird auch durch die Daten aus den anderen bereits zugelassenen Indikationen bestätigt.

Vorgeschlagene Änderung

Der medizinische Nutzen von Selpercatinib gilt mit der Zulassung als belegt. Im Hinblick auf die Seltenheit von fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen, der Seltenheit einer RET-Fusion bei diesen Tumoren und auf den hohen therapeutischen Bedarf in dieser speziellen, äußerst schwierigen und bislang unbefriedigenden Therapiesituation sowie unter Berücksichtigung der Besonderheiten des Wirkstoffs liefern die Zulassungsstudien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 hinreichende und derzeit bestverfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzen von Selpercatinib beim fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom. In den beiden genannten Studien erzielte die Therapie mit Selpercatinib bemerkenswerte Ergebnisse in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Selpercatinib beim nMTC werden flankiert durch konsistente und robuste Ergebnisse bei anderen Indikationen bei Patienten mit RET-Alteration, inklusive der Ergebnisse aus den Phase III Studien zum NSCLC und zum MTC (1).

Aufgrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung des fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinoms mit RET-Fusion und der Tatsache, dass bisherige Therapiealternativen ein weniger günstiges Nutzen-Risiko-Profil aufweisen, wird bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz für Selpercatinib bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom in der Erstlinie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens geringen Zusatznutzen beansprucht.

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

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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</p>

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>LIBRETTO-001 nicht eingeschlossen.</p> <p><i>LIBRETTO-121</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		LIBRETTO-121 wurden Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 6 Monaten und 21 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren oder 13 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

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>a) <u>Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom, Erstlinientherapie</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>b) <u>Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor</u></p>

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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</p>

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor, nicht belegt.
S.20	<p>2. Dosierung nach Körpergewicht in der Studie LIBRETTO-001</p> <p><i>„Abweichend von der Fachinformation wurden 9 Patientinnen und Patienten (20 %) dieser Teilpopulation trotz eines Körpergewichts von unter 50 kg mit einer Startdosis von 160 mg behandelt.“</i></p> <p>Anmerkungen:</p> <p>Im Phase-1-Teil der Studie LIBRETTO-001 erhielten die Patienten wiederholt aufsteigende Dosen von Selpercatinib bis 240 mg zweimal täglich (BID). Im Phase 2-Teil der Studie wurde als empfohlene Dosis 160 mg Selpercatinib BID festgelegt. Daher erhielten auch Patienten unter 50 kg Körpergewicht eine Dosis von 160 mg Selpercatinib BID (40).</p> <p>In weiterführenden populationspharmakokinetischen Analysen wurde ein Effekt des Körpergewichts auf die Exposition von Selpercatinib beobachtet, worauf man sich bezüglich der Dosierung von Selpercatinib für eine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Körpergewicht entschied. Dementsprechend wurde im Zulassungsverfahren die Startdosis für Patienten < 50 kg auf 120 mg BID und diejenige für Patienten ≥ 50 kg Körpergewicht auf 160 mg BID festgesetzt (40).</p> <p>.</p>	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.52	<p>3. Kommentar zur Epidemiologie</p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass die von Lilly dargestellte Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation teilweise leicht über- bzw. unterschätzt wird, zudem mit Unsicherheiten behaftet ist.</p> <p><i>„In der Herleitung des pU für Fragestellung 1 liegen sowohl überschätzende als auch unterschätzende Faktoren vor, deren gegenläufige Auswirkungen sich nicht quantifizieren lassen. Zudem weisen mehrere Herleitungsschritte Unsicherheiten auf, die unter anderem zu einer fraglichen Übertragbarkeit auf die vorherigen Herleitungsschritte führen. Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (4 bis 34 Patientinnen und Patienten, siehe oben) somit mit Unsicherheit behaftet.“</i></p> <p><i>„Insgesamt ist die vom pU ausgewiesene Anzahl von 0 bis 1 Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Es ist abschließend nicht auszuschließen, dass die Patientenzahl auch höher liegen kann.“</i></p> <p>Anmerkungen:</p> <p>Nach Tumorhistologie und Treibermutationen differenzierte Zahlen der Neuerkrankungen und Sterbefälle liegen für das Schilddrüsenkarzinom in Deutschland nicht vor. Folglich finden sich zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Selpercatinib, „Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Jod ist (wenn radioaktives Jod angezeigt ist)“, keine öffentlichen Daten. Für die Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation sind verschiedene Approximation notwendig. Hierzu bediente sich Lilly der bestverfügbaren</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Aus den Tragenden Gründen zu Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen, S.14f:</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Als Ausgangsbasis werden vom pharmazeutischen Unternehmer differenzierte Schilddrüsenkarzinome (DTC) mit den Subtypen papilläres Schilddrüsenkarzinom (PTC),</p>

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Evidenz, die für eine so seltenen Erkrankung (das Anwendungsgebiet gilt per Definition als ultra orphan disease) zur Verfügung stand.	<p>follikuläres Schilddrüsenkarzinom (FTC) und gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom (PDTC), sowie anaplastische Schilddrüsenkarzinome (ATC) unterschieden.</p> <p>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.</p> <p>Dies ist bei beiden Patientengruppen insbesondere zurückzuführen auf die Berücksichtigung von separaten Anteilsspannen für</p>

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>die 4 Subtypen des Schilddrüsenkarzinoms – PTC, FTC, PDTC, ATC - deren Obergrenzen sich zu einem Wert von mehr als 100 % addieren.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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 asympo-</p>

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>matischer, stabiler Erkrankung wird aber nicht immer eine systemische Therapie empfohlen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren ist nicht auszuschließen, dass die Anzahl auch höher liegen kann.
S.56	<p>4. Kommentar zu Kosten</p> <p><i>„Der pU stellt die Kosten für BSC mithilfe der Tagespauschale (225,00 €) für eine vollständige spezialisierte ambulante palliative Versorgung der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein dar [37]. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell verschieden.“</i></p> <p>Anmerkungen:</p> <p>BSC beschreibt die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität. Im Rahmen einer spezialisierten ambulanten Palliativversorgung wird gemäß § 37b SGB V an 365 Tagen im Jahr BSC angeboten (41). Dies ergibt Jahrestherapiekosten von 82.125 €. Hierbei können sowohl nicht-medikamentöse Therapien als auch Kinaseinhibitoren (z.B. Sorafenib und Lenvatinib) zum Einsatz kommen. (35). Im fortgeschrittenen Stadium ist vor allem bei pädiatrischen Patientengruppen eine Begleitung mittels BSC ein wichtiges Mittel zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität. Dies beinhaltet auch palliative zielgerichtete Therapien (32,33).</p> <p>Über Behandlungsart und -verabreichung wird patientenindividuell entschieden.</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers zu Kosten werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Aus den Tragenden Gründen zu Therapiekosten, S. 17:</p> <p>[...]</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
S.56	<p>5. Kommentar zu den dargestellten Kosten für Sorafenib</p> <p><i>„Für Sorafenib legt der pU die Kosten eines Präparats zugrunde [36], welches nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen ist. Unter Berücksichtigung eines Präparats für Sorafenib, welches zugelassen ist [33] ergeben sich höhere Arzneimittelkosten pro Jahr als vom pU veranschlagt.“</i></p> <p>Anmerkungen:</p> <p>Sorafenib ist aus Sicht von Lilly, aufgrund seiner geringen Ansprechrate, hohen Abbruchrate und seines ungünstigen Nebenwirkungsprofils als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ungeeignet.</p> <p>In die für die Zulassung von Sorafenib maßgebenden DECISION-Studie wurden die Patienten unabhängig vom RET-Status aufgenommen (27). Bei einer Ansprechrate von nur 12% konnte für Sorafenib eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden (24), jedoch wurde keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo erreicht (25).</p>	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers zu Kosten werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unter Sorafenib traten bei fast allen Patienten Nebenwirkungen auf (u.a. Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhöen, Haarausfall, Hautausschläge oder Abschuppungen, Fatigue, Gewichtsverlust und Hypertension). Bei mehr als einem Drittel der Patienten kam es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, bei etwa zwei Dritteln musste die Behandlung unterbrochen oder die Dosis reduziert werden, 18,8% der Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab (24). In einer aktuellen Meta-Analyse zu Sorafenib (26 Studien beim Radiojod-refraktären DTC), kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Sorafenib aufgrund der hohen Inzidenz von Nebenwirkungen nur mit Vorsicht eingesetzt werden sollte (26). Zusätzlich wird in der Fachinformation zu Sorafenib hervorgehoben, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von das Altoriginal von Sorafenib mit dem Handelsnamen Nexavar[®] bei Kindern und Jugendlichen im Alter < 18 Jahren bisher noch nicht erwiesen ist und dass keine Daten vorliegen“ (27).</p> <p>Zur formalen Vollständigkeit werden die Kosten für Sorafenib jedoch korrigiert dargestellt, da nur das Altoriginal von Sorafenib mit dem Handelsnamen Nexavar[®] für die Behandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms zugelassen ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Basierend auf einem Packungspreis von 5647,79€ (200 mg/112 Filmtabletten) und nach Abzug gesetzlicher Rabatte (4916,06€ [2€; 273,65€; 456,08€]) ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 64.084,35 € (27,42).</p>	

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATA	American Thyroid Association
ATC	Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
BID	Zweimal täglich
BSC	Best Supportive Care
DTC	Differenzierte Schilddrüsenkarzinome
EC	Europäische Kommission
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäischen Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
MKI	Multikinase-Inhibitor
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
NCCN®	National Comprehensive Cancer Network®
nMTC	Nicht medulläre Schilddrüsenkarzinome
NSCLC	Nicht-kleinzellige Lungenkarzinom
PTC	Papilläre Schilddrüsenkarzinome
RET	Rearranged During Transfection
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	Unerwünschte Ereignisse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. Eli Lilly Nederland BV. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Juli 2024.
2. Mulligan LM. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(3):173-86.
3. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(3):151-67.
4. Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. 2023.
5. Worden F. Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2014 Nov;6(6):267-79. doi: 10.1177/1758834014548188. PMID: 25364392; PMCID: PMC4206652
6. Kato S, Subbiah V, Marchlik E, Elkin SK, Carter JL, Kurzrock R. RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(8):1988-97.
7. Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016;126(3):1052-66.
8. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa Sylvania L, et al. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-90.
9. Fusco A, Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, Pilotti S, Pierotti MA, et al. A new oncogene in human thyroid papillary carcinomas and their lymph-nodal metastases. *Nature*. 1987;328(6126):170-2.
10. Tiedje V, Schmid K, Weber F, Bockisch A, Führer D. Differenzierte Schilddrüsenkarzinome. *Der Internist*. 2015;56(2):153-68.
11. Prasad ML, Vyas M, Horne MJ, Virk RK, Morotti R, Liu Z, et al. NTRK fusion oncogenes in pediatric papillary thyroid carcinoma in northeast United States. *Cancer*. 2016;122(7):1097-107.
12. Su X, He C, Ma J, Tang T, Zhang X, Ye Z, et al. RET/PTC Rearrangements Are Associated with Elevated Postoperative TSH Levels and Multifocal Lesions in Papillary Thyroid Cancer without Concomitant Thyroid Benign Disease. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165596.
13. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, Smit J. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2019;8(5):227-45.
14. Applewhite MK, James BC, Kaplan SP, Angelos P, Kaplan EL, Grogan RH, Aschebrook-Kilfoy B. Quality of Life in Thyroid Cancer is Similar to That of Other Cancers with Worse Survival. *World J Surg*. 2016;40(3):551-61.
15. Tan LG, Nan L, Thumboo J, Sundram F, Tan LK. Health-related quality of life in thyroid cancer survivors. *Laryngoscope*. 2007;117(3):507-10.

16. Goswami S, Mongelli M, Peipert BJ, Helenowski I, Yount SE, Sturgeon C. Benchmarking health-related quality of life in thyroid cancer versus other cancers and United States normative data. *Surgery*. 2018;164(5):986-92.
17. Karges W, Brabant G. Schilddrüsenkarzinom–Klinik und Diagnostik. *Der Onkologe*. 2010;16(7):657-65.
18. Tavarelli M, Malandrino P, Vigneri P, Richiusa P, Maniglia A, Violi MA, et al. Anaplastic Thyroid Cancer in Sicily: The Role of Environmental Characteristics. *Frontiers in Endocrinology*. 2017;8.
19. Nagaiah G, Hossain A, Mooney CJ, Parmentier J, Remick SC. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Oncol*. 2011;2011:542358.
20. Saini S, Tulla K, Maker AV, Burman KD, Prabhakar BS. Therapeutic advances in anaplastic thyroid cancer: a current perspective. *Mol Cancer*. 2018;17(1):154.
21. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856-83.
22. Brandenburg T, Führer D. [Systemic treatment of metastasized thyroid cancer-approved treatments and new approaches]. *Chirurg*. 2020;91(12):1038-43. Systemtherapien bei metastasierten Schilddrüsenkarzinomen – zugelassene Therapien und neue Ansätze.
23. Filetti S, Durante C, Hartl DM, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Annals of Oncology*. 2022;33(7):674-84.
24. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9940):319-28.
25. Brose M, Jarzab B, Elisei R, Giannetta L, Bastholt L, Fouchardiere C, et al. Final overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) treated with sorafenib in the phase 3 DECISION trial: An exploratory crossover adjustment analyses. *Annals of Oncology*. 2016;27:vi329.
26. Feng G, Luo Y, Zhang Q, Zeng F, Xu J, Zhu J. Sorafenib and radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC): a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2020;68(1):56-63.
27. Bayer AG. Fachinformation Sorafenib (Nexavar® 200 mg Fimtablets). Stand: Juli 2024.
28. Robinson B, Schlumberger M, Wirth LJ, Dutcus CE, Song J, Taylor MH, et al. Characterization of Tumor Size Changes Over Time From the Phase 3 Study of Lenvatinib in Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4103-9.
29. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(7):621-30.
30. Haddad RI, Schlumberger M, Wirth LJ, Sherman EJ, Shah MH, Robinson B, et al. Incidence and timing of common adverse events in Lenvatinib-treated patients from the SELECT trial and their association with survival outcomes. *Endocrine*. 2017;56(1):121-8.

31. Tahara M, Brose MS, Wirth LJ, Suzuki T, Miyagishi H, Fujino K, et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer*. 2019;106:61-8.
32. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, et al. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *European Thyroid Journal*. 2022;11(6):e220146.
33. Howard SR, Freeston S, Harrison B, Izatt L, Natu S, Newbold K, et al. Paediatric differentiated thyroid carcinoma: a UK National Clinical Practice Consensus Guideline. *Endocrine-Related Cancer*. 2022;29(11):G1-G33.
34. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHH, Johnson M, Gainor J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(9):813-24.
35. Haddad RI et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Aug;20(8):925-951.
36. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ, et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2021;31(3):337-86.
37. Wirth, L.J. et al. 2229P Updated safety and efficacy of selpercatinib in patients (pts) with RET-activated thyroid cancer: Data from LIBRETTO-001. 2023. *Annals of Oncology*, Volume 34, S1147 - S1148
38. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(9):825-35.
39. Bradford D, Larkins E, Mushti SL, Rodriguez L, Skinner AM, Helms WS, et al. FDA Approval Summary: Selpercatinib for the Treatment of Lung and Thyroid cancers with RET Gene Mutations or Fusions. *Clin Cancer Res*. 2020.
40. European Medicines Agency. Assessment report Retsevmo (international non-proprietary name: selpercatinib; procedure number EMEA/H/C/005375/0000). 2020.
41. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (KVNO). Vertrag über die Erbringung Spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132 d SGB V i. V. m. § 37 b SGB V.
42. LAUER-FISCHER, GmbH, Fürth. Auszüge aus der Lauer-Taxe. 2024. <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>. [Zugriff am: 05.09.2024].

5.2 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.09.2024
Stellungnahme zu	Selpercatinib (Retsevmo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. August 2024 eine Nutzenbewertung zu Selpercatinib (Retsevmo) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Selpercatinib ist unter anderem zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem rearranged-during-Transfection (RET)- Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Jod ist (wenn radioaktives Jod angemessen ist). Es wird unterteilt in (A) Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren in der Erstlinientherapie sowie (B) Jugendliche ab 12 Jahren nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor. Das IQWiG sieht jeweils einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens geringen Zusatznutzen für (A) ab, wobei weitere Subpopulationen identifiziert wurden. Für (B) wird kein Zusatznutzen beansprucht.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
„Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.3 Stellungnahme der DGHO und DGE

Datum	5. September 2024
Stellungnahme zu	Selpercatinib Schilddrüsenkarzinom
Stellungnahme von	<i>DGE (Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie)</i> <i>DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGE, DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Selpercatinib (Retsevmo®) ist ein weiteres Verfahren zu diesem Arzneimittel beim Schilddrüsenkarzinom. Selpercatinib ist jetzt auch zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, das refraktär gegenüber radioaktivem Jod ist. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><i>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>nicht systemisch vorbehandelt (Erstlinientherapie)</td> <td>Sorafenib oder Lenvatinib</td> <td>nicht quantifizierbar, mindestens gering</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor</td> <td>Sorafenib oder Lenvatinib oder Best Supportive Care</td> <td>nicht quantifizierbar, mindestens gering</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <p>Die Patientenpopulation des fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom mit Refraktärität gegenüber radioaktivem Jod ist klein, eine Subgruppenbildung ist nicht zielführend.</p>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	nicht systemisch vorbehandelt (Erstlinientherapie)	Sorafenib oder Lenvatinib	nicht quantifizierbar, mindestens gering	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	Nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor	Sorafenib oder Lenvatinib oder Best Supportive Care	nicht quantifizierbar, mindestens gering	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																									
Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																								
nicht systemisch vorbehandelt (Erstlinientherapie)	Sorafenib oder Lenvatinib	nicht quantifizierbar, mindestens gering	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																								
Nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor	Sorafenib oder Lenvatinib oder Best Supportive Care	nicht quantifizierbar, mindestens gering	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																								

Stellungnehmer: DGE, DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht den aktuellen Empfehlungen.</p> <p>Basis der frühen Nutzenbewertung ist LIBRETTO-001, eine offene, internationale, multizentrische Phase-1/2-Basket-Studie. Die Subgruppe der nicht systemisch Vorbehandelten bestand aus 16 Pat.</p> <p>Selpercatinib führte bei etwa 94% der Pat. zu einer Remission. Die progressionsfreie Überlebensrate nach 24 Monaten lag bei über 70%, die Gesamtüberlebensrate über 90%. In einer aktuellen Publikation von LIBRETTO-001 aus dem August 2024 besteht das ausgewertete Kollektiv aus 24 Pat. Die publizierten Daten bestätigen die Ergebnisse im Dossier.</p> <p>In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Selpercatinib den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).</p> <p>Selpercatinib ist eine weitere Option in der Therapie des fortgeschrittenen, RET-Fusionspositiven Schilddrüsenkarzinom bei Pat., die refraktär gegenüber radioaktivem Jod sind. Im indirekten Vergleich und in Erfahrungsberichten aus der Versorgung ist die Wirksamkeit von Selpercatinib höher und die Verträglichkeit besser als bei Therapie mit Lenvatinib oder Sorafenib. Ein Zusatznutzen für Selpercatinib ist angesichts der sehr kleinen Patientenzahl und mangels eines direkten Vergleichs nicht belegt.</p>	
2. Einleitung	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGE, DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Schilddrüsenkarzinom ist die häufigste, maligne Erkrankung des endokrinen Systems. Die Zahl aller Neuerkrankten an Schilddrüsenkarzinom in Deutschland wurde für das Jahr 2020 auf 3.980 Frauen und 1.780 Männer geschätzt [1]. Die meisten Schilddrüsenkarzinome entstehen aus maligne transformierten, follikulären Zellen und werden histologisch in papilläre (72%), follikuläre (12%), Hürthle-Zell- und anaplastische Karzinome unterteilt. Die ersten drei Subentitäten werden auch unter dem Oberbegriff des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (engl.: Differentiated Thyroid Cancer (DTC)) zusammengefasst.</p> <p>Die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinom ist in Deutschland und anderen Staaten der westlichen Welt in den letzten Jahren deutlich angestiegen, allerdings vor allem bei den papillären Karzinomen im Durchmesser <2 cm, die bei Ultraschalluntersuchung aus anderer Indikation diagnostiziert wurden.</p> <p>Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im lokal begrenzten Stadium besteht eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation, adjuvante Radiojodtherapie und konsekutive TSH-Suppression.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>In der Pathogenese metastasierter, differenzierter Schilddrüsenkarzinome sind unterschiedliche Signalwege aktiviert. Häufig sind aktivierende Mutationen in <i>BRAF</i>, <i>HRAS</i>, <i>KRAS</i> und <i>NRAS</i>, seltener kommen aktivierende Fusionsereignisse vor, die in 6-8% das <i>RET</i>-Gen betreffen [2, 3]. Die Fusionspartner sind unterschiedlich, führen aber gemeinsam zur Aktivierung der MAPK- und PI3K-Signalübertragungswege. Anders als beim medullären Schilddrüsenkarzinom kommen beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom <i>RET</i>-Mutationen</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGE, DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
<p>nicht vor. Auch beim follikulären Schilddrüsenkarzinom sind <i>RET</i>-Fusionen kaum beschrieben, sie finden sich jedoch gelegentlich auch beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom [4-8].</p> <p>Selpercatinib ist ein hoch selektiver, ATP-kompetitiver Inhibitor der RET-Kinase. Es war bisher zugelassen beim fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom für Pat., die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen.</p> <p>Ergebnisse zum frühen Einsatz von Selpercatinib sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Selpercatinib in der Therapie von Pat. mit RET-fusionspositivem Schilddrüsenkarzinom bei Refraktärität gegenüber Radiojod</p> <table border="1" data-bbox="165 874 1377 1123"> <thead> <tr> <th>Studie / Jahr</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ-R³</th> <th>ÜLZ⁴</th> <th>ÜLR⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LIBRETTO-001</td> <td>Erstlinientherapie nach Radiojodrefraktärität</td> <td>-</td> <td>Selpercatinib</td> <td>16</td> <td>93,8⁶</td> <td>83,6</td> <td>n. e.⁷</td> <td>92,3</td> </tr> <tr> <td>LIBRETTO-001</td> <td>nach TKI Vortherapie</td> <td>-</td> <td>Selpercatinib</td> <td></td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N - Anzahl Pat.; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ-R – progressionsfreies Überlebensrate, nach 24 Monaten in %; ⁴ ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁵ ÜLR – Gesamtüberlebensrate, nach 24 Monaten in %; ⁶ Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ n.e. – Median nicht erreicht;</p>	Studie / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ-R ³	ÜLZ ⁴	ÜLR ⁵	LIBRETTO-001	Erstlinientherapie nach Radiojodrefraktärität	-	Selpercatinib	16	93,8 ⁶	83,6	n. e. ⁷	92,3	LIBRETTO-001	nach TKI Vortherapie	-	Selpercatinib		-	-	-	-	
Studie / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ-R ³	ÜLZ ⁴	ÜLR ⁵																				
LIBRETTO-001	Erstlinientherapie nach Radiojodrefraktärität	-	Selpercatinib	16	93,8 ⁶	83,6	n. e. ⁷	92,3																				
LIBRETTO-001	nach TKI Vortherapie	-	Selpercatinib		-	-	-	-																				

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGE, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Selpercatinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat Sorafenib oder Lenvatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften.</p>	<p>Zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S.4f: Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom, Erstlinientherapie</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selpercatinib als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sorafenib <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lenvatinib (nur für Erwachsene) <p>b) <u>Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsen-karzinom, nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor</u></p>

Stellungnehmer: DGE, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selpercatinib als Monotherapie:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sorafenib, - Lenvatinib und - Best-Supportive-Care <p>unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes</p> <p>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</p> <p>[...] zu 4. [...]</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGE, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapien wird davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen und lokale Behandlungsoptionen nicht mehr in Betracht kommen.</p> <p>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-positivem 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:</p>

Stellungnehmer: DGE, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>a) <u>Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom, Erstlinientherapie</u> und</p> <p>b) <u>Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsen-karzinom, nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor</u></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGE, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Patientengruppe a); Erstlinientherapie</i></p> <p>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.</p> <p>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,</p>

Stellungnehmer: DGE, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zugelassenen Standardtherapien vorzuziehen wäre. Pralsetinib wird nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGE, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Für Jugendliche ist nur der Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib zugelassen. Für Jugendliche ab 12 Jahren wird daher in der Erstlinientherapie Sorafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar,</p>

Stellungnehmer: DGE, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGE, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Patientengruppe b; Jugendliche ab 12 Jahren nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor</i></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGE, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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</p>

Stellungnehmer: DGE, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ab 12 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGE, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>benannt wird, wird Cabozantinib nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGE, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Anwendungsgebiet entspricht nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGE, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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. [...]</p> <p>² Howard SR et al. Paediatric differentiated thyroid carcinoma: a UK National Clinical Practice Consensus Guideline. <i>Endocr Relat Cancer</i> 2022;29(11):g1-g33.</p> <p>³ Lebbink CA et al. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. <i>Eur Thyroid J</i> 2022;11(6).</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist LIBRETTO-001, eine multizentrische, offene Phase-1/2-Basket-Studie, in die Pat. mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und Nachweis einer <i>RET</i>-Genfusion aufgenommen wurden.</p> <p>Datenschnitt war der 15. Juni 2021.</p> <p>Daten aus der Basket-Studie wurden in Peer-Review-Journals publiziert [9].</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGE, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit malignen Erkrankungen. Sie war einer der sekundären Endpunkte in der Zulassungsstudie. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht. Die Überlebensrate nach 24 Monaten lag bei den nichtvorbehandelten Pat. bei über 90%.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Remissionsrate</p> <p>Die Remissionsrate war primärer Endpunkt von LIBRETTO-001. Die Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Remissionsrate lag bei den nicht systemisch vorbehandelten Pat. bei 93,8%, bei einem Pat. wurde eine stabile Erkrankung (SD) erreicht.</p> <p>In der aktuellen Publikation mit 24 Pat. lag die Ansprechrate bei 95,8% [9].</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGE, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsdauer / Progressionsfreies Überleben</p> <p>Die Nachbeobachtungszeiten im Dossier sind kurz. Die Raten des progressionsfreien Überlebens lagen nach 12 Monaten bei 60% und nach 24 Monaten bei 30%. liegen zwischen 65 und 75%.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Patient-Reported Outcome wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 erfasst. In der deskriptiven Analyse der intraindividuellen Vergleiche zeigen sich sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen. Eine valide Auswertung ist angesichts der kleinen Zahl nicht möglich.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer unerwünschten Ereignisse im CTCAE Grad $\geq 3/4$ lag bei 55,6%. Das Spektrum entspricht dem der Gesamtpopulation von LIBRETTO-001.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGE, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Selpercatinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [10].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Selpercatinib 3</p>	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Selpercatinib wird regelhaft als Monotherapie und nicht in Kombinationen appliziert.</p>	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGE, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>7. Diskussion</p> <p>Das <i>RET</i>-fusionspositive Schilddrüsenkarzinom ist eine kleine, distinkte Tumorentität. Formal erfüllt es die Kriterien einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug Status).</p> <p>Bei Pat. mit Radiojod-Refraktärität zeigt Selpercatinib eine hohe Wirksamkeit. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:</p> <p><u>Subgruppenbildung</u></p> <p>Eine Subgruppe mit 2 Pat. ist bestenfalls von akademischem Interesse, eine Subgruppenbildung ist in diesem Verfahren nicht sinnvoll.</p> <p><u>Studiendesign</u></p> <p>Aussagekräftig in Bezug auf einen Zusatznutzen in dieser Indikation ist nur eine randomisierte Studie mit Vergleich von Selpercatinib gegenüber einem oder mehreren Multikinase-Inhibitoren.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGE, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Klinische Relevanz</u></p> <p>Sorafenib und Lenvatinib sind wirksame Substanzen. Allerdings liegen die Ansprechraten in der Gesamtpopulation z. B. für Lenvatinib mit 64,2% deutlich unterhalb von der Ansprechraten bei Selpercatinib. Im Einzelfall wird das zu erwartende Nebenwirkungsspektrum über die Wahl des Medikamentes mitentscheiden.</p> <p>Selpercatinib ist eine weitere Option in der Therapie des fortgeschrittenen, RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär gegenüber radioaktivem Jod ist. Ein Zusatznutzen ist angesichts der sehr kleinen Patientenzahl und mangels eines direkten Vergleichs nicht belegt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Rieke D et al.: Präzisionsonkologie, Juli 2024. [Präzisionsonkologie — Onkopedia](#)
3. Gouda MA, Nelson BE, Buschhorn L et al.: Tumor-agnostic precision medicine from the AACR GENIE database: clinical implications. Clin Cancer Res 29:2753-2760, 2023. [DOI:10.1158/1078-0432.CCR-23-0090](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-0090)
4. Santoro M., Moccia M., Federico G., Carlomagno F: *RET* Gene Fusions in Malignancies of the Thyroid and Other Tissues. Genes 11:424, 2020. DOI: [10.3390/genes11040424](https://doi.org/10.3390/genes11040424)
5. Macerola E, Poma AM, Vignali P et al.: Molecular Genetics of Follicular-Derived Thyroid Cancer. Cancers 13:1139, 2021. DOI: [10.3390/cancers13051139](https://doi.org/10.3390/cancers13051139)
6. Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES et al.: Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. Clin Can Res 24:3059-3068, 2018. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-18-0373](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0373)
7. Van der Tuin K, Garcia MV, Corver WE et al.: Targetable gene fusions identified in radioactive iodine refractory advanced thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol 180K:235-241, 2019. DOI: [10.1530/EJE-18-0653](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0653)
8. Busaidy NL, Cabanillas ME. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. J Thyroid Res 2012:618985. 2012. DOI: [10.1155/2012/618985](https://doi.org/10.1155/2012/618985)
9. Wirth LJ, Brose MS, Subbiah V et al.: Durability of Response With Selpercatinib in Patients With *RET*-Activated Thyroid Cancer: Long-Term Safety and Efficacy From LIBRETTO-001. J Clin Oncol Aug2, 2024. DOI: [10.1200/JCO.23.02503](https://doi.org/10.1200/JCO.23.02503)
10. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Selpercatinib

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. September 2024
von 10.00 Uhr bis 11.08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH (Lilly)**:

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Frau Dr. Henkel

Herr Dr. Krause

Herr Dr. Schneider-Fresenius

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Krug

Frau Prof. Dr. Dierks

Herr Dr. Rieke

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH (Astra Zeneca)**:

Herr Specht

Herr Couybes-Tilz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (Daiichi Sankyo)**:

Frau Fischer

Herr Dr. Schneider

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG (Roche)**:

Frau Dr. Kellershohn

Frau Dr. Luig

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist wieder Montag, Anhörungstag. Wir beginnen mit einer AMNOG-Bewertung, Selpercatinib, eine Bündelung von zwei Verfahren, D-1061 und D-1062. Wir haben es mit dem Anwendungsgebiet zur Behandlung des RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinoms nach systemischer Vortherapie ab zwölf Jahren und bei dem 1062-er mit der Behandlung von RET-Fusions-positiven soliden Tumoren histologieunabhängig zu tun.

Basis der heutigen Anhörung sind zum einen das, was der pharmazeutische Unternehmer als Dossier vorgelegt hat, und zum anderen die Dossierbewertungen des IQWiG einmal vom 31. Juli 2024 und einmal vom 8. August 2024. Wir haben Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer Lilly, von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie sowie vom Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller erhalten.

Für die heutige Anhörung haben wir eine Reihe von Teilnehmern, die gemeldet sind, und ich muss zunächst wie üblich die Anwesenheit überprüfen, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland müssten anwesend sein: Frau Professor Dr. Kretschmer, Frau Dr. Henkel, Herr Dr. Krause und Herr Dr. Schneider-Fresenius, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Krug, Frau Professor Dr. Dierks, Herr Professor Dr. Wörmann, Herr Dr. Rieke – Herr Rieke? –

(Herr Prof. Dr. Wörmann, (DGHO: Ich habe ihn schon gesehen.)

wir haben ihn auch auf der Liste, dann habe ich ihn einmal ab –, für AstraZeneca Frau Specht und Herr Couybes-Tilz, für Daiichi Sankyo Deutschland Frau Fischer und Herr Dr. Schneider, für Roche Pharma Frau Dr. Kellershohn und Frau Dr. Luig sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ich frage noch einmal nach Herrn Dr. Rieke. Hören Sie uns jetzt, Herr Rieke? – Nein. Dann hoffen wir, dass er kommt.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Ich vermute, Sie machen das, Frau Professor Dr. Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ja, guten Morgen. Das ist korrekt, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren, guten Morgen! Wir sind heute erneut mit dem für Sie bekannten Wirkstoff Selpercatinib zugegen. In der heutigen Anhörung stehen die Zulassung des RET-positiven Schilddrüsenkarzinoms und der RET-positiven soliden Tumoren zur Diskussion. Voraussetzung für eine Behandlung mit Selpercatinib ist das Vorliegen einer Genveränderung, und zwar des RET-Gens, und eines fortgeschrittenen Stadiums.

Zu Beginn, damit Sie wieder Gesicht, Namen und Funktionen zusammenbringen können, stellen sich die Kollegen vor, und dafür übergebe ich an meine Kollegen, Frau Henkel.

Frau Dr. Henkel (Lilly): Vielen Dank. Guten Morgen! Mein Name ist Vanessa Henkel, und ich bin Marketing-Access-Managerin bei Lilly. Im Zuge dessen bin ich die produktverantwortliche Ansprechpartnerin für den Wirkstoff Selpercatinib. Damit gebe ich weiter an meinen Kollegen, Herrn Krause.

Herr Dr. Krause (Lilly): Guten Morgen! Mein Name ist Thomas Krause. Ich arbeite in der medizinischen Abteilung und bin der Verantwortliche für Selpercatinib. Ich gebe jetzt weiter an meinen Kollegen, Christian Schneider-Fresenius, auch aus der Medizin.

Herr Dr. Schneider-Fresenius (Lilly): Mein Name ist Christian Schneider-Fresenius aus der medizinischen Abteilung. Ich verantworte den Bereich der RET-Fusions- und positiven soliden Tumoren und gebe weiter an Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank. Mein Name ist Beate Kretschmer. Ich leite die Abteilung Market Access.

Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen und soliden Tumoren und einer Ret-Genveränderung haben eine schlechtere Prognose als Patienten ohne diese Treibermutation. Durch die zielgerichtete Tumorthherapie können weitaus bessere Ergebnisse erreicht werden als mit nicht zielgerichteten Therapieansätzen. Die heute zur Diskussion stehenden Daten zeigen das erneut sehr eindrücklich.

Ich werde auf die beiden Zulassungen getrennt eingehen und starte mit den Schilddrüsenkarzinomen. Das Schilddrüsenkarzinom lässt sich aufgrund der Histologie in eine Vielzahl von Unterformen aufteilen. In der heutigen Diskussion geht es um alle Formen des nicht medullären Schilddrüsenkarzinoms. Grundsätzlich treten diese Schilddrüsenkarzinome sehr selten auf. Die Zahl der Patienten mit einer RET-Genveränderung ist dabei noch weitaus seltener. Wir gehen von elf bis 70 Patienten pro Jahr aus. Wie bereits erwähnt, haben Schilddrüsenkarzinom-Patienten mit einer RET-Genveränderung im Vergleich zu Patienten ohne diese Treibermutation eine erheblich schlechtere Prognose und damit eine höhere Wahrscheinlichkeit, an dem Tumor zu versterben. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer, und das mittlere Erkrankungsalter liegt bei circa 50 Jahren.

Auch wenn die Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen noch seltener auftritt als bei Erwachsenen, gibt es eine Unterform des nicht medullären Schilddrüsenkarzinoms, die zu der zweithäufigsten malignen Tumorform bei weiblichen Jugendlichen gehört. Die Erkrankung gilt zu Beginn als gut und erfolgreich behandelbar. Nach der Erstdiagnose wird den meisten Patienten die Schilddrüse entfernt, und es erfolgt eine Radiojod-Therapie. Wenn die Radiojod-Therapie versagt, was häufig mit dem Auftreten von Metastasen verbunden ist, wird die Behandlung eine extreme Herausforderung. Auch trifft die erneute Diagnose die Patienten sehr hart, denn sie wissen, welche Symptome sie erwarten müssen. Das sind Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Heiserkeit und Atemnot. Dazu kommt, die Stimme zu verlieren, wenn die Metastasen in der Nähe der Stimmbänder liegen. Der Leidensdruck ist groß und die Lebensqualität sinkt.

Bisher gab es für die Behandlung des nicht medullären Schilddrüsenkarzinoms die Multikinase-Inhibitoren Sorafenib und Lenvatinib. Allerdings hemmen die Multikinase-Inhibitoren eine große Anzahl von Tyrosinkinase und weisen wegen dieser mangelnden Spezifität ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil auf. Sie verursachen dadurch erhebliche Einschränkungen in der Lebensqualität. Außerdem ist der Wirksamkeitsnachweis der Multikinase-Inhibitoren nicht explizit an den Tumoren mit der RET-Alteration erfolgt. Wegen der außerordentlich hohen Toxizität von Sorafenib, wie zum Beispiel das Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhöen, Haarausfall, Hautausschläge, Fatigue, Gewichtsverlust und Bluthochdruck und dessen äußerst geringen Ansprechraten und der hohen Abbruchraten ist Sorafenib als Standardtherapie mehr als fraglich. Zusätzlich ist die Wirksamkeit von Sorafenib bei Kindern und Jugendlichen nicht nachgewiesen, was dadurch verdeutlicht wird, dass keine Dosisempfehlungen für Kinder und Jugendliche existieren. Wir plädieren deshalb dafür, Sorafenib von der Liste der zVT zu streichen.

Mit der Zulassung von Selpercatinib für erwachsene und jugendliche Patienten ab zwölf Jahren kann die Therapie mit den schlechter wirksamen Multikinase-Inhibitoren vermieden werden, wenn eine RET-Gen-Alteration, RET-Genveränderung vorliegt. Selpercatinib ist das erste und bleibt das einzige zugelassene Therapeutikum für die Behandlung des fortgeschrittenen RET-positiven, nicht medullären Schilddrüsenkarzinoms. Es inhibiert zielgerichtet und passgenau die Genprodukte, die durch die Treibermutation entstehen und

wird oral in der Monotherapie angewendet. Weitere Therapien, die die RET-Genveränderung direkt behandeln können, sind in absehbarer Zeit nicht zu erwarten.

Um einen Zusatznutzen nachweisen zu können, stehen wir erneut vor der Herausforderung, für eine offensichtlich hochwirksame Substanz akzeptierbare Evidenz vorzulegen; denn das Rahmenwerk der frühen Nutzenbewertung wird den zielgerichteten Präzisionsarzneimitteln immer noch nicht gerecht. Was für die Bewertung des nicht medullären Schilddrüsenkarzinoms vorliegt, sind Daten aus zwei klinischen Studien. Die Auswertung zeigt, was eine passgenaue, zielgerichtete Therapie erreichen kann. Auch mehr als zwei Jahre nach Therapiebeginn sind fast alle Patienten noch ohne Progress, sehen wir eine sehr hohe Ansprechrate, und die Anwender und Patienten berichten davon, dass sie symptomatische Verbesserungen bereits nach wenigen Tagen sehen oder selbst wahrnehmen. Nahezu jeder Patient profitiert durch eine signifikante Reduktion des Tumorumfangs, und jeder fünfte Patient konnte eine vollständige Remission erreichen. Dies hat zur Konsequenz, dass fast alle Patienten auch noch zwei Jahre nach Therapiebeginn überlebt haben.

Das Sicherheitsprofil von Selpercatinib ist günstig und gut zu handhaben. Auch brach kein Patient aufgrund der unerwünschten Ereignisse im Anwendungsgebiet die Therapie ab. Solch ein Sicherheitsprofil in der Onkologie ist selten. Wir sehen für Selpercatinib beim nicht medullären Schilddrüsenkarzinom daher aufgrund der bemerkenswerten und zum Teil dramatischen Effekte der guten Verträglichkeit und dem Alleinstellungsmerkmal bezogen auf die Zulassung einen Zusatznutzen mit nicht quantifizierbarem Ausmaß als gerechtfertigt an.

Kommen wir nun zum zweiten Anwendungsgebiet: Das zweite Anwendungsgebiet der heutigen Diskussion umfasst die RET-positiven soliden Tumoren. Das sind alle Tumorentitäten ohne das nicht kleinzellige Lungenkarzinom und die Schilddrüsenkarzinome, für die es separate Zulassungen und separate Nutzenbewertungen gibt. Obwohl es sich um eine Vielzahl von Entitäten handelt, ist die tatsächliche Häufigkeit gering. Wir gehen für alle RET-positiven Entitäten in dieser Indikation von 50 bis 160 Patienten pro Jahr aus. Patienten mit Pankreas- und Kolonkarzinom machen dabei den größten Anteil dieser Gesamtgruppe aus. Es sind jeweils circa drei bis zehn Patienten.

Die Symptome der soliden Tumoren orientieren sich an der Lokalisation. Hierbei treten beispielsweise anhaltende Appetitlosigkeit, unerklärlicher Gewichtsverlust, Schmerzen ungeklärter Herkunft, tastbare Schwellungen und Verhärtungen oder Knoten auf. Aber auch Blutarmut, ständige Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsabfall treten als typische Symptome auf. Mit Fortschreiten der Erkrankung kommen Atemnot, Tumorschmerz, Fatigue, nächtliche Unruhe, Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung hinzu. Liegt bei den soliden Tumoren eine RET-Genveränderung vor, so haben auch diese Patienten eine schlechtere Prognose als ohne Risikotreibermutation. Trotzdem erfolgt die Therapieauswahl bisher sehr häufig ohne molekulare Gendiagnostik.

Bei der Therapieauswahl steht das Tumorgeschehen im Zentrum der Behandlung. Sie erfolgt gemäß Leitlinie, sollte das mögliche Nebenwirkungsprofil im Hinblick auf die Lebensqualität beachten und anhand der vorliegenden Histologie ausgewählt werden. In der Behandlung kommen Immunonkologika oder Antiangiogenese-Therapien und, wenn nicht vermeidbar, Chemotherapeutika zum Einsatz. Als zVT sollte deshalb eine patientenindividuelle, gegen den Tumor gerichtete Standardtherapie benannt werden. Eine reine Benennung von Best-Supportive-Care greift vollkommen zu kurz und ist kein klinischer Alltag.

Mit der Zulassung von Selpercatinib, das exakt auf die Genprodukte der onkogenen RET-Genveränderung zugeschnitten ist und zielgerichtet am betroffenen Rezeptor der Tumorzelle ansetzt, können bessere Therapieerfolge als mit den anderen Therapeutika erzielt werden. Die vorgelegten Daten aus unserer Zulassungsstudie zeigen insbesondere in den als prognostisch ungünstig geltenden Pankreas- und Kolonkarzinomen, die den größten Anteil ausmachen, dass wir eine überdurchschnittliche Wirksamkeit sehen können. Beim Pankreaskarzinom, das eine der aggressivsten Tumorerkrankungen ist, und beim

Kolonkarzinom, lebten nach zwölf bzw. 24 Monaten noch die Hälfte bzw. mehr als die Hälfte der Patienten. Dies liegt insbesondere beim Pankreaskarzinom deutlich über der allgemein beschriebenen Überlebensrate für diese Patienten.

Über alle Entitäten hinweg gemessen lebt noch knapp die Hälfte aller Patienten und zeigt unter Berücksichtigung ihrer umfangreichen Vortherapien sehr gute Ansprechraten und eine verbesserte Lebensqualität. Das Sicherheitsprofil ist auch hier sehr gut. Auch bei den soliden Tumoren ist Selpercatinib das Erste und bleibt das einzige zugelassene Therapeutikum für die Behandlung des fortgeschrittenen positiven Karzinoms. Auch hier wird es oral angewendet und in der Monotherapie verwendet. Weitere Therapien, die Genveränderungen bei soliden Tumoren direkt behandeln können, sind auf absehbare Zeit nicht zu erwarten.

Wir sehen für Selpercatinib daher im Anwendungsgebiet der soliden Tumoren aufgrund der bemerkenswerten Effekte, der guten Verträglichkeit und dem Alleinstellungsmerkmal bezogen auf die Zulassung einen Zusatznutzen nicht quantifizierbaren Ausmaßes als gerechtfertigt an. In Summe stellt Selpercatinib für Patienten mit einer RET-Genveränderung eine bedeutsame Verbesserung in der Therapie dar. Selpercatinib ist bereits seit vier Jahren in der Versorgung und für RET-positive Tumoren der Standard. Es werden sehr überzeugende Effekte erreicht und das mit einem sehr günstigen Sicherheitsprofil, was in der Onkologie selten ist. Der Zusatznutzen für die Patienten ist offensichtlich und mehr als eindrucklich und unterstreicht den Solistenstatus von Selpercatinib bei RET-Genveränderungen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, für diese Einführung. Ich schlage vor, wir beginnen mit dem 1061-er, also mit dem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom. Dazu wären meine ersten Fragen zur Einleitung an die Kliniker: Frau Kretschmer hat auf die Zulassungssituation hingewiesen. Gibt es für Jugendliche ab zwölf Jahren einen eigenen Standard in der Behandlung des fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven radiojodrefraktären Schilddrüsenkarzinoms? Welche Unterschiede zwischen Jugendlichen und Erwachsenen finden gegebenenfalls in der klinischen Praxis Berücksichtigung? Können Sie uns dazu etwas sagen? Wer möchte? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eigentlich möchte ich nichts sagen, sondern die Novizin, Frau Professor Dierks, aus Halle hier vorstellen. Sie ist Schilddrüsenkarzinomspezialistin, hat auch die Stellungnahme mitgemacht. Ich weiß, dass sie dabei ist, und das ist genau ihr Thema.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ich habe gerade gesehen, dass sie zugeschaltet ist. – Frau Professor Dierks, bitte.

Frau Prof. Dr. Dierks (DGHO): Es ist so, dass wir RET-Fusions-positive Schilddrüsenkarzinome haben. Sie sind relativ selten, aber wir sehen sie in der Klinik. Ich bin Spezialistin für Hämatonkologie bei den erwachsenen Patienten. Das heißt, die Patienten mit RET-Fusionen, die wir sehen, sind größtenteils erwachsene Patienten. Es ist so, dass die Patienten bis dato eher zum Beispiel mit Vandetanib oder Cabozantinib behandelt werden und dort erhebliche Nebenwirkungen auftreten. Bei den Patienten, die mit Selpercatinib behandelt werden, sehen wir nicht nur ein besseres Ansprechen auf die Therapie, sondern vor allem ein wesentlich gebessertes Nebenwirkungsspektrum. Das ist, glaube ich, der große Unterschied zu den bisher verfügbaren Therapien bei diesen Patienten.

Es gibt im Endeffekt beim RET-fusionierten Schilddrüsenkarzinom als Standardtherapie Lenvatinib. Das sind unspezifische Therapien, die allgemein bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen eingesetzt werden, aber ein sehr ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil haben. Bei der neuen Option mit Selpercatinib haben wir diese sehr starken Nebenwirkungen nicht mehr. Das ist, glaube ich, der große Unterschied und der große Vorteil, den wir für die Patienten sehen und warum wir denken, dass es unbedingt notwendig ist, die Option für dieses Medikament in einer ganz frühen Linie, möglichst schon in der Erstlinie, zu ermöglichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Dierks. Weitere Meldungen dazu habe ich nicht. Dann Bänke, Patientenvertretung oder IQWiG Fragen bitte. – Ich habe

jetzt Herrn Krause von Lilly, dann Frau Nink und Herrn Schmidt vom GKV-Spitzenverband. Herr Krause, vielleicht könnten Sie uns sagen, wenn Sie ohnehin das Wort bekommen, ob es bei Ihnen noch weitere vergleichende Studien bei Patienten, Patienten mit einem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom in der Planung gibt, ja oder nein. Herr Krause, bitte.

Herr Dr. Krause (Lilly): Ich will mich erst einmal bei Frau Professor Dirks bedanken, dass Sie so schön die Verträglichkeit hervorgehoben hat, wollte aber ergänzen, dass es aus meiner Sicht nicht nur die Verträglichkeit von Selpercatinib im Vergleich zu den zugelassenen Optionen ist, sondern auch die Wirksamkeit. Wenn man sich die Daten anschaut, die bisher vorliegen, haben wir Zweijahres-PFS-Raten von 95 Prozent. Das ist ein herausragendes Ergebnis. Zusätzlich mit der hohen Ansprechraten von 95 Prozent ist das eine Effektivität in Kombination mit der guten Verträglichkeit, die hier hervorgerufen wurde, die bislang so nicht gesehen worden ist, auch nicht mit Lenvatinib und Sorafenib bei der gesamten Population. Wir greifen hier, das ist vielleicht wichtig zu betonen, nur die RET-alterierten heraus, bei denen Lenvatinib und Sorafenib breit eingesetzt werden, unabhängig von der RET-Alteration. Wir reden hier also über den Zusatznutzen für die Patienten, das sind circa 6 bis 10 Prozent, die diese RET-Alteration tragen.

Dann haben Sie mich nach weiteren Studien gefragt. Die Studie, über die wir hier reden, die LIBRETTO-001, läuft seit 2017. Wir haben mit über 80 Zentren alle verfügbaren Patienten mit RET-Fusion und nicht medullärem Schilddrüsenkarzinom gesammelt. Sie sehen, in all den Jahren haben wir 24 Patienten im letzten Datenschnitt. Eine vergleichende Studie mit diesen Patientenzahlen zu machen, ist zumindest bei dieser Indikation nur schwer möglich. Da, wo es möglich ist, haben wir es gemacht. Wir haben beim medullären Schilddrüsenkarzinom und beim NSCLC etwas mehr Patienten. Da gibt es größere Studien mit herausragenden Ergebnissen, die wir publiziert haben. Beim nicht medullären Schilddrüsenkarzinom ist die Patientenzahl so gering, dass das nicht möglich sein wird, fürchte ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Krause. – Frau Nink, IQWiG, dann Herr Schmidt, GKV-SV.

Frau Nink (IQWiG): Meine Frage ist schon teilweise beantwortet. Ich wollte noch einmal darauf abstellen, dass Frau Kretschmer in ihrem Eingangsstatement auf teilweise dramatische Effekte hingewiesen hat. Meine Frage wäre, auf welchen vergleichenden Daten eigentlich diese Aussage fußt. Sie haben sowohl mit diesem Dossier als auch mit dem anderen Dossier keine vergleichenden Daten vorgelegt. Meine Frage wäre noch nach vergleichenden Daten, RCT in dieser Indikation gewesen. Aber dazu haben Sie schon ausgeführt. Frau Kretschmer hat elf bis 70 Patientinnen und Patienten pro Jahr genannt. Das wäre eine Patientenzahl, mit der sich eine kleine RCT durchaus machen ließe, die gegenüber einem naiven Vergleich sehr viel mehr Sicherheit in den Daten hat. Das nur dazu als Anmerkung. Aber meine Frage wäre: Worauf basieren Sie diese beschriebenen dramatischen Effekte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Frau Professor Kretschmer, Sie sind direkt adressiert.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich gebe das gern an meinen Kollegen, Herrn Krause, weiter. Vielleicht noch drei Worte vorweg, bevor der medizinische Profi dort einsteigt: Die dramatischen Effekte, darauf wird er gleich eingehen, sind die sehr deutlichen Ansprechraten und die von den Patienten wahrgenommenen Verbesserungen in der Symptomatik. Aber dazu kann der Kollege etwas Besseres sagen. Vorweg auch noch zu der Thematik mit den wenigen Patienten, drei bis zehn waren es, glaube ich: Das ist eine Zahl, bei der unsere Development-Gruppe sagen wird, damit lässt sich sinnhaft keine klinische Studie mit einem Vergleich durchführen. – Wenn es für Sie okay ist, macht Herr Krause weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Dr. Krause (Lilly): Vielleicht noch einmal zu den dramatischen Effekten: Kurz zurück zum Schilddrüsenkarzinom: 95 Prozent PFS-Rate nach zwei Jahren. Wie sieht es denn bei

Lenvatinib/Sorafenib aus? Bei Lenvatinib liegt der Wert bei 48 Prozent. Die Daten gibt es aus der Phase III, 48 Prozent der Gesamtpopulation. Wir haben Ansprechraten, das haben wir gehört von Sorafenib von 12 Prozent. Wir haben 95 Prozent Ansprechen. Das ist schon eine ganz andere Dimension.

Der dramatische Effekt, den Frau Professor Kretschmer meint, bedeutet: Wir bekommen Feedback von vielen Ärzten, dass sie eine Symptomverbesserung innerhalb von wenigen Tagen sehen. Wir haben zahlreiche Geschichten von Ärzten, die sagen – Ein Arzt hat uns erzählt, ich habe die Patientin im Hospiz angemeldet, habe dann gesehen, sie ist RET-positiv, bekam die RET-Therapie – Innerhalb von acht Tagen war die Patientin wieder wohlauf und wollte nach Hause. Ich habe letzte Woche mit einem Arzt telefoniert, das würde jetzt meinen Kollegen Christian Schneider-Fresenius betreffen, Brustkrebspatientin, drei Chemotherapien, die nicht angesprochen haben, Selpercatinib verabreicht, innerhalb von wenigen Tagen Symptomverbesserung. Sie geht jetzt auch wieder arbeiten. Das gibt es mit Chemotherapien, auch mit Immunchemotherapien, so nicht. Das sind Dinge, die ich in 25 Jahren so noch nie gesehen habe. Das war neu für mich. Am Anfang habe ich es gar nicht glauben können. Aber das sind tatsächlich Effekte, die mit diesem Wirkprofil verknüpft sind. Wir haben die Präzisionsonkologie, und das ist eine Erkrankung des Genoms. Das Genom bewirkt, dass eine Zellkomponente falsch zusammengebaut wird. Diese Präzisionsonkologie, diese zielgerichtete Therapie, geht direkt an diese falsch zusammengebaute Zellkomponente und hat dadurch diese maximalen Effekte bei sehr guter Verträglichkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Prof. Dr. Dierks (DGHO): Ich würde auch gern etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe Sie gesehen, Frau Professor Dierks. – Danke schön, Herr Dr. Krause. – Frau Professor Dierks, bitte.

Frau Prof. Dr. Dierks (DGHO): Ich möchte gerne aus der Praxis berichten: Wir haben viele Patienten, die mit Lenvatinib oder Sorafenib behandelt werden, und diese Patienten leiden wirklich sehr unter unserer Kinaseinhibitor-Therapie. Dieser Leidensdruck baut sich über die Zeit immer stärker auf. Man muss sagen, das Problem bei den Schilddrüsenkarzinomen ist, wenn man einmal mit der Therapie angefangen hat. Lenvatinib ist nicht direkt auf RET gerichtet, sondern das ist eigentlich ein VEGF-Rezeptorinhibitor und zielt auf andere Kinasen. Sorafenib targetet das Gen auch nicht direkt, was quasi hier fusioniert und aktiviert ist. Das heißt, wir müssen die Patienten im Prinzip jahrelang unter dieser Dauertherapie halten.

Was man vor allem bei Lenvatinib sagen muss, ist, die Patienten nehmen sehr stark an Gewicht ab. Sie haben das Hand-Fuß-Syndrom. Sie können teilweise kaum noch laufen. Sie haben wirklich sehr schwere Nebenwirkungen. Manche haben so starke Durchfälle, dass sie quasi Opioide nehmen müssen, damit man die Darmfunktion überhaupt irgendwie in den Griff bekommt. Es ist so, dass wir einige Patienten auf Selpercatinib umsetzen konnten, weil wir gefunden haben, dass es eine Alternative gibt. Das ist wirklich wie ein Schalter, den man umlegt, und die Patienten haben diese ganzen Nebenwirkungen einfach nicht mehr. Sie haben wieder eine fast normale Lebensqualität.

Wir haben viele RET-mutierte Patienten, das heißt, wir haben viele, die aus anderen Indikationen Selpercatinib nehmen. Die können größtenteils voll arbeiten, sind wieder total funktionsfähig, haben ein normales soziales Leben, weil sie Auto fahren können, ohne dass sie im 15-Minuten-Takt anhalten müssen, weil sie auf Toilette müssen und so. Das hat für diese Patienten wirklich einen extrem positiven Effekt. Ich hebe gar nicht auf die Effektivität ab, die sehe ich auch. Ich sehe das als Arzt vor allem das ausgesprochen positive Nebenwirkungsspektrum, weil das das ist, was unseren Patienten sehr schnell zugutekommt, ihnen weiterhilft und für sie wahrscheinlich teilweise sogar der entscheidendere Punkt bei einer Dauertherapie ist, die diese Patienten nehmen müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Dierks. – Frau Nink, haben Sie eine Nachfrage, oder kann ich an Herrn Schmidt weitergeben?

Frau Nink (IQWiG): Vielen Dank für die eindrucksvollen Schilderungen. Es ist immer sehr beeindruckend, wenn sich einzelne Patienten so positiv entwickeln. Ich wollte nur sagen, um das ein wenig einzusortieren: Hier in der Nutzenbewertung geht es darum, dass wir vergleichende Daten haben, die wir uns anschauen können, und die hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen seines Dossiers nicht vorgelegt. – Das nur noch einmal zur Einsortierung. Ansonsten vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Herr Schmidt, GKV-SV.

Herr Schmidt (GKV): Wenn der Themenkomplex abgeschlossen ist, würde ich allgemein zur Situation im Anwendungsgebiet fragen. Wir haben die Erwachsenen in der zweiten Linie schon bewertet und damals relativ intensiv über den Therapiealgorithmus in der Situation vor der zweiten Linie gesprochen. Mich interessiert – das vielleicht an die Kliniker und auch die Patientenvertretung gerichtet, ich bin nicht sicher, ob Herr Rimmel heute da ist – wie sich das Anwendungsgebiet mit der Zulassung von Selpercatinib in der ersten Linie entwickeln wird, aber vielleicht auch mit Blick auf die Folgenlinien dazu noch eine Stellungnahme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. Wer möchte dazu von den Klinikern etwas sagen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann anfangen. Weil Frau Dirks den Hut für die Leitlinie ebenfalls aufhat, kommt sie nicht darum herum. Ich glaube, der Punkt ist für uns wichtig, das haben wir in der Stellungnahme gesagt. Wir halten die Subgruppenbildung methodisch für schwierig. Ich glaube, die Subgruppe der vorbehandelnden Patienten hat zwei Patientinnen in der Studie umfasst, die LIBRETTO-001 vorgelegt hat. Das ist schwierig. Das macht es komplizierter. Das heißt, im Moment wird angesichts des günstigen Nebenwirkungsspektrums, ich sage das einmal vorher, an erster Stelle die Testung auf RET-Fusionen sein. Das werden wir obligat festschreiben und dann als erstes die Option für Selpercatinib nehmen. Der Riesenvorteil von Selpercatinib, das können wir nachher noch diskutieren, ist, dass das Ansprechen innerhalb von zwei Monaten eigentlich immer da ist. Wir kennen nichts, was darüber hinausgeht. Das heißt, wir haben eine schnelle kurze erste Therapie und wissen nach diesen zwei Monaten, ob der Patient, die Patientin anspricht, und dann muss im Zweifelsfall auf die alternative Therapie gewechselt werden. Das wäre der Multikinase-Inhibitor. Ich glaube, ich würde mich so weit aus dem Fenster lehnen, das festzuschreiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Dierks.

Frau Prof. Dr. Dierks (DGHO): Ich würde mich dem total anschließen. Ich sehe das auch so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich noch Wortmeldungen von Frau Kretschmer und Herrn Krause. Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich würde zuerst an Herrn Krause geben, weil ich ein anderes Thema hatte und auf den Einwurf von Frau Nink eingehen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Krause.

Herr Dr. Krause (Lilly): Das ist eben gesagt worden. Wir reden hier von Erstlinienpatienten, die beim nicht medullären Schilddrüsenkarzinom radiojodrefraktär sind. Da wäre die Anschlusstherapie, aber das haben wir eben gehört, Lenvatinib/Sorafenib in der nächsten Linie. Es geht ab und zu ein wenig durcheinander, auch mit den medullären Schilddrüsenkarzinomen. Das sind andere Therapieoptionen, aber auch hier haben wir inzwischen eine Erstlinienzulassung, sodass wir das nicht durcheinanderwerfen dürfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schmidt, haben Sie eine Nachfrage, bevor ich Frau Kretschmer drannehme?

Herr Schmidt (GKV): Nein, ich glaube, das war jetzt eindeutig. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Frau Nink, ich will auf Ihren Einwurf eingehen, dass wir keine Daten vorgelegt haben, die für die Nutzenbewertung verwertbar sind. Genau das ist das Problem, weil das Rahmenwerk den methodologischen Hintergrund für die frühe Nutzenbewertung dieser Präzisionsonkologika nicht adäquat abbilden kann. Wir haben gehört – wir werden es gleich noch einmal hören –, wir haben sehr geringe Patientenzahlen pro Jahr. Klinische Studien sind möglich, aber nur so, wie wir sie gemacht haben. Haben wir größere Entitäten, das NSCLC, das medulläre Schilddrüsenkarzinom, haben wir diese Studien aufgelegt. Es dauert, bis man da positive Effekte hat.

Ich darf sagen – ein Mediziner darf das wahrscheinlich nicht sagen, aber ich darf es –, dass die Patienten wahrscheinlich nicht mehr an dem Tumor versterben werden, weil die Wirksamkeit so extrem hoch ist. Wie wollen wir dann in der Onkologie überzeugende, signifikante, mit vielen Patienten unterstützte Overall-Survival-Überlebensraten zeigen? Das ist genau das Spannungsfeld, das es für die Präzisionsonkologika gibt. Sie sind in der Methodologie nicht adäquat abgebildet. Wir bemühen uns dort, wo es möglich ist, aber für die soliden Tumoren – dazu kommen wir wahrscheinlich gleich noch – und für das nicht medulläre Schilddrüsenkarzinom, das wir gerade diskutieren, sind Phase-III-Studien vergleichend nicht möglich. Wir werden darauf stehenbleiben müssen, dass wir diese deskriptiven Effekte, diese persönlichen Beschreibungen haben. Die Mediziner sehen es. Die gute Wirksamkeit das ist das, was zählt und für die Patienten den Unterschied macht. Deshalb plädiere ich dafür, auch wenn wir noch nicht am Ende sind, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zu vergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kretschmer. – Herr Jantschak, KBV.

Herr Dr. Jantschak (KBV): Ich habe gerade von Frau Kretschmer gehört, dass die Patienten wahrscheinlich nicht mehr an der onkologischen Erkrankung versterben werden. Dazu eine Rückfrage an die Fachgesellschaften: Sind Resistenzmechanismen zu diesem Wirkstoff bekannt?

Frau Prof. Dr. Dierks (DGHO): Dem würde ich mich nicht anschließen, dass die Patienten nicht mehr an ihrem Tumor versterben. Ich glaube, das wissen wir einfach nicht. Dafür gibt es keine ausreichende Datenlage. Wir wissen nicht, wie lange die Patienten auf die Therapien ansprechen. Es gibt zumindest beim medullären Schilddrüsenkarzinom Resistenzentwicklungen. Bei den Fusionen wissen wir es nicht. Aber natürlich können auch da Resistenzen auftreten, und die werden wir im Laufe der Zeit sicherlich beobachten. Ich glaube, ich würde jetzt nicht so weit gehen, zu sagen, dass wir damit keine Resistenzen erzeugen und dass die Patienten nicht mehr an dem Tumor versterben. Vor allem ist es so, das sind häufig die Patienten mit dem papillären Schilddrüsenkarzinom. Da gibt es eine Untergruppe, die beim Auftreten der Erkrankung noch relativ jung ist. Sie sind oft zwischen 30 und 40 Jahre alt. Da gibt es eine sehr lange Zeit, in der diese Resistenzen entstehen können. Ich glaube, da muss man noch abwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Dierks. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nachdrückliche Unterstützung auch auf Ihre erste Frage bezogen, Herr Hecken, bei der es um die Jugendlichen ging. Es ist zu mutig, das festzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, Nachfrage?

Herr Dr. Jantschak (KBV): Nein, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Krause.

Herr Dr. Krause (Lilly): Ich wollte das ergänzen, was Frau Kretschmer gesagt hat. Es ist schwierig, jetzt abzusehen, wo wir mit dem Median Überleben landen werden. Aber was Frau

Kretschmer sicher sagen wollte, ist, dass wir bei diesen modernen Präzisionsonkologien einen Trend sehen. Ich komme gerade vom ESMO. Auf dem ESMO wurde wieder eine neue Substanz gezeigt, ALK-Inhibitor beim Lungenkarzinom. Man dachte die ganze Zeit, die verfügbaren ALK-Inhibitoren lassen sich nicht übertreffen. In einer Studie ist eine Substanz gezeigt worden, die noch wirksamer und noch verträglicher ist. Aber wo geht es hin? Darauf wollte ich hinaus. Man sieht, dass, wenn man hier Substanzen hat, die präzise festbinden und ein klares Profil haben, was den Rezeptor angeht, erreicht man – im Laufe der nächsten Jahre, werden wir das sehen – eine Situation, wo die Patienten immer später versterben und sich das dann mit der normalen Lebenserwartung überschneidet. Das geht in diese Richtung. Selpercatinib ist einer der Vertreter dieser neuen Substanzklassen. Ich habe mich auf dem ESMO bestätigt gesehen, dass das der richtige Weg ist, wenn man entsprechende Konstrukte hat, die fest und präzise binden, und Selpercatinib ist ein Vertreter dieser Klasse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe gesagt bekommen, dass Herr Dr. Rieke die Hand gehoben hat. Bitte dann im Chat melden, weil ich nur einen Teil der Teilnehmer auf dem Bildschirm habe. Herr Dr. Rieke, dann Herr Dr. Bartmann von der KBV. Herr Rieke von der DGHO, bitte.

Herr Dr. Rieke (DGHO): Ich würde mich gerne zum Thema Resistenzentwicklung und Einsatz zielgerichteter Substanzen bei targetierbaren Treiberalterationen melden. Es ist so, dass wir, wenn wir die Daten sehen, im Einsatz in verschiedenen Therapielinien tatsächlich höhere Ansprechraten in den früheren Therapielinien haben, wahrscheinlich, weil bei dem vorherigen Einsatz unselektiverer Varianten oder Therapien in früheren Therapielinien doch Resistenzoptionen herangezüchtet werden, die frühzeitiger zum Tragen kommen, wenn das selektivere Medikament später eingesetzt wird. Das lässt sich ganz gut bei anderen treiberpositiven Tumoren zeigen. Insbesondere bei den RET-Mutations-positiven medullären Schilddrüsenkarzinomen, glaube ich, kann man das auch so aus den Daten ableiten.

Für die RET-Fusions-positiven Tumoren liegen noch nicht ausreichende Daten vor. Aber die wenigen untersuchten Daten zeigen, dass da hauptsächlich On-Target-Mutationen zur Resistenz führen. Wir verstehen zumindest bei einem Teil der Patientinnen und Patienten schon, warum Resistenzen auftreten. Die Information, die ich klinisch aus den vorliegenden Daten in verschiedenen Tumorentitäten ziehe, ist, dass bei sehr selektiven Inhibitoren der frühzeitige Einsatz wahrscheinlich erst später und vielleicht weniger zu Resistenzen führt. Zu dem Punkt der Heilung oder dass Patienten eine normale Lebenserwartung haben, würde ich mich auch sehr zurückhaltend äußern. Die Daten haben wir einfach noch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Rieke. – Herr Bartmann, KBV.

Herr Bartmann (KBV): Ich habe eine Nachfrage an den Hersteller, und zwar bezieht sich das auf die Zulassung. In Amerika ist Selpercatinib schon seit einigen Jahren zugelassen. Ich wollte mich erkundigen, ob es Erkenntnisse zu den Themen gibt, die hier angesprochen sind, zu Resistenzen oder zur allgemeinen Verträglichkeit und Wirksamkeit, die aus dieser doch schon recht langen Anwendung in den Vereinigten Staaten in irgendeiner Weise publiziert worden sind.

Eine zweite Frage möchte ich anschließen, die sich auf das als sehr günstig angesprochene Nebenwirkungsprofil bezieht. Ich würde gern wissen, welchen Stellenwert Sie der Pneumonie beimessen, die als sehr häufige Nebenwirkung genannt ist. Vielleicht noch eine zusätzliche Frage, die ich gleich anschließen möchte: Die seltenen Erkrankungszahlen. Warum ist das nicht als Orphan Drug zugelassen worden? Können Sie etwas dazu sagen, oder irre ich mich da, dass es nicht als Orphan Drug zugelassen ist? Das sind einige Fragen. Ich danke Ihnen, wenn Sie mir dazu Auskunft geben können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Krause.

Herr Dr. Krause (Lilly): Das sind verschiedene Fragen. Die letzte Frage werde ich an Frau Henkel weitergehen, aber zunächst zu der Frage, früher zugelassen in den USA. Wie sieht es

mit der Datenlage aus? Tatsächlich ist es so, dass wir zum Beispiel da, wo die Patienten etwas zahlreicher sind, beim medullären Schilddrüsenkarzinom, inzwischen Phase-III-Studien haben, bei denen ein direkter Vergleich mit den zur Verfügung stehenden zugelassenen Therapieoptionen möglich war. Weltweit sind Studien gelaufen, viele bei über 80 Zentren. Weltweit heißt inklusive USA. Man sieht wieder die dramatischen Effekte, dramatische Unterschiede im Vergleich zur Standardtherapie, extrem gute Verträglichkeit – Phase-III-Studie, vorgestellt letztes Jahr auf dem ESMO, jetzt eingegangen in die Fachinformation. Das war eine der Forderungen, die die Behörde gestellt hat.

Das ist beim nicht medullären Schilddrüsenkarzinom anhand der extrem geringen Patientenzahlen nicht möglich. Wir werden keine Phase-III-Studie machen können. Wie gesagt, wir haben seit 2017 systematisch weltweit Patienten gesammelt. Das sind 24. Mit den Patientenzahlen kann man keine größere Studie aufsetzen. Auch wenn man einen indirekten Vergleich rechnen wollte, gibt es die Daten insofern nicht, als die RET-Alteration, selbst wenn sie identifiziert wurde, nicht analysiert wurde, weil es keine zur Verfügung stehende Therapieoption gab. Das heißt, es gibt diese Daten, die wir brauchen würden, in der Literatur nicht.

Was die Pneumonie angeht, ist das eine Nebenwirkung, die auftreten kann. Aber man muss immer sehen, ob es behandlungsbedingend ist oder nicht. Hier sehen wir beim Lungenkarzinom, dass diese behandlungsbedingte Pneumonie so nicht auftritt. Wenn Sie die Nebenwirkungen betrachten, sehen Sie, dass das mit Selpercatinib eine Therapie ist, die über Jahre durchgeführt wird. Die Patienten haben keinen Prozess. Sie bleiben jahrelang auf Therapie, und alles, was in der Zeit beobachtet wird, wird notiert. Natürlich haben Patienten – im Gegensatz zu früher sind sie nur vier, sechs Monate therapiert worden – jetzt Jahre, viele Winter hinter sich, lange Phasen, in denen es Ihnen nicht so gut ging. Da können alle möglichen Dinge wie eine Grippe, eine Erkältung passieren, die dann notiert wird. Dazu gehört auch eine Pneumonie. Treatment-related ist etwas, was für Selpercatinib nicht typisch ist. – Die letzte Frage gebe ich an Frau Henkel weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Henkel, zum Orphan-Status.

Frau Dr. Henkel (Lilly): Wir haben auf der Ebene der EMA ein methodisches Problem. Es ist so, Selpercatinib hat jetzt verschiedene Indikationen zugelassen, und man sieht die extrem kleinen Patientenzahlen, die eigentlich für einen Status als Orphan Drug geeignet wären, wenn nicht sogar als Ultra-Orphan-Drug-Status. Allerdings ist es so, dass wir auch die Zulassung in der NSCLC haben, und die EMA schaut auf die Gesamtindikation, nicht auf die molekulargenetischen Marker. Dementsprechend haben wir hier die Situation, dass wir ein Produkt haben, das für einen kleinen Anteil an Patienten, wenn die Diagnostik angeschlagen hat, ein sehr gutes Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil hat. Allerdings haben wir aufgrund der Limitation nicht diesen Status und müssen hier zum Beispiel das Volldossier einreichen, obwohl wir uns im Bereich eines Ultra Orphan Drugs befinden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar. Das ist damit hinreichend erklärt. – Herr Bartmann, sind Sie zufrieden?

Herr Bartmann (KBV): Ja, vielen Dank für die Informationen. Ich habe eine zusätzliche Frage, und zwar zu den Subpopulationen, die vom pU mit den differenzierten anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen und den bei Jugendlichen ab zwölf Jahren eingerichtet worden sind. Hat man aufgrund dieser sehr geringen Teilnehmerzahlen durch die Bildung der Subpopulationen irgendwelche Erkenntnisse gewinnen können, weil das nicht weiter aufgegriffen ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Krause.

Herr Dr. Krause (Lilly): Was die Kinder angeht, hat Lilly eine eigene Studie gestartet. Das Schilddrüsenkarzinom ist eine der wenigen Krebserkrankungen, die auch bei Kindern gehäuft auftreten können. Beim medullären Schilddrüsenkarzinom gibt es tatsächlich eine vererbare

Variante, die die Kinder betrifft. Das nicht medulläre Schilddrüsenkarzinom kann Kinder auch betreffen, das ist aber seltener. Obwohl es so selten ist, haben wir in dieser Studie weltweit tatsächlich zehn Kinder importieren können, allerdings zum Teil vorbehandelte. Das heißt, das wurde detektiert. In der Folge wurde gesehen, die haben eine RET-Fusion, und dann wurden sie behandelt, also eine Mischpopulation. Aber wir haben eine eigene Kinderstudie.

Was das anaplastische Schilddrüsenkarzinom angeht: Das ist ein sehr seltenes, aber sehr aggressives. Es ist eine sehr aggressive Krebserkrankung, eine der aggressivsten, die man kennt, die ganz anders behandelt und therapiert wird als das nicht medulläre oder das medulläre Schilddrüsenkarzinom. Hier haben wir in der Population vier vorbehandelte Patienten analysieren können, da hat es funktioniert. Bei den nicht Vorbehandelten hatten wir keine. Trotzdem, wenn man in die Guidelines schaut: Es wird aktualisiert. In der amerikanischen Guideline Schilddrüsenkarzinom sind es vier beim anaplastischen. Es ist abgetrennt von den anderen Schilddrüsenkarzinomen als Therapieempfehlung enthalten. Obwohl es wenig Patienten gibt, hat die amerikanische Association gesagt, das ist eine Therapieoption für Patienten, die diese RET-Alteration haben, auch bei den anaplastischen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Krause. – Herr Bartmann, ist die Frage beantwortet?

Herr Bartmann (KBV): Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe keine Fragen zu dem 1061-er mehr und würde zu dem 1062-er schwenken. Dazu die Frage an die Kliniker: In Ihrer Stellungnahme weisen Sie darauf hin, dass wir – ich sage einmal – in dem Mischkollektiv in der einarmigen Studie LIBRETTO-001 Remissionsraten von 43,9 Prozent sehen, und Sie leiten daraus eine Wirksamkeit ab. Wir haben auch gesehen, dass wir mit Blick auf Vortherapie und Histologie ein sehr heterogenes Patientenkollektiv vor uns haben. Deshalb die konkrete Frage, Frau Kretschmer hat das schon angedeutet: Wo sehen Sie vor diesem Hintergrund heterogenes Patientenkollektiv, was Histologie und Vortherapien angeht, einen besonderen Stellenwert von Selpercatinib in der Versorgung? Gibt es bei einzelnen Tumorentitäten besondere Signale? Wir haben eben von Frau Kretschmer vom Kolonkarzinom, vom Pankreaskarzinom gehört. Oder kann man da sagen, das geht einigermaßen gleichmäßig über alle? – Herr Wörmann. Sie habe ich als erstes gesehen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann anfangen. Der wichtige Punkt ist, glaube ich, dass es in der Tat auch hier sehr kleine Gruppen gibt. Wir haben das in unserer Stellungnahme betont. Auch hier ist die Bewertung von Nebenwirkungen eine Besonderheit von Selpercatinib. Deshalb hätten wir uns dafür ausgesprochen, als Vergleichstherapie nicht Best-Supportive-Care zu nehmen, weil nicht immer nur Best-Supportive-Care gemacht wird, sondern auch Best Available Therapy. Das heißt, die bestverfügbare Therapie wäre geeignet. Wenn ich zum Beispiel mit dem Medizinischen Dienst reden würde, gäbe es die eine oder andere Chemotherapie, die zugelassen wäre, die aber deutlich nebenwirkungsbelasteter wäre. Insofern glaube ich, dass die früher schon einmal diskutierte Formulierung „bestverfügbare Therapie“ etwas geeigneter wäre. Ich glaube, das, was uns am meisten beeindruckt, ist das Pankreaskarzinom, weil wir da auf Ansprechraten von über 50 Prozent kommen. Das ist bei vorbehandelten Patienten so gut wie überhaupt nicht möglich, und beim kolorektalen Karzinom haben wir inzwischen schon eine Viertlinientherapie. Auch da wird am Ende dieser Strecke die Remissionsrate sehr niedrig. Das will ich jetzt gerne an Herrn Krug aus Heidelberg weitergeben, gastroenterologischer Onkologe, und Herrn Rieke. Beide sind, wenn ich es böse sagen würde, Tumornagnostiker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön- – Herr Professor Krug und dann Herr Rieke, bitte.

Herr Prof. Dr. Krug (DGHO): Ich sehe das ähnlich wie Herr Wörmann. Wenn man sich ein paar Subgruppen anschaut, ist das Pankreaskarzinom zu nennen, bei dem keine zielgerichtete

Therapie zugelassen ist, die für eine Überlebensverlängerung sorgt, dann sind die Nebenwirkungen bei zytotoxischen Therapien, die hier nur zugelassen sind, bei dem medianen Überleben von sechs bis zwölf Monaten doch relevant. Wenn wir uns die Subgruppe der Patienten anschauen, die KRAS-Wildtyp sind – das sind ungefähr 10 Prozent der Patienten mit Pankreaskarzinom –, dann ist da die RET-Fusion unter den Top 15 in den großen Sequenzierungsstudien und macht ungefähr 2 Prozent aus. Das hat aus meiner Sicht eine große Relevanz, und ist sehr wichtig.

Bei den neuroendokrinen Karzinomen ist es ähnlich. Sie sehen hier, bei den 52 Patienten sind einige, bei denen „neuroendokrin“ steht. Das neuroendokrine Karzinom hat ebenso eine desaströse Prognose, nur zugelassene zytotoxische Therapien, keine zielgerichteten Substanzen verfügbar. Wir sehen aufgrund der großen molekularen Einheiten, die wir hier in Heidelberg haben, über das Zentrum für personalisierte Medizin, aber auch über das Masterprogramm, wo wir seltene Entitäten breit sequenzieren, dass wir in diesem Bereich immer wieder Patienten mit RET-Fusion identifizieren, obwohl es selten ist, die dann exzellent tumoragnostisch von dieser Therapie profitieren. Das hat es auch zuletzt gezeigt, wenn man sich PubMed anschaut, dass einzelne Fallberichte zunehmend publiziert werden. Bei nur zugelassenen zytotoxischen Therapien und bei der Treibermutation von RET würde das aus meiner Sicht eine sehr große Rolle spielen.

Dann stimme ich Herrn Rieke zu, dass wir das gerade bei aggressiven Tumorerkrankungen sehr früh einsetzen, bei denen wir in der ersten Therapielinie einen großen Therapiedruck haben, dass wir zügig die molekulare Diagnostik durchführen und spätestens in der Zweitlinie die zielgerichtete Therapie anbieten können. Das wäre aus meiner Sicht der gangbare Weg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Krug. – Herr Dr. Rieke, bitte.

Herr Dr. Rieke (DGHO): Ich habe tatsächlich heute Morgen, das war so nicht geplant, schon drei RET-Fusions-positive Tumoren bei Patienten gesehen. Darunter war eine Patientin mit einem RET-Fusions-positiven Karzinom unbekannter Primärlokalisierung. Das ist eine Patientin im deutlich reduzierten Allgemeinzustand, die schon Chemotherapie hatte, die sie sehr schlecht vertragen hat. Die Frage ist jetzt, von welcher Vergleichstherapie gehe ich aus? Was kann ich dieser Patientin realistisch anbieten, und was kann ich im Sinne der Patientin erwarten? Wenn ich mich da hineinversetze und mir die Ansprechraten anschau, frage ich mich, ob wir bei RET-Fusions-positiven Tumoren von einer eigenen Biologie reden, die in verschiedenen Organen auftreten kann, oder von einem Ereignis, das bei einer spezifischen Tumorentität auftreten kann. Insofern haben wir ähnliche Wirksamkeiten über die Erkrankungen hinweg.

Das ist aufgrund der Seltenheit für mich so noch nicht endgültig geklärt. Dazu kann ich mich noch nicht weiter äußern. Was ich aber sehe, ist, dass ich keinen überzeugenden Anhalt dafür habe, dass es eine Entität gibt, bei der es überhaupt nicht funktioniert. Dafür sind die Fallzahlen zu niedrig, sodass ich denke, dass das eine Situation ist, in der ich dieser Patientin guten Gewissens eine zielgerichtete Therapie mit einer erwartbaren Remission und vor allem einem sehr guten Toxizitätsprofil anbieten würde. Das ist für mich eine Situation, wo ich glaube, dass die Möglichkeit, in einem tumoragnostischen Setting ein molekular definiertes Target zu adressieren, eine sehr gute Möglichkeit für diese Patientinnen und Patienten darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Rieke. – Gibt es Fragen von den Bänken, der PatV? – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak (KBV): Zu diesem komplex tumoragnostischen Anwendungsgebiet eine Frage: Wir reden nicht über Mutation, sondern über Fusion. Beim Schilddrüsenkarzinom haben wir Ansprechraten von 90 Prozent, aber dann doch bei Pankreas 50 Prozent, Kolorektal 30 Prozent. Dieser Wirkstoff ist eher semipräzise. Wenn das ein so klar definiertes Kollektiv ist, warum ist das so? Warum kommt man nur in einigen Entitäten auf 30 bzw. 50 Prozent?

Liegt das möglicherweise daran, dass die Patienten vielleicht doch nicht so präzise identifiziert werden, die am meisten davon profitieren? Oder spielen noch andere molekular-genetische Hintergründe in den einzelnen Geweben eine Rolle?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rieke, dann Herr Wörmann.

Herr Dr. Rieke (DGHO): Das ist eine ausgezeichnete Frage, die wir, glaube ich, noch nicht endgültig beantworten können. Wir haben mit der ersten tumorübergreifenden Zulassung mit den NTRK-Inhibitoren zwei deutlich höhere Ansprechraten in den meisten Entitäten, wobei darunter sehr viele Entitäten sind, die so klein sind, dass wir das am Ende nicht genauer beantworten und auch nicht genauer quantifizieren können. Ähnlich würde ich das hier sehen. Da haben wir auswertbar auch etwas über 50 Patientinnen und Patienten. Das heißt, in den Untergruppen sind so wenige vertreten, dass ich glaube, man kann nicht wirklich sagen, wie das über die verschiedenen Entitäten zusammenhängt. Ich glaube, Punkt eins ist immer, dass man in solchen Studien berücksichtigen muss, wie, wo und wie gut so eine Diagnostik gelaufen ist. Dann haben wir hier ein erheblich vorbehandeltes Patientenkollektiv, und die dritte Frage ist: Gibt es modulierende Faktoren in den einzelnen Entitäten? Das ist aus meiner Sicht aktuell noch nicht beantwortbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Rieke. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe eine Ergänzung: Das ist kein neues Phänomen. Wir haben das bei den BRAF-Inhibitoren seit dem Beginn gesehen. Bei der Haarzell-Leukämie macht ein BRAF-Inhibitor eine Remissionszahl von 95 Prozent. Es gibt keinen, der nicht anspricht. Beim kolorektalen Karzinom liegen wir bei 10 Prozent. Das heißt, diese Kontextualität der Aberration ist eigentlich eher ein gängiges als ein besonderes Phänomen für RET-Fusionen. Ich glaube, es ist gerade beschrieben worden, dass wir möglicherweise mittelfristig Faktoren identifizieren werden, die dagegen sprechen, einen spezifischen Inhibitor einzusetzen, weil wir sagen, es gibt anderes, das besser ist. So weit sind wir aber nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Dierks und anschließend Herr Schneider-Fresenius.

Frau Prof. Dr. Dierks (DGHO): Eine Sache, die einen Unterschied macht, ist die Mutationsrate komplett in den Tumoren. Zum Beispiel ist es so, dass wir bei den Schilddrüsenkarzinomen eine extrem niedrige Mutationsfrequenz haben und man davon ausgehen kann, dass diese Fusion fast am Anfang der Entstehung des Schilddrüsenkarzinoms steht, wohingegen es zum Beispiel beim Kolonkarzinom wahrscheinlich nicht die erste Mutation ist, die auftritt, sondern dass es eine Mutation ist, die etwas später im Verlauf auftritt. Das kann den Unterschied ausmachen. Ich glaube, das sind Dinge, die man noch genauer untersuchen muss. Aber es ist trotzdem so, dass diese RET-Fusion bei einem Großteil der Patienten die Treibermutation darstellt, also die Mutation, die im Prinzip die Proliferation und die Metastasierung vom Tumor vorantreibt und es dementsprechend wichtig ist, dass diese gezielt getargetet wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Dierks. – Herr Dr. Schneider-Fresenius vom pU.

Herr Dr. Schneider-Fresenius (Lilly): Ich wollte zur Sicherheit ergänzen: Selpercatinib ist eine präzise wirkende Substanz. Sie erkennt Fusionen, RET-Fusionen, übergreifend in den verschiedenen Tumoren. Es ist, glaube ich, nicht möglich, anzunehmen, dass zum Beispiel im Kolonkarzinom Selpercatinib weniger präzise wirkt. Das hat, wie Dr. Rieke gesagt hat, wahrscheinlich damit zu tun, dass es andere Tumoren sind, weiter fortgeschritten, dass die Patienten älter sind usw. Die modulierenden Faktoren, die wir nicht kennen, können sicherlich die Effekte beeinflussen, aber nicht die Wirksamkeit, wie präzise Selpercatinib wirkt. Das ist sicherlich nicht von der Tumorentität und Histologie abhängig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Rieke, Sie haben sich noch einmal gemeldet.

Herr Dr. Rieke (DGHO): Der andere Punkt, den man vielleicht auch berücksichtigen sollte, ist, dass diese RET-Fusionen bei Tumoren letztlich eine andere Biologie hervorrufen können, dass es Untersuchungen gibt, dass RET-Fusions-positive Tumoren tendenziell eine etwas schlechtere Prognose haben, sodass man, glaube ich, in dieser Untergruppe sagen muss, dass eine Vergleichstherapie nicht adäquat untersucht ist, weil die vergleichenden Chemotherapien bei vielen Erkrankungen nicht gezielt bei RET-Fusions-positiven Tumoren getestet wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Rieke. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak (KBV): Nur noch einmal, dass ich das für mich zusammenfasse: Das heißt also, es gibt Situationen, da ist die RET-Fusion sozusagen der Treiber, und bei einigen Tumoren ist es so, dass es on top kommt, möglicherweise mit anderen Alterationen, und dass es letzten Endes möglicherweise unklar ist, was der Treiber ist, sodass es dann wahrscheinlich eine Frage der Diagnostik ist, wie man möglicherweise bei einem Patienten mit mehreren Findings eine Therapie auswählt. Wie würden Sie dann vorgehen? Geht es eher um einen Therapieversuch? Man findet irgendwie RET, vielleicht noch andere Sachen, und dann probiert man es. Oder wie muss man sich das vorstellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Rieke, Sie haben genickt. Wer nickt, ist dran.

Herr Dr. Rieke (DGHO): Darauf antworte ich gerne, weil das mein Schwerpunkt ist oder etwas, womit wir uns gerne beschäftigen. Aus meiner Sicht sind für solche Fälle molekulare Tumorboards da. Wir haben häufig oder bei vielen Erkrankungen komplexe molekulare Profile. Das heißt, wir haben verschiedene Alterationen, die möglicherweise mit verschiedenen Therapien behandelbar wären, und müssen auf der Basis von limitierten Daten evidenzbasierte Therapieempfehlungen treffen. Das kann sehr hochindividuell sein und für so etwas haben wir molekulare Tumorboards, um das zu diskutieren. Ich selber – aber das ist jetzt Wissenschaft, die ich ganz gezielt nicht in der klinischen Routine einsetzbar finde – habe schon einmal untersucht oder wir haben gezeigt, dass die Mutationslast, je komplexer ein Tumor genetisch ist, letztlich negativ mit dem Ansprechen auf zielgerichtete Therapien zusammenhängt. So eine Mutationslast oder genetische Komplexität kann im Laufe der Erkrankung zunehmen. Das sind aber Dinge, die wir nicht endgültig beantworten können und die einfach Stand jetzt noch keine größere Rolle spielen. Für mich sind das im Einzelfall konkrete Überlegungen, die in molekularen Tumorboards zu beantworten sind. Da sprechen wir aber wirklich von einer hochindividualisierten Therapie. Das ist, glaube ich, im Moment in Zulassungszusammenhängen oder Studien so nicht abbildbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rieke. – Herr Jantschak, zufrieden?

Herr Dr. Jantschak (KBV): Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. Weitere Fragen sehe ich nicht. Dann gebe ich Frau Kretschmer noch einmal das Wort.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank, Herr Hecken. Ich fasse das gerne zusammen: Die sehr ausführliche Diskussionen zu Selpercatinib interpretieren wir einmal so, dass es ein großes Interesse daran gibt und die wirklich bedeutsamen Effekte, die wir hier sehen, nicht nur für uns, sondern hoffentlich auch für die, die hier beteiligt waren, bemerkenswert sind; denn diese Präzisionsonkologika machen den Unterschied in der Therapie. Sie sind für die Patienten extrem schnell wahrnehmbar. Die Nebenwirkungslast ist gering. Wir haben ein sehr gutes Sicherheitsprofil, das sich deutlich von dem abhebt, was die Alternativen für diese Patienten sind. Wir haben zum Teil hohe Remissionsraten, gerade beim nicht medullären Schilddrüsenkarzinom.

Bei den soliden Tumoren ist das Bild etwas gemischter. Herausgehoben haben wir hier das Pankreaskarzinom, das eines der aggressivsten Karzinome und schlecht behandelbar ist, wo wir, wenn der Patient eine RET-Genveränderung hat, eine sehr gute Lösung für den Patienten

bringen, indem sich die Lebensqualität und die Nebenwirkungslast verbessern und das progressionsfreie Überleben deutlich ausgeweitet wird.

In der Summe stehen wir vor der Herausforderung, dass wir mit den kleinen Patientenzahlen, die es für die einzelnen Entitäten gibt – meine Kollegin sprach von Ultra Orphan –, in die Problematik hineinkommen, dass wir keine vergleichenden Studien vorlegen können, was auch für uns bedauerlich ist. Wir haben es für die größeren Entitäten gestartet, aber hier wird es extrem schwierig. Wir plädieren in der Summe für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die Effekte bemerkenswert sind, die Patienten positiv mit dieser Therapie in ihr Leben schauen können. Die Rahmenbedingungen geben das im Augenblick zwar nicht her, aber es ist eine Entscheidungshoheit des G-BA. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kretschmer, für diese kurze Zusammenfassung. Herzlichen Dank an die Kliniker und die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmens, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich zu diskutieren haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich bedanke mich bei Ihnen, wünsche noch einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:08 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-046-z Selpercatinib

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Selpercatinib

[zur Behandlung des fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinoms mit RET-Fusion]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Strahlentherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Cabozantinib: Beschluss vom 01.12.2022
- Lenvatinib: Beschluss vom 15.12.2015 und 15.08.2019
- Selpercatinib: Beschluss vom 02.09.2021

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Selpercatinib L01EX22 Retsevmo	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit: <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Jod ist (wenn radioaktives Jod angemessen ist)
Zytostatika	
Doxorubicin L01DB01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - [...] - fortgeschrittenes papilläres/follikuläres Schilddrüsenkarzinom - anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
Proteinkinaseinhibitoren	
Cabozantinib L01EX07 Caprelsa	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (differentiated thyroid carcinoma, DTC) CABOMETYX ist als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC) indiziert, die refraktär gegenüber Radiojod (RAI) sind oder dafür nicht in Frage kommen und bei denen während oder nach einer vorherigen systemischen Therapie eine Progression aufgetreten ist.
Lenvatinib L01XE29 Lenvima	LENVIMA ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat. [...]
Selpercatinib L01EX22 Retsevmo	Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit: <ul style="list-style-type: none"> - fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Jod ist (wenn radioaktives Jod angemessen ist) [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sorafenib L01XE05 Nexavar	<u>Differenziertes Schilddrüsenkarzinom</u> Nexavar ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist. [...]
---------------------------------	---

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-046z (Selpercatinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 12. März 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	53
Referenzen	56

Abkürzungsverzeichnis

ATA	American Thyroid Association
ATC	Anaplastic Thyroid Cancer
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CNS	Central Nervous System
CR	Complete Response
CYP	Children and Young People
dMMR	Mismatch Repair Deficient
DTC	Differentiated Thyroid Cancer
EBRT	External Beam Radiation Therapy
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ETA	European Thyroid Association
FDA	Food and Drug Administration
FNA	Fine-Needle Aspiration
FTC	Follicular Thyroid Carcinoma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDG	Guideline Development Group
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IHC	Immunohistochemistry
IMRT	Intensity-Modulated Radiation Therapy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
KI	Konfidenzintervall
LCR	Local Control Rate
LoE	Level of Evidence
MDT	Multidisciplinary Team
MKI	Multi-Kinase Inhibitor
MSI(-H)	Microsatellite Instability(-High)
MTC	Medullary Thyroid Cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCDB	National Cancer Database

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival
PD	Progressive Disease
PDTC	Poorly Differentiated Thyroid Cancer
PFS	Progression-Free Survival
PR	Partial Response
PS	Performance Status
PTC	Papillary Thyroid Carcinoma
RAI(-rDTC)	Radioiodine (-refractory Differentiated Thyroid Cancer)
RCT	Randomized Controlled Trial
RFA	Radiofrequency Ablation
RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapie
SBRT	Stereotactic Body Radiotherapy
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SRS	Stereotactic Radiosurgery
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
Tg (ab)	(Anti)thyroglobulin (Antibodies)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TMB(-H)	Tumor Mutational Burden(-High)
TRIP	Turn Research into Practice Database
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone
US	Ultrasound
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WBRT	Whole Brain Radiation Therapy
WBS	Whole-Body Scan
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom, das refraktär gegenüber einer Radiojodtherapie ist (wenn eine Radiojodtherapie geeignet ist).

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Schilddrüsenkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 26.02.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1120 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 7 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine geeigneten Cochrane Reviews im vorliegenden AWG identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Su J et al., 2022 [6].

Efficacy and safety of multi-kinase inhibitors in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials

➔ Siehe auch

- Su J et al., 2023 [5].
- Yu J et al., 2024 [7].

Fragestellung

Radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) has frequently been associated with poor prognosis. We conducted a meta-analysis of published randomized controlled trials to evaluate multi-kinase inhibitors' efficacy and safety profile treatment.

Methodik

Population:

- Radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC)
- Aged 18 and above
- trials were excluded if they included anaplastic thyroid cancer (ATC) or medullary thyroid cancer (MTC);

Intervention:

- Apatinib, Cabozantinib, **Lenvatinib**, **Sorafenib**, Vandetanib

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Progression-free survival in RAI-rDTC, Overall survival in RAI-rDTC
- Overall survival in papillary thyroid carcinoma (PTC) or follicular thyroid carcinoma (FTC)
- Adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- using PubMed, Embase, Cochrane, and Medline databases
- up to 20 December 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- six articles, all of which were double-blinded, randomized controlled trials.

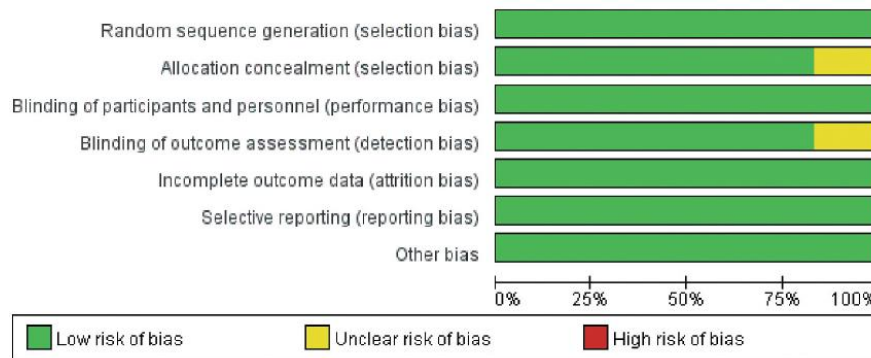
Charakteristika der Population/Studien:

- A total of 1384 patients were included in six studies

Table 1. Overview of literature characteristics.

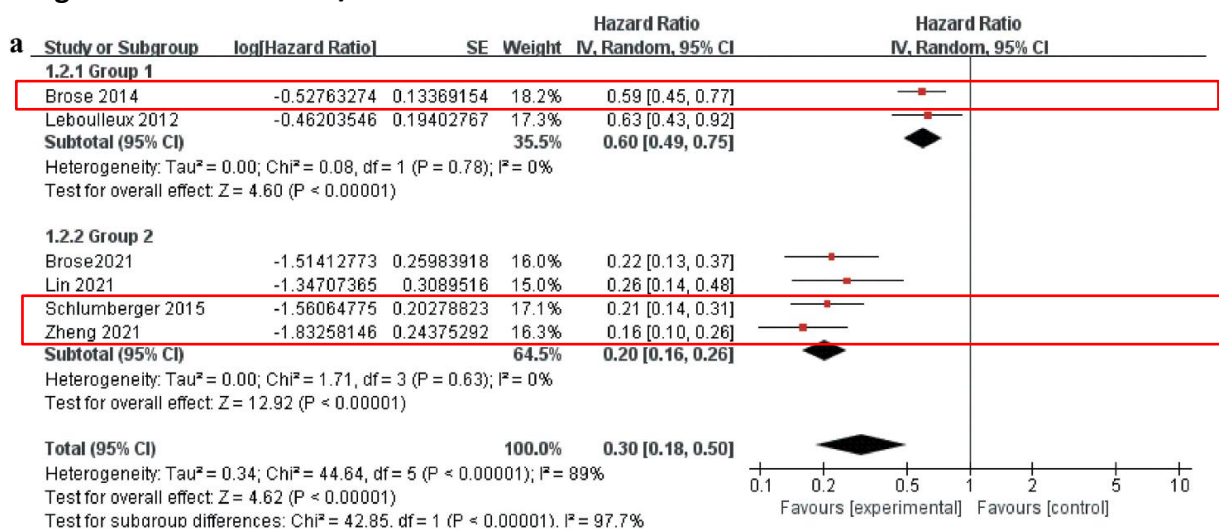
References	Study design	MKIs name	Mean age	Sample size	Previous treatment
Leboulleux 2012 [8]	randomized, double-blind, phase II trial	Vandetanib	63.5 years	145 patients	6 patients one TKIs 20 patients' chemotherapy
Brose 2014 [9]	randomized, double-blind, phase III trial	Sorafenib	63.0 years	417 patients	None
Schlumberger 2015 [10]	randomized, double-blind, phase III trial	Lenvatinib	63.0 years	392 patients	72 patients sorafenib 8 patients sunitinib 5 patients pazopanib 8 patients other TKIs
Brose 2021 [11]	randomized, double-blind, phase III trial	Cabozantinib	65.3 years	187 patients	69 patients sorafenib 74 patients lenvatinib 44 patients both TKIs
Zheng 2021 [12]	randomized, double-blind, phase III trial	Lenvatinib	60.0 years	151 patients	38 patients one TKIs
Lin 2021 [13]	randomized, double-blind, phase III trial	Apatinib	57.7 years	92 patients	4 patients sorafenib 4 patients donafenib 3 patients' chemotherapy

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

Progression-free survival/Overall Survival in RAI-rDTC



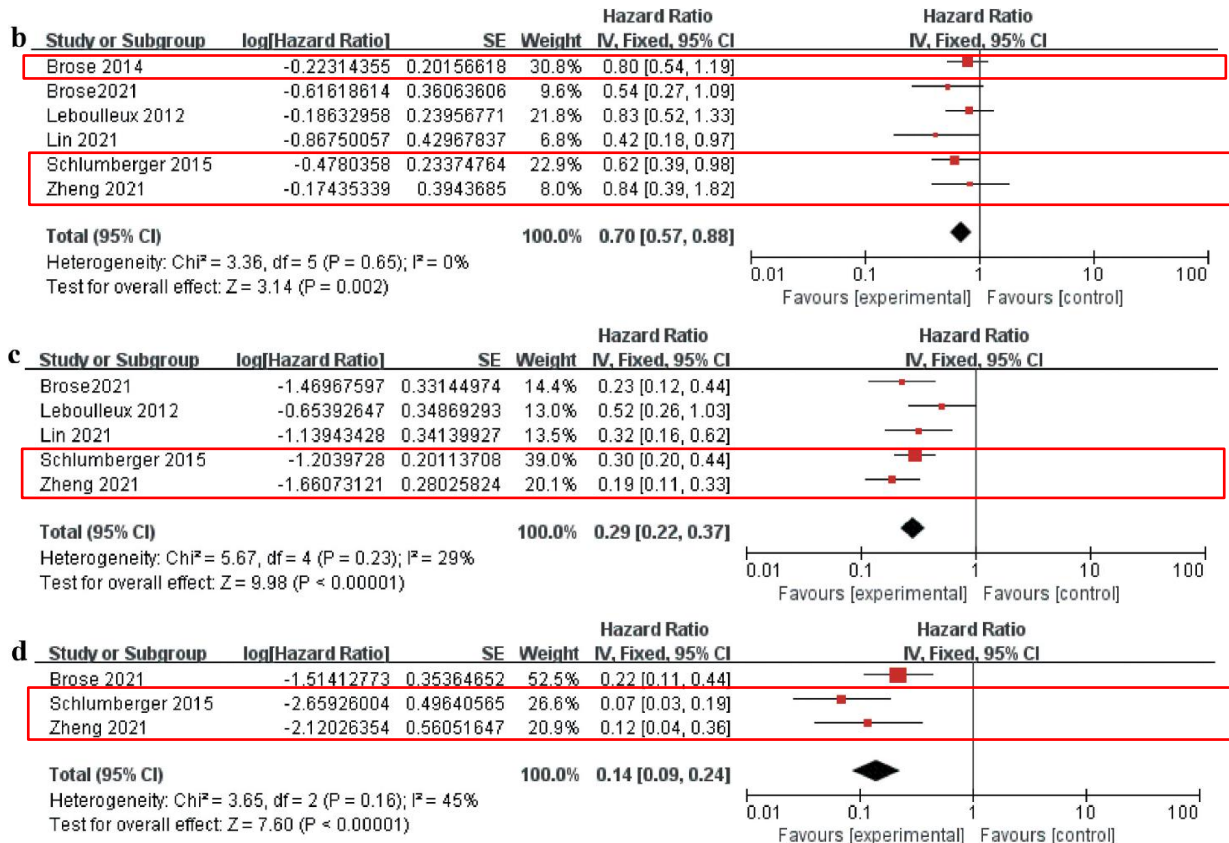
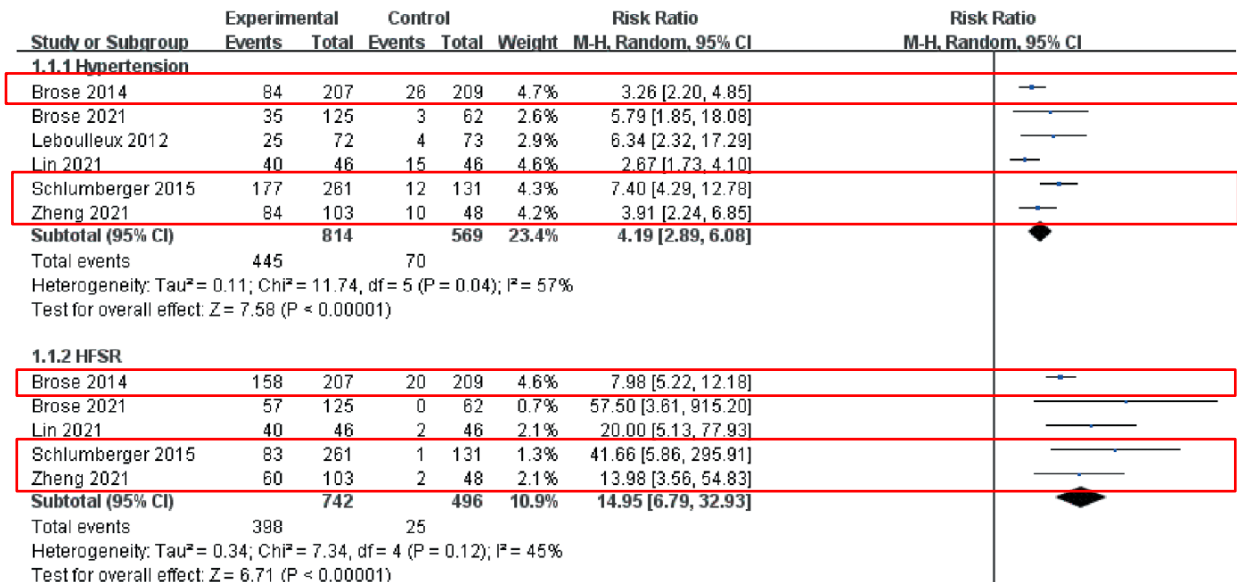


Figure 4. (a) Meta-analysis of the median PFS in patients with RAI-rDTC. (b) Meta-analysis of the OS in patients with RAI-rDTC. (c) Meta-analysis of the median PFS in patients with PTC. (d) Meta-analysis of the median PFS in patients with FTC.

Adverse events



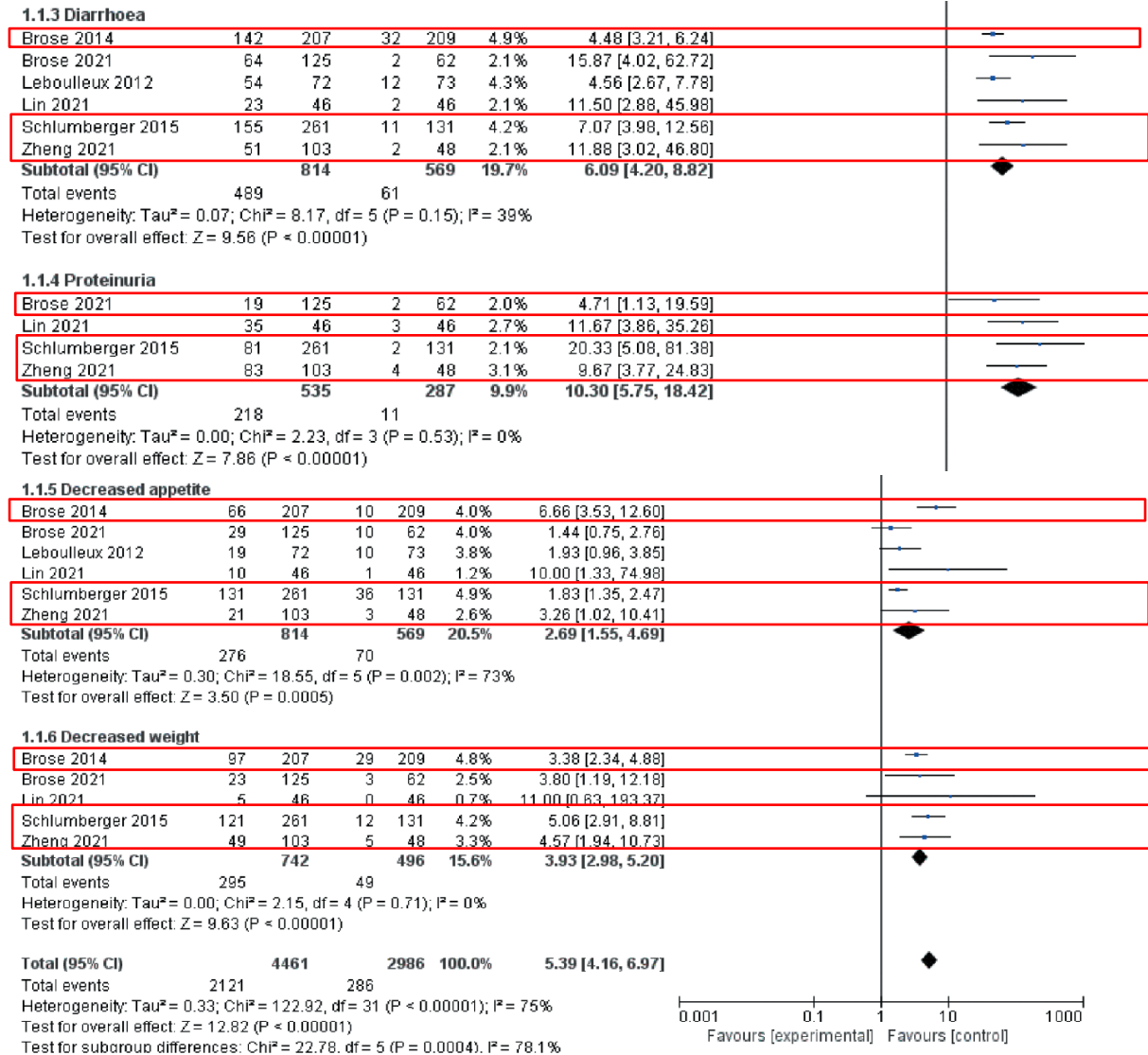


Figure 5. Six of the most common AEs in MKIs.

Anmerkung/Fazit der Autoren

MKIs are a promising treatment for patients with RAI-rDTC. Currently, MKIs are the preferred treatment for RAI-rDTC patients, the use of MKIs can significantly improve PFS and OS (P < 0.01). Both PTC and FTC patients can use MKIs, but it is necessary to pay attention to the side effects of related medications and choose medications based on their economic and health status. To achieve the optimal outcome, the goal of treatment is to improve the patient's quality of life. To achieve a long-term sustainable outcome, efforts should also be made to manage adverse events and focus on specific efficacy, with ongoing research.

Kommentare zum Review

- Es wurden auch Patienten eingeschlossen, die bereits eine Vorbehandlung erhalten hatten (z.B. Chemotherapie oder Tyrosinkinase-Inhibitoren).

3.3 Leitlinien

National Comprehensive Cancer Network, 2024 [4].

Thyroid Carcinoma; Version 1.2024

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers diagnosis and management of thyroid cancer in people aged 16 and over. It aims to reduce variation in practice and increase the quality of care and survival for people with thyroid cancer.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz wird die LL jedoch ergänzend dargestellt

Grundlage der Leitlinie

Aktuelles Update der Leitlinie, Erstveröffentlichung unklar.

- Repräsentatives Gremium mit Patientenvertretung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Abhängigkeiten dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz nicht ausreichend dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht näher beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed database
- articles from additional sources deemed as relevant [...] as discussed by the panel

LoE/GoR

- GRADE

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

Sonstige methodische Hinweise

- Es wurde kein Suchzeitraum für die Literaturrecherche angegeben.
- Alle Empfehlungen entsprechen der Evidenz-Kategorie 2A, sofern nicht anders angegeben.

Empfehlungen

Papillary Carcinoma

RECURRENT DISEASE

- Rising or newly elevated Tg and negative imaging
- Non-resectable tumors
- Non-radioiodine responsive⁹⁹

- Progressively rising Tg (basal or stimulated)
- Scans (including PET) negative

Locoregional recurrence

Consider iodine total body scan

Metastatic disease

Suppress TSH with levothyroxine^l

Continue surveillance with unstimulated Tg, ultrasound, and other imaging as clinically indicated ([PAP-7](#))

Consider radioiodine therapy with ≥ 100 mCi^{hh} and Post-treatment iodine-131 imaging (category 3); additional RAI treatments should be limited to patients who responded to previous RAI therapy (minimum of 6–12 months between RAI treatments)

Surgery (preferred) if resectableⁱⁱ and Consider radioiodine treatment,^{hh} if postoperative radioiodine imaging positive or Disease monitoring for non-progressive disease that is stable and distant from critical structures

For select patients with unresectable, non-radioiodine-avid, and progressive disease, consider:
 ▶ RT^q
 and/or
 ▶ Systemic therapies (See Treatment [PAP-10](#))

For select patients with limited burden nodal disease, consider local therapies when available (ethanol ablation, radiofrequency ablation [RFA])

RAI therapy for iodine-avid disease^q

and/or
 Local therapies when available^{jj}
 and/or
 If not amenable to RAI (See Treatment [PAP-10](#))

^l Principles of TSH Suppression ([THYR-A](#)).

^q Principles of Radiation and RAI Therapy ([THYR-C](#)).

⁹⁹ Generally, a tumor is considered iodine-responsive if follow-up iodine-123 or low-dose iodine-131 (1–3 mCi) whole body diagnostic imaging done 6–12 months after iodine-131 treatment is negative or shows decreasing uptake compared to pre-treatment scans. It is recommended to use the same preparation and imaging method used for the pre-treatment scan and therapy. Favorable response to iodine-131 treatment is additionally assessed through change in volume of known iodine-concentrated lesions by CT/MRI, and by decreasing unstimulated or stimulated Tg levels.

^{hh} The administered activity of RAI therapy should be adjusted for pediatric patients. See [Principles of Radiation and RAI Therapy \(THYR-C\)](#).

ⁱⁱ Preoperative vocal cord assessment, if central neck recurrence.

^{jj} Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.

TREATMENT OF LOCALLY RECURRENT, ADVANCED, AND/OR METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY

Structurally persistent/recurrent locoregional or distant metastatic disease not amenable to RAI therapy

- Continue to suppress TSH with levothyroxine^l
- For advanced, progressive, or threatening disease, somatic testing to identify actionable mutations (including *ALK*, *NTRK*, *BRAF*, and *RET* gene fusions), mismatch repair deficiency (dMMR), microsatellite instability (MSI), and tumor mutational burden (TMB)
- Consider clinical trial

Unresectable locoregional recurrent/persistent disease

Soft tissue metastases (eg, lung, liver, muscle) excluding central nervous system (CNS) metastases (see below)

Bone metastases ([PAP-11](#))

CNS metastases ([PAP-12](#))

- Consider systemic therapy for progressive and/or symptomatic disease
 - ▶ Preferred Regimens
 - ◊ Lenvatinib (category 1)^{kk}
 - ◊ Other Recommended Regimens
 - ◊ Sorafenib (category 1)^{kk}
 - ▶ Useful in Certain Circumstances
 - ◊ Cabozantinib (category 1) if progression after lenvatinib and/or sorafenib
 - ◊ Larotrectinib or entrectinib for patients with *NTRK* gene fusion-positive advanced solid tumors
 - ◊ Selpercatinib or pralsetinib for patients with *RET* gene fusion-positive tumors
 - ◊ Pembrolizumab for patients with tumor mutational burden-high (TMB-H) (≥ 10 mutations/megabase [mut/Mb]) tumors or for patients with MSI-H or dMMR tumors that have progressed following prior treatment with no satisfactory alternative options
 - ◊ Dabrafenib/trametinibⁿⁿ for patients with *BRAF* V600E mutation that has progressed following prior treatment with no satisfactory alternative treatment options
 - ◊ Other therapies are available and can be considered for progressive and/or symptomatic disease if clinical trials or other systemic therapies are not available or appropriate^{l,mmm}
- Consider resection of distant metastases and/or RT^q or other local therapies^{jj} when available to metastatic lesions if progressive and/or symptomatic (See treatment of locoregional recurrence [PAP-9](#))
- Disease monitoring is often appropriate in asymptomatic patients with indolent disease assuming no brain metastasis^{kk} ([PAP-7](#))
- Best supportive care, see [NCCN Guidelines for Palliative Care](#)

^l Principles of TSH Suppression ([THYR-A](#)).

^q Principles of Radiation and RAI Therapy ([THYR-C](#)).

^{jj} Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.

^{kk} Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. See [Principles of Kinase Inhibitor Therapy \(THYR-B\)](#).

^{ll} Commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF positive, category 2B], or dabrafenib [BRAF positive, category 2B]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.

^{mmm} Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.

ⁿⁿ Dabrafenib/trametinib could also be appropriate as a first-line therapy for patients with high-risk disease who are not appropriate for VEGF inhibitors.

TREATMENT OF METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY^{oo}

- Bone metastases →
- Consider surgical palliation and/or RT^g/other local therapies^{jj} when available if symptomatic, or asymptomatic in weight-bearing sites. Embolization prior to surgical resection of bone metastases should be considered to reduce the risk of hemorrhage
 - Consider embolization or other interventional procedures as alternatives to surgical resection/RT in select cases
 - Consider intravenous bisphosphonate or denosumab^{pp}
 - **Disease monitoring may be appropriate in asymptomatic patients with indolent disease^{kk} (PAP-7)**
 - Consider systemic therapy for progressive and/or symptomatic disease
 - ▶ Preferred Regimens
 - ◊ Lenvatinib (category 1)^{kk}
 - ▶ Other Recommended Regimens
 - ◊ Sorafenib (category 1)^{kk}
 - ▶ Useful in Certain Circumstances
 - ◊ Cabozantinib (category 1) if progression after lenvatinib and/or sorafenib
 - ◊ Larotrectinib or entrectinib for patients with *NTRK* gene fusion-positive advanced solid tumors
 - ◊ Selpercatinib or pralsetinib for patients with *RET* gene fusion-positive tumors
 - ◊ Pembrolizumab for patients with TMB-H (≥10 mut/Mb) tumors or for patients with MSI-H or dMMR tumors that have progressed following prior treatment with no satisfactory alternative options
 - ◊ Dabrafenib/trametinibⁿⁿ for patients with *BRAF* V600E mutation that has progressed following prior treatment with no satisfactory alternative treatment options
 - ◊ Other therapies are available and can be considered for progressive and/or symptomatic disease if clinical trials or other systemic therapies are not available or appropriate^{kk,ll,mm}
 - Best supportive care, see [NCCN Guidelines for Palliative Care](#)

^g [Principles of Radiation and RAI Therapy \(THYR-C\)](#).

^{jj} Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.

^{kk} Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. See [Principles of Kinase Inhibitor Therapy \(THYR-B\)](#).

^{ll} Commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF positive, category 2B], or dabrafenib [BRAF positive, category 2B]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.

^{mm} Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.

ⁿⁿ Dabrafenib/trametinib could also be appropriate as a first-line therapy for patients with high-risk disease who are not appropriate for VEGF inhibitors.

^{oo} RAI therapy is an option in some patients with bone metastases and RAI-sensitive disease.

^{pp} Denosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk of hypocalcemia. Discontinuing denosumab can cause rebound atypical vertebral fractures.

TREATMENT OF METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY^{oo}

- CNS metastases →
- For solitary CNS lesions, either neurosurgical resection or stereotactic radiosurgery (SRS)^q is preferred or
 - For multiple CNS lesions, consider radiotherapy, including whole brain radiotherapy RT (WBRT) or SRS,^q and/or resection in select cases
 - and/or
 - Consider systemic therapy for progressive and/or symptomatic disease
 - ▶ Preferred Regimens
 - ◊ Lenvatinib (category 1)^{kk,qq,rr}
 - ▶ Other Recommended Regimens
 - ◊ Sorafenib (category 1)^{kk,qq,rr}
 - ▶ Useful in Certain Circumstances
 - ◊ Cabozantinib (category 1) if progression after lenvatinib and/or sorafenib
 - ◊ Larotrectinib or entrectinib for patients with *NTRK* gene fusion-positive advanced solid tumors
 - ◊ Selpercatinib or pralsetinib for patients with *RET* gene fusion-positive tumors
 - ◊ Pembrolizumab for patients with TMB-H (≥10 mut/Mb) tumors or for patients with MSI-H or dMMR tumors that have progressed following prior treatment with no satisfactory alternative options
 - and/or
 - ◊ Dabrafenib/trametinibⁿⁿ for patients with *BRAF* V600E mutation that has progressed following prior treatment with no satisfactory alternative treatment options
 - ◊ Other therapies are available and can be considered for progressive and/or symptomatic disease if clinical trials or other systemic therapies are not available or appropriate^{kk,ll,mm,pp}
 - Best supportive care, see [NCCN Guidelines for Palliative Care](#)

^q [Principles of Radiation and RAI Therapy \(THYR-C\)](#).

^{kk} Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. See [Principles of Kinase Inhibitor Therapy \(THYR-B\)](#).

^{ll} Commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF positive, category 2B], or dabrafenib [BRAF positive, category 2B]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.

^{mm} Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.

ⁿⁿ Dabrafenib/trametinib could also be appropriate as a first-line therapy for patients with high-risk disease who are not appropriate for VEGF inhibitors.

^{oo} RAI therapy is an option in some patients with bone metastases and RAI-sensitive disease.

^{pp} Denosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk of hypocalcemia. Discontinuing denosumab can cause rebound atypical vertebral fractures.

^{qq} After consultation with neurosurgery and radiation oncology, data on the efficacy of lenvatinib or sorafenib for patients with brain metastases have not been established.

^{rr} Tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy should be used with caution in otherwise untreated CNS metastases due to bleeding risk.

Hintergrundinformation:

Recurrent Disease

The NCCN Panel agrees that surgery is the preferred therapy for locoregional recurrent disease if the tumor is resectable (see Recurrent Disease in the NCCN Guidelines for Papillary [Thyroid] Carcinoma). Cervical ultrasound, including the central and lateral compartments, is the principal imaging modality when locoregional recurrence is suspected.³ Cross-sectional imaging with CT or MRI may also be valuable for evaluation and surgical planning, especially when reliable high-resolution diagnostic ultrasound is unavailable and/or there is suspicion of invasion into the aerodigestive tract. In most cases, lesions suspicious for locoregional recurrence, which are amenable to needle biopsy, should be interrogated with

FNA biopsy before surgery. Tg washout assay may be a useful adjunct to FNA biopsy in these cases, particularly if cytology is negative. Iodine whole body scan can be used to guide subsequent use of RAI or other follow-up approach.

Clinically significant nodal recurrence in a previously undissected nodal basin should be treated with a formal compartmental resection.³ In the central neck, this is usually achieved through a unilateral level VI dissection and, occasionally, a level VII dissection. In the lateral compartment, a formal modified radical neck dissection—including levels II, III, IV, and Vb—should be performed. Extending the dissection field into levels I or Va may be necessary when these levels are clinically involved. Selective dissection of individual nodal metastases (cherry picking) is not considered adequate surgery for nodal disease in a previously undissected field, and is not recommended in the NCCN Guidelines for Thyroid Carcinoma. Clinically significant nodal recurrence detected in a previously dissected nodal basin may be treated with a more focused dissection of the region containing the metastatic disease. For example, a level II recurrence detected in a patient who underwent a modified radical neck dissection as part of the primary treatment may only require selective dissection of level II. Likewise, a central neck recurrence detected in a patient who underwent a central neck dissection as part of the primary treatment may only require a focused resection of the region of recurrence.

For unresectable locoregional recurrence, RAI treatment and RT are recommended if the iodine-131 imaging is positive.³⁹⁰ Local therapies, such as ethanol ablation or RFA, are also an option if available.³⁹¹ RT alone is another option in the absence of iodine-131 uptake for select patients not responsive to other therapies.^{297,392} EBRT improves local control in patients with gross residual non-RAI-avid disease following surgery.²⁹⁰ When recurrent disease is suspected based on progressively rising Tg values (basal or stimulated) and negative imaging studies (including PET scans), RAI therapy can be considered using an empirically determined dose of greater than or equal to 100 mCi of iodine-131 (see Recurrent Disease in the NCCN Guidelines for Papillary [Thyroid] Carcinoma). The NCCN Panel had a major disagreement (category 3) about recommending post-treatment iodine-131 imaging in this setting, because some do not feel that these patients should have imaging. No study has shown a decrease in morbidity or mortality in patients treated with iodine-131 on the basis of increased Tg measurements alone. In a long-term follow-up study, no survival advantage was associated with empiric high-dose RAI in patients with negative imaging.³⁹³ Further, potential long-term side effects (ie, xerostomia, nasolacrimal duct stenosis, bone marrow and gonadal compromise, the risk of hematologic and other malignancies) may negate any benefit.^{394,395} Active surveillance may be considered for patients with low-volume disease that is stable and distant from critical structures.

Metastatic Disease

For clinically progressive or symptomatic disease, systemic therapy should be considered. Recommended systemic therapy options include: 1) lenvatinib (preferred) or sorafenib;^{319,325} 2) clinical trials; 3) other small-molecule kinase inhibitors if a clinical trial is not available; or 4) resection of distant metastases and/or EBRT or IMRT.^{406,407} Lenvatinib and sorafenib are category 1 options in this setting based on phase 3 randomized trials.^{319,325} The NCCN Panel feels that lenvatinib is the preferred agent in this setting based on a response rate of 65% for lenvatinib when compared with 12% for sorafenib, although these agents have not been directly compared.^{317,319,325} The decision to use lenvatinib or sorafenib should be individualized for each patient based on likelihood of response and comorbidities. The efficacy of lenvatinib or sorafenib for patients with brain metastases has not been established; therefore, consultation with neurosurgeons and radiation oncologists is recommended. Kinase inhibitors have been used as second-line therapy for thyroid cancer.^{320,408}

Lenvatinib was compared with placebo in patients with metastatic differentiated thyroid cancer that was refractory to RAI in a phase 3 randomized trial.³¹⁹ Patients receiving lenvatinib had a PFS of 18.3 months compared with 3.6 months for those receiving placebo (HR, 0.21; 99% CI, 0.14–0.31; $P < .001$). Six treatment-related deaths occurred in the lenvatinib group. A prespecified subset analysis of this trial found that the PFS benefit of lenvatinib compared to placebo was maintained regardless of age (using a cut-off of 65 years). Furthermore, a longer median OS was observed in older patients treated with lenvatinib compared to placebo (HR, 0.27; 95% CI, 0.31–0.91; $P = .20$), although patients >65 years also had higher rates of grade 3 and greater adverse effects from treatment. A retrospective analysis of a phase 3 trial demonstrated that patients receiving lenvatinib with ECOG performance status (PS) 0 at baseline had improved PFS (HR, 0.52; 95% CI, 0.35–0.77; $P = .001$), OS (HR, 0.42; 95% CI, 0.26–0.69; $P = .0004$), and response rate (overall response rate [ORR], 3.51; 95% CI, 2.02–6.10; $P < .0001$) compared with patients with a baseline ECOG PS 1.⁴⁰⁹ Any-grade treatment-emergent adverse events (TEAEs) occurred in nearly all patients who received lenvatinib, irrespective of ECOG PS at baseline (ECOG PS 0, TEAEs in 100%; ECOG

PS 1, TEAEs in 99%). Taken together, these results suggest that lenvatinib is an appropriate treatment option for patients of any age with RAI-refractory differentiated thyroid cancer.⁴¹⁰

Another phase 3 randomized trial compared sorafenib with placebo in patients with RAI-refractory metastatic differentiated thyroid cancer.³²⁵ Patients receiving sorafenib had a PFS of 10.8 months compared with 5.8 months for those receiving placebo (HR, 0.59; 95% CI, 0.45–0.76; $P < .0001$). One treatment-related death occurred in the sorafenib group. Hand-foot syndrome is common with sorafenib and may require dose adjustments.

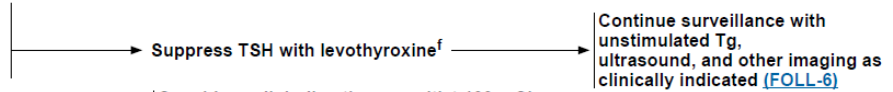
A phase 3 randomized trial compared cabozantinib to placebo in patients with RAI-refractory differentiated thyroid cancer that progressed during or after treatment with one or two VEGFR TKIs (including lenvatinib and sorafenib).³⁵⁷ Interim analyses of the intention-to-treat (ITT) population ($n = 187$) showed that the median PFS was not reached in patients receiving cabozantinib, compared with 1.9 months for those receiving placebo (HR, 0.22; 99% CI, 0.13–0.36; $P < .0001$). Serious treatment-related adverse events occurred in 16% of patients in the cabozantinib arm, compared with 2% in the placebo arm, though no treatment-related deaths occurred. At time of extended follow-up, median PFS continued to favor the cabozantinib arm over the placebo arm (11.0 months vs. 1.9 months, respectively; HR, 0.22; 95% CI, 0.15–0.32; $P < .0001$).⁴¹¹ ORR was 11.0% for the cabozantinib arm, compared to 0% in the placebo arm ($P = .0003$). Cabozantinib is a category 1 option for patients with disease progression after lenvatinib and/or sorafenib.

Other commercially available small-molecule kinase inhibitors may also be considered for progressive and/or symptomatic disease if a clinical trial is not available—including dabrafenib/trametinib (for BRAF-positive disease), larotrectinib or entrectinib (for NTRK gene fusion-positive disease), seliprecatinib or pralsetinib (for RET fusion-positive disease), axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, or cabozantinib—although some of these have not been approved by the FDA for differentiated thyroid cancer (see Principles of Kinase Inhibitor Therapy in Advanced Thyroid Carcinoma in the NCCN Guidelines for Thyroid Carcinoma). Note that kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease,^{319,325,359,412,413} and caution should be used in patients with untreated CNS metastases due to the associated bleeding risk.⁴¹⁴ The anti-PD-1 antibody pembrolizumab is also an option for patients with TMB-high (TMB-H) (≥ 10 mutations/megabase [mut/Mb]) disease³⁴⁸ and for MSI-H or dMMR tumors that have progressed following prior treatment with no satisfactory treatment options.³⁴⁹ Active surveillance is often appropriate for asymptomatic patients with indolent disease and no brain metastasis.^{320,359} Palliative care is recommended as indicated for patients with advanced and progressive disease (see the NCCN Guidelines for Palliative Care, available at www.NCCN.org).

Follicular Carcinoma

RECURRENT DISEASE

- Rising or newly elevated Tg and negative imaging
- Non-resectable tumors
- Non-radioiodine responsive^{dd}



Progressively rising Tg (basal or stimulated) Scans (including PET) negative

Consider radioiodine therapy with ≥ 100 mCi and Post-treatment iodine-131 imaging (category 3); additional RAI treatments should be limited to patients who responded to previous RAI therapy (minimum of 6–12 months between RAI treatments) Surgery (preferred) if resectable^{bb} and Consider radioiodine treatment,^{ee} if postoperative radioiodine imaging positive or Disease monitoring for non-progressive disease that is stable and distant from critical structures

Locoregional recurrence → Consider iodine total body scan

or For select patients with unresectable, non-radioiodine-avid, and progressive disease, consider:
 ▶ RT^k and/or
 ▶ Systemic therapies (See Treatment [FOLL-9](#))

or For select patients with limited burden nodal disease, consider local therapies when available (eg, ethanol ablation, RFA)

Metastatic disease

RAI therapy for iodine-avid disease^k and/or Local therapies when available^{ff} and/or If not amenable to RAI (See Treatment [FOLL-9](#))

^f Principles of TSH Suppression ([THYR-A](#)).

^k Principles of Radiation and RAI Therapy ([THYR-C](#)).

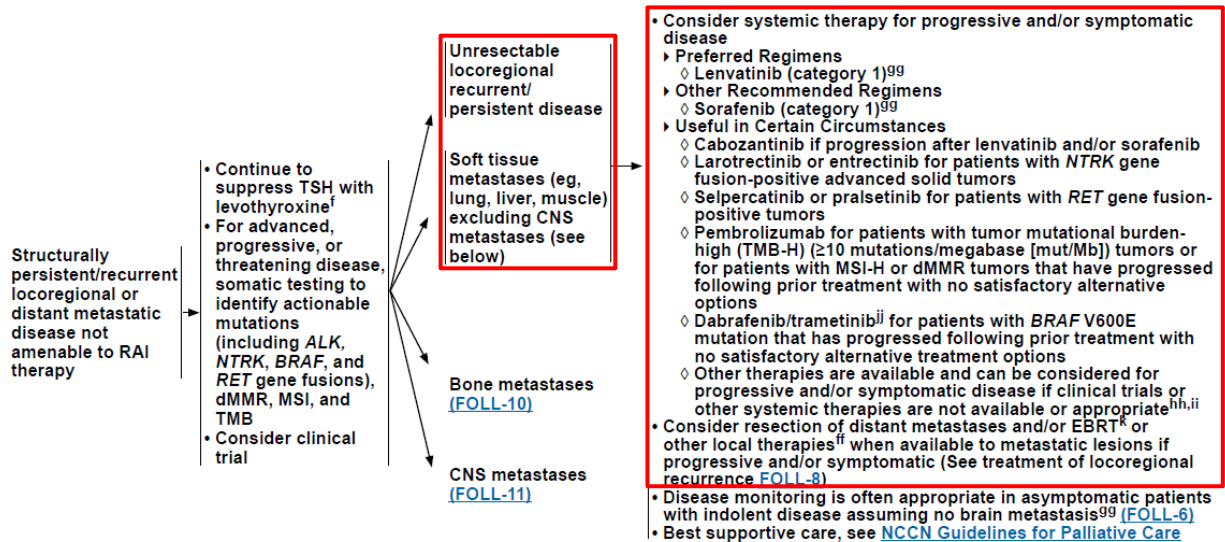
^{bb} Preoperative vocal cord assessment, if central neck recurrence.

^{dd} Generally, a tumor is considered iodine-responsive if follow-up iodine-123 or low-dose iodine-131 (1–3 mCi) whole body diagnostic imaging done 6–12 months after iodine-131 treatment is negative or shows decreasing uptake compared to pre-treatment scans. It is recommended to use the same preparation and imaging method used for the pre-treatment scan and therapy. Favorable response to iodine-131 treatment is additionally assessed through change in volume of known iodine-concentrated lesions by CT/MRI, and by decreasing unstimulated or stimulated Tg levels.

^{ee} The administered activity of RAI therapy should be adjusted for pediatric patients. See [Principles of Radiation and RAI Therapy \(\[THYR-C\]\(#\)\)](#).

^{ff} Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.

TREATMENT OF LOCALLY RECURRENT, ADVANCED, AND/OR METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY



^f Principles of TSH Suppression ([THYR-A](#)).

^k Principles of Radiation and RAI Therapy ([THYR-C](#)).

^{ff} Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.

⁹⁹ Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. See [Principles of Kinase Inhibitor Therapy \(\[THYR-B\]\(#\)\)](#).

^{hh} Commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF positive, category 2B], or dabrafenib [BRAF positive, category 2B]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.

ⁱⁱ Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.

^{jj} Dabrafenib/trametinib could also be appropriate as a first-line therapy for patients with high-risk disease who are not appropriate for VEGF inhibitors.

TREATMENT OF METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY^{kk}

- Bone metastases →
- Consider surgical palliation and/or RT^k/other local therapies^{ff} when available if symptomatic, or asymptomatic in weight-bearing sites. Embolization prior to surgical resection of bone metastases should be considered to reduce the risk of hemorrhage
 - Consider embolization or other interventional procedures as alternatives to surgical resection/RT in select cases
 - Consider intravenous bisphosphonate or denosumab^{ll}
 - **Disease monitoring may be appropriate in asymptomatic patients with indolent disease^{gg} (FOLL-6)**
 - Consider systemic therapy for progressive and/or symptomatic disease
 - ▶ Preferred Regimens
 - ◊ Lenvatinib (category 1)^{gg}
 - ▶ Other Recommended Regimens
 - ◊ Sorafenib (category 1)^{gg}
 - ▶ Useful in Certain Circumstances
 - ◊ Cabozantinib if progression after lenvatinib and/or sorafenib
 - ◊ Larotrectinib or entrectinib for patients with *NTRK* gene fusion-positive advanced solid tumors
 - ◊ Selpercatinib or pralsetinib for patients with *RET* gene fusion-positive tumors
 - ◊ Pembrolizumab for patients with TMB-H (≥10 mut/Mb) tumors or for patients with MSI-H or dMMR tumors that have progressed following prior treatment with no satisfactory alternative options
 - ◊ Dabrafenib/trametinib^{jj} for patients with *BRAF* V600E mutation that has progressed following prior treatment with no satisfactory alternative treatment options
 - ◊ Other therapies are available and can be considered for progressive and/or symptomatic disease if clinical trials or other systemic therapies are not available or appropriate^{gg,hh,ii}
 - Best supportive care, see [NCCN Guidelines for Palliative Care](#)

^k [Principles of Radiation and RAI Therapy \(THYR-C\)](#).

^{ff} Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.

^{gg} Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. See [Principles of Kinase Inhibitor Therapy \(THYR-B\)](#).

^{hh} Commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF positive, category 2B], or dabrafenib [BRAF positive, category 2B]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.

ⁱⁱ Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.

^{jj} Dabrafenib/trametinib could also be appropriate as a first-line therapy for patients with high-risk disease who are not appropriate for VEGF inhibitors.

^{kk} RAI therapy is an option in some patients with bone metastases and RAI-sensitive disease.

^{ll} Denosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk of hypocalcemia. Discontinuing denosumab can cause rebound atypical vertebral fractures.

TREATMENT OF METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY^{kk}

- CNS metastases →
- For solitary CNS lesions, either neurosurgical resection or SRS is preferred or
 - For multiple CNS lesions, consider radiotherapy, including WBRT or SRS,^k and/or resection in select cases and/or
 - Consider systemic therapy for progressive and/or symptomatic disease
 - ▶ Preferred Regimens
 - ◊ Lenvatinib (category 1)^{gg,mm,nn}
 - ▶ Other Recommended Regimens
 - ◊ Sorafenib (category 1)^{gg,mm,nn}
 - ▶ Useful in Certain Circumstances
 - ◊ Cabozantinib if progression after lenvatinib and/or sorafenib
 - ◊ Larotrectinib or entrectinib for patients with *NTRK* gene fusion-positive advanced solid tumors
 - ◊ Selpercatinib or pralsetinib for patients with *RET* gene fusion-positive tumors
 - ◊ Pembrolizumab for patients with TMB-H (≥10 mut/Mb) tumors or for patients with MSI-H or dMMR tumors that have progressed following prior treatment with no satisfactory alternative options and/or
 - ◊ Dabrafenib/trametinib^{jj} for patients with *BRAF* V600E mutation that has progressed following prior treatment with no satisfactory alternative treatment options
 - ◊ Other therapies are available and can be considered for progressive and/or symptomatic disease if clinical trials or other systemic therapies are not available or appropriate^{gg,hh,ii,jj}
 - Best supportive care, see [NCCN Guidelines for Palliative Care](#)

^k [Principles of Radiation and RAI Therapy \(THYR-C\)](#).

^{gg} Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. See [Principles of Kinase Inhibitor Therapy \(THYR-B\)](#).

^{hh} Commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF positive, category 2B], or dabrafenib [BRAF positive, category 2B]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.

ⁱⁱ Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.

^{jj} Dabrafenib/trametinib could also be appropriate as a first-line therapy for patients with high-risk disease who are not appropriate for VEGF inhibitors.

^{kk} RAI therapy is an option in some patients with bone metastases and RAI-sensitive disease.

^{ll} Denosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk of hypocalcemia. Discontinuing denosumab can cause rebound atypical vertebral fractures.

^{mm} After consultation with neurosurgery and radiation oncology; data on the efficacy of lenvatinib or sorafenib for patients with brain metastases have not been established.

ⁿⁿ TKI therapy should be used with caution in otherwise untreated CNS metastases due to bleeding risk.

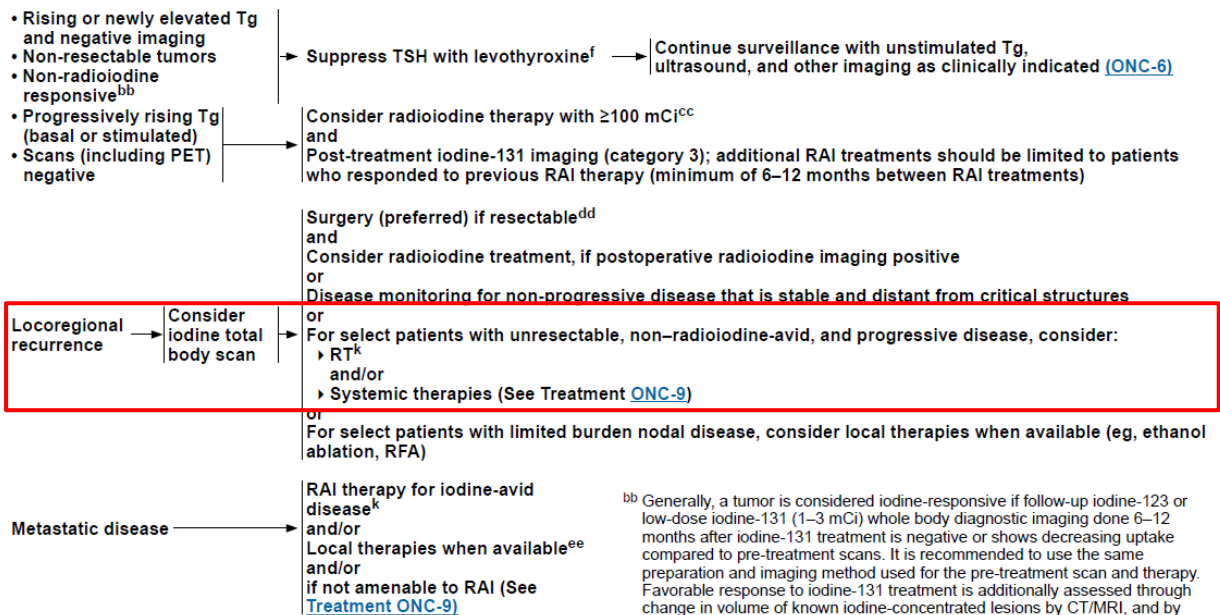
Hintergrundinformation

The diagnosis and treatment of papillary and follicular thyroid carcinoma are similar; therefore, only the important differences in the management of follicular carcinoma are highlighted. [...]

Methodikernmerkung: Für das vorliegende AWG werden keine relevanten Unterschiede in der Behandlung zwischen dem follikulärem und papillärem Schilddrüsenkarzinom beschrieben.

Oncocytic Carcinoma

RECURRENT DISEASE



^f [Principles of TSH Suppression \(THYR-A\)](#).

^k [Principles of Radiation and RAI Therapy \(THYR-C\)](#).

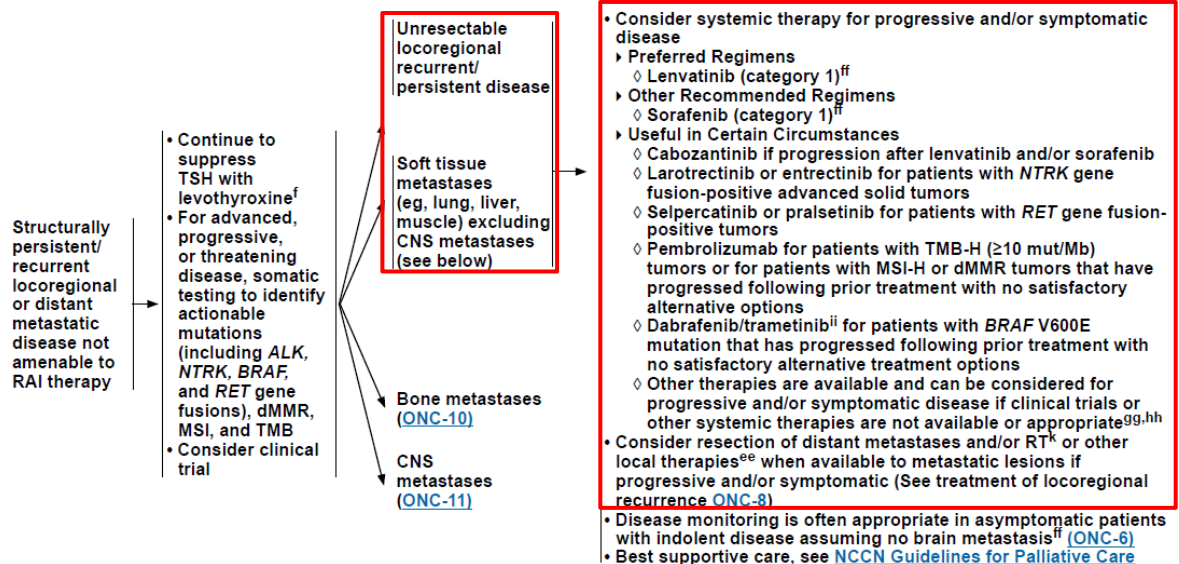
^{bb} Generally, a tumor is considered iodine-responsive if follow-up iodine-123 or low-dose iodine-131 (1–3 mCi) whole body diagnostic imaging done 6–12 months after iodine-131 treatment is negative or shows decreasing uptake compared to pre-treatment scans. It is recommended to use the same preparation and imaging method used for the pre-treatment scan and therapy. Favorable response to iodine-131 treatment is additionally assessed through change in volume of known iodine-concentrated lesions by CT/MRI, and by decreasing unstimulated or stimulated Tg levels.

^{cc} The administered activity of RAI therapy should be adjusted for pediatric patients. See [Principles of Radiation and RAI Therapy \(THYR-C\)](#).

^{dd} Preoperative vocal cord assessment, if central neck recurrence.

^{ee} Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.

TREATMENT OF LOCALLY RECURRENT, ADVANCED, AND/OR METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY



^f [Principles of TSH Suppression \(THYR-A\)](#).

^k [Principles of Radiation and RAI Therapy \(THYR-C\)](#).

^{ee} Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.

^{ff} Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. See [Principles of Kinase Inhibitor Therapy \(THYR-B\)](#).

^{gg} Commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF positive, category 2B], or dabrafenib [BRAF positive, category 2B]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.

^{hh} Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.

ⁱⁱ Dabrafenib/trametinib could also be appropriate as a first-line therapy for patients with high-risk disease who are not appropriate for VEGF inhibitors.

TREATMENT OF METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY^{jj}

- Bone metastases →
- Consider surgical palliation and/or RT^k/other local therapies^{ee} when available if symptomatic, or asymptomatic in weight-bearing sites. Embolization prior to surgical resection of bone metastases should be considered to reduce the risk of hemorrhage
 - Consider embolization or other interventional procedures as alternatives to surgical resection/RT in select cases
 - Consider intravenous bisphosphonate or denosumab^{kk}
 - **Disease monitoring may be appropriate in asymptomatic patients with indolent disease^{ff} (ONC-6)**
 - Consider systemic therapy for progressive and/or symptomatic disease
 - ▶ Preferred Regimens
 - ◊ Lenvatinib (category 1)^{ff}
 - ▶ Other Recommended Regimens
 - ◊ Sorafenib (category 1)^{jj}
 - ▶ Useful in Certain Circumstances
 - ◊ Cabozantinib if progression after lenvatinib and/or sorafenib
 - ◊ Larotrectinib or entrectinib for patients with *NTRK* gene fusion-positive advanced solid tumors
 - ◊ Selpercatinib or pralsetinib for patients with *RET* gene fusion-positive tumors
 - ◊ Pembrolizumab for patients with TMB-H (≥10 mut/Mb) tumors or for patients with MSI-H or dMMR tumors that have progressed following prior treatment with no satisfactory alternative options
 - ◊ Dabrafenib/trametinibⁱⁱ for patients with *BRAF* V600E mutation that has progressed following prior treatment with no satisfactory alternative treatment options
 - ◊ Other therapies are available and can be considered for progressive and/or symptomatic disease if clinical trials or other systemic therapies are not available or appropriate^{ff,gg,hh}
 - Best supportive care, see [NCCN Guidelines for Palliative Care](#)

^k Principles of Radiation and RAI Therapy (THYR-C).

^{ee} Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.

^{ff} Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. See [Principles of Kinase Inhibitor Therapy \(THYR-B\)](#).

^{gg} Commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF positive, category 2B], or dabrafenib [BRAF positive, category 2B]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.

^{hh} Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.

ⁱⁱ Dabrafenib/trametinib could also be appropriate as a first-line therapy for patients with high-risk disease who are not appropriate for VEGF inhibitors.

^{jj} RAI therapy is an option in some patients with bone metastases and RAI-sensitive disease.

^{kk} Denosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk of hypocalcemia. Discontinuing denosumab can cause rebound atypical vertebral fractures.

TREATMENT OF METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY^{jj}

- CNS metastases →
- For solitary CNS lesions, either neurosurgical resection or SRS^k is preferred or
 - **For multiple CNS lesions, consider radiotherapy, including WBRT or SRS,^k and/or resection in select cases**
 - Consider systemic therapy For progressive and/or symptomatic disease
 - ▶ Preferred Regimens
 - ◊ Lenvatinib (category 1)^{ff,ll,mm}
 - ▶ Other
 - ◊ Sorafenib (category 1)^{ff,ll,mm}
 - ▶ Useful in Certain Circumstances
 - ◊ Cabozantinib if progression after lenvatinib and/or sorafenib
 - ◊ Larotrectinib or entrectinib for patients with *NTRK* gene fusion-positive advanced solid tumors
 - ◊ Selpercatinib or pralsetinib for patients with *RET* gene fusion-positive tumors
 - ◊ Pembrolizumab for patients with TMB-H (≥10 mut/Mb) tumors or for patients with MSI-H or dMMR tumors that have progressed following prior treatment with no satisfactory alternative options and/or
 - ◊ Dabrafenib/trametinibⁱⁱ for patients with *BRAF* V600E mutation that has progressed following prior treatment with no satisfactory alternative treatment options
 - ◊ Other therapies are available and can be considered for progressive and/or symptomatic disease if clinical trials or other systemic therapies are not available or appropriate^{ff,gg,hh,kk}
 - Best supportive care, see [NCCN Guidelines for Palliative Care](#)

^k Principles of Radiation and RAI Therapy (THYR-C).

^{ff} Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. [Principles of Kinase Inhibitor Therapy \(THYR-B\)](#).

^{gg} Commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF positive, category 2B], or dabrafenib [BRAF positive, category 2B]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.

^{hh} Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.

ⁱⁱ Dabrafenib/trametinib could also be appropriate as a first-line therapy for patients with high-risk disease who are not appropriate for VEGF inhibitors.

^{jj} RAI therapy is an option in some patients with bone metastases and RAI-sensitive disease.

^{kk} Denosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk of hypocalcemia. Discontinuing denosumab can cause rebound atypical vertebral fractures.

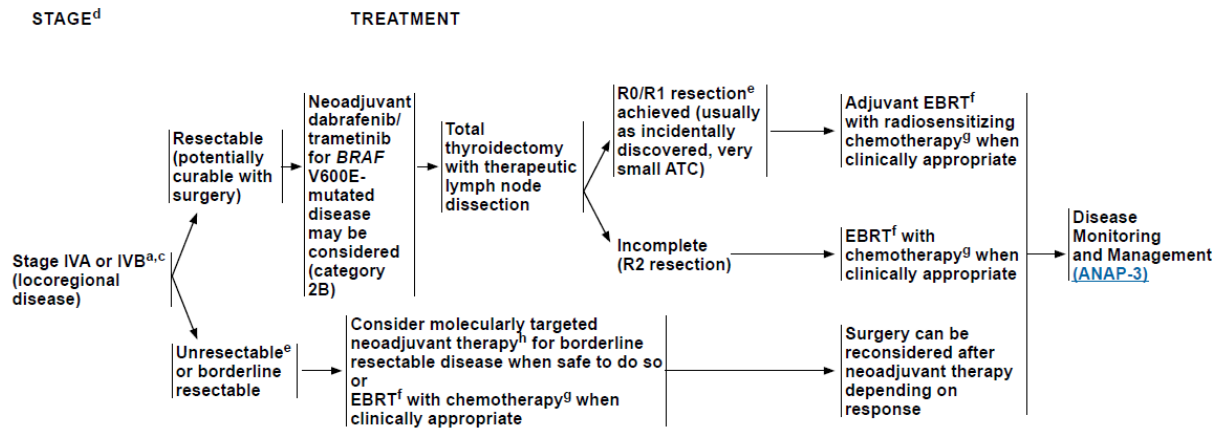
^{ll} After consultation with neurosurgery and radiation oncology; data on the efficacy of lenvatinib or sorafenib for patients with brain metastases have not been established.

^{mm} TKI therapy should be used with caution in otherwise untreated CNS metastases due to bleeding risk.

Hintergrundinformation:

[...] The surgical management of oncocytic carcinoma is almost identical to follicular thyroid carcinoma, except that 1) locoregional nodal metastases are more common, and therefore therapeutic lymph node dissections of the affected compartment are needed for clinically apparent biopsy-proven disease; and 2) metastatic oncocytic carcinoma is less likely to concentrate iodine-131 (see Papillary Thyroid Carcinoma: Surgical Therapy in this Discussion).⁴¹⁹ Molecular testing may indicate a benign nodule, thus suggesting that observation without surgical intervention may be appropriate. Postoperative EBRT can be considered for: 1) unresectable primary oncocytic carcinomas that do not concentrate iodine-131 if disease is threatening vital structures; and 2) unresectable locoregional recurrence (see Postsurgical Evaluation and Recurrent Disease in the NCCN Guidelines for Oncocytic [Thyroid] Carcinoma), similar to the management for follicular thyroid carcinoma. [...]

Anaplastic Carcinoma



^a Consider core or open biopsy if FNA is "suspicious" for ATC or is not definitive. Morphologic diagnosis combined with immunohistochemistry is necessary to exclude other entities such as poorly differentiated thyroid cancer, medullary thyroid cancer, and lymphoma.

^c Preoperative evaluations need to be completed as quickly as possible and involve integrated decision-making in a multidisciplinary team and with the patient. Consider referral to multidisciplinary high-volume center with expertise in treating ATC.

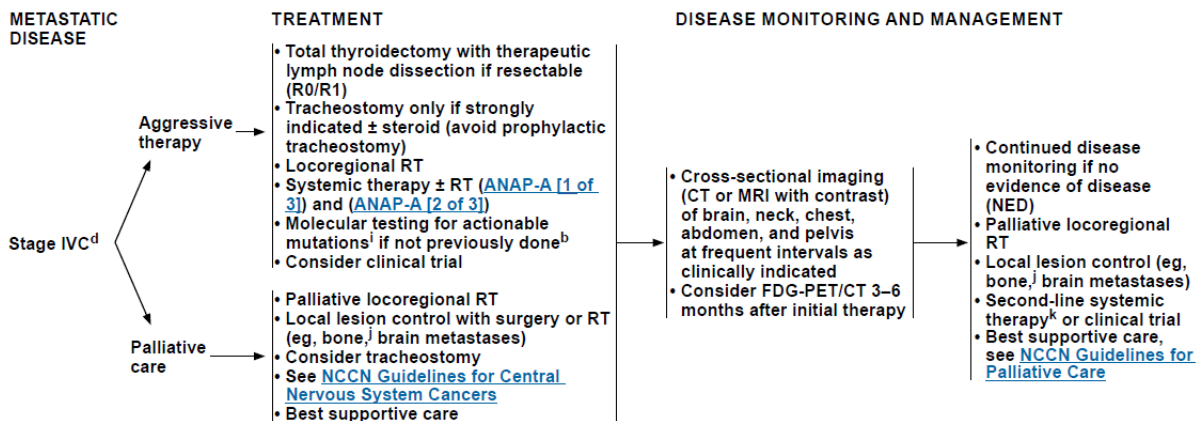
^d Staging (ST-1).

^e Resectability for locoregional disease depends on extent of involved structures, potential morbidity, and mortality associated with resection. In most cases, there is no indication for a debulking surgery. See Staging (ST-1) for definitions of R0/R1/R2.

^f Principles of Radiation and RAI Therapy (THYR-C).

^g Adjuvant/Radiosensitizing Chemotherapy Regimens for Anaplastic Thyroid Carcinoma (ANAP-A [1 of 3]).

^h Regimens that may be used for neoadjuvant therapy include dabrafenib/trametinib for *BRAF* V600E mutations; selpercatinib or pralsetinib for *RET* gene fusion-positive tumors; and larotrectinib or entrectinib for patients with *NTRK* gene fusion-positive tumors.



^d Molecular testing should include *BRAF*, *NTRK*, *ALK*, *RET*, *MSI*, *dMMR*, and tumor mutational burden. *BRAF* IHC testing is recommended due to faster turnaround compared to genetic testing.

^e Staging (ST-1).

^f Consider dabrafenib/trametinib if *BRAF* V600E mutation positive (Subbiah V, et al. J Clin Oncol 2018;36:7-13); larotrectinib or entrectinib if *NTRK* gene fusion positive (Drilon A, et al. N Engl J Med 2018;378:731-739; Doebele RC, et al. Lancet Oncol 2020;21:271-282); selpercatinib or pralsetinib if *RET* fusion positive (Wirth L, et al. Oral presentation at the Annual Meeting of the European Society for Medical Oncology in Barcelona, Spain; September 27-October 1, 2019.); or pembrolizumab for TMB-H (Marabelle A, et al. Presented at the Annual Meeting of ESMO in Barcelona, Spain; September 30, 2019).

^g Consider use of intravenous bisphosphonates or denosumab. Denosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk.

^h Systemic Therapy Regimens for Metastatic Disease (ANAP-A [2 of 3]).

SYSTEMIC THERAPY

Adjuvant/Radiosensitizing Chemotherapy Regimens ¹		
Other Recommended Regimens		
Paclitaxel/carboplatin	Paclitaxel 50 mg/m ² IV, carboplatin area under the curve (AUC) 2 IV	Weekly
Docetaxel/doxorubicin	Docetaxel 20 mg/m ² IV, doxorubicin 20 mg/m ² IV	Weekly
Paclitaxel	30–60 mg/m ² IV	Weekly
Docetaxel	20 mg/m ² IV	Weekly
Systemic Therapy Regimens for Metastatic Disease		
Preferred Regimens		
Dabrafenib/trametinib ² (<i>BRAF</i> V600E mutation positive)	Dabrafenib 150 mg PO and Trametinib 2 mg PO	Twice daily Once daily
Larotrectinib ³ (<i>NTRK</i> gene fusion positive)	100 mg PO	Twice daily
Entrectinib ⁴ (<i>NTRK</i> gene fusion positive)	600 mg PO	Once daily
Pralsetinib ⁵ (<i>RET</i> gene fusion-positive)	400 mg PO	Once daily
Selpercatinib ⁶ (<i>RET</i> gene fusion-positive)	120 mg PO (<50 kg) or 160 mg PO (≥50 kg)	Twice daily
Other Recommended Regimens		
Paclitaxel ⁸	60–90 mg/m ² IV or 135–200 mg/m ²	Weekly Every 3–4 weeks
Doxorubicin ⁸	20 mg/m ² IV or 60–75 mg/m ² IV	Weekly Every 3 weeks
Paclitaxel/carboplatin ¹ (category 2B)	Paclitaxel 60–100 mg/m ² IV, carboplatin AUC 2 IV or Paclitaxel 135–175 mg/m ² IV, carboplatin AUC 5–6 IV	Weekly Every 3–4 weeks
Docetaxel/doxorubicin ¹ (category 2B)	Docetaxel 60 mg/m ² IV, doxorubicin 60 mg/m ² IV (with G-CSF) or Docetaxel 20 mg/m ² IV, doxorubicin 20 mg/m ² IV	Every 3–4 weeks Weekly
Useful in Certain Circumstances		
Doxorubicin/cisplatin ⁸	Doxorubicin 60 mg/m ² IV, cisplatin 40 mg/m ² IV	Every 3 weeks
Pembrolizumab ^{a,7}	200 mg IV or 400 mg IV	Every 3 weeks Every 6 weeks
Pembrolizumab/lenvatinib ⁹	Pembrolizumab 200 mg IV (or 400 mg IV every 6 weeks) + Lenvatinib 20–24 mg PO daily	Every 3 weeks
Nivolumab ^{10,11}	240 mg IV or 480 mg IV	Every 2 weeks Every 4 weeks

Hintergrundinformation:

ATCs are aggressive undifferentiated tumors, with a disease-specific mortality approaching 100%.⁴⁹⁷ Patients with anaplastic carcinoma are older than those with differentiated carcinomas, with a mean age at diagnosis of approximately 71 years.⁴⁹⁸ Fewer than 10% of patients are <50 years, and 60% to 70% of patients are AFAB.^{110,498} The incidence of ATC is decreasing because of better management of differentiated thyroid cancer and because of increased iodine in the diet.^{497,499} As previously mentioned, anaplastic carcinoma is the least common type of thyroid carcinoma. An average of 63,229 patients/year were diagnosed with thyroid carcinoma between 2010 to 2014. Of these 63,229 patients, only 514 patients (0.8%) had anaplastic carcinoma.³¹

Approximately 50% of patients with ATC have either a prior or coexistent differentiated carcinoma. Anaplastic carcinoma develops from more differentiated tumors as a result of one or more dedifferentiating steps, particularly loss of the p53 tumor suppressor protein.⁵⁰⁰ No precipitating events have been identified, and the mechanisms leading to anaplastic transformation of differentiated carcinomas are uncertain. Differentiated thyroid carcinomas can concentrate iodine, express TSH receptor, and produce Tg, whereas undifferentiated carcinomas typically do not. Therefore, iodine-131 imaging and therapy cannot be used.

Patients with ATC may present with symptoms such as rapidly enlarging neck mass, dyspnea, dysphagia, neck pain, Horner syndrome, stroke, and hoarseness due to vocal cord paralysis.⁵⁰¹ Patients with ATC present with extensive local invasion, and distant metastases are found at initial disease presentation in 15% to 50% of patients.^{502,503} The lungs and pleura are the most common sites of distant metastases ($\leq 90\%$ of patients with distant disease). About 5% to 15% of patients have bone metastases; 5% have brain metastases; and a few have metastases to the skin, liver, kidneys, pancreas, heart, and adrenal glands.

Treatment. ATC has a very poor prognosis and responds poorly to conventional therapy. RAI treatment is not effective in these patients.⁵⁰⁴ The role of palliative and supportive care is paramount and should be initiated early in the disease.⁵⁰⁴ At the outset of the diagnosis, it is critical that conversations about end-of-life care be initiated so that a clear understanding of how to manage the airway is undertaken, which is clear to the family and all providers. Tracheostomy is often a morbid and temporary treatment of the airway and may not be the option a patient would choose.^{509,515}

Surgery. Once the diagnosis of ATC is confirmed, it is essential to rapidly determine whether local resection is an option.⁴⁹⁷ Before resection is attempted, the extent of disease—particularly with disease potentially involving the larynx, trachea, esophagus, pharynx, carotid artery, and other neck structures—should be accurately assessed by an experienced surgeon who is capable of complex neck surgery, if necessary. However, most patients with ATC have unresectable or metastatic disease. The patency of the airway should be assessed throughout the patient's course of treatment.⁵⁰⁹ If the patient appears to have resectable disease, an attempt at total thyroidectomy with complete gross tumor resection should be made, with resection of all involved local or regional structures and nodes.⁵⁰⁴ Total thyroidectomy with attempted complete tumor resection has not been shown to prolong survival except for the few patients whose tumors are small and confined entirely to the thyroid or readily excised structures.^{508,510,516,517} Patients need to receive levothyroxine if total thyroidectomy is done. Tracheostomy may be considered in patients with stage IVc disease.

Radiation Therapy. EBRT can increase survival in some patients; EBRT can also improve local control and can be used for palliation (eg, to prevent asphyxiation).^{457,497,504,512,518-522} Adjuvant RT, especially when combined with concurrent chemotherapy, is associated with improved survival.⁵²³ Higher RT dose is associated with OS in patients with unresected ATC.⁵²⁴ For solitary brain lesions, either neurosurgical resection or RT is recommended. Once brain metastases are diagnosed, disease-specific mortality is very high, with a reported median survival of 1.3 months. For unresected or incompletely resected disease, RT, usually with concurrent chemotherapy, should commence as quickly as possible. For R0 or R1 resection, adjuvant RT, usually with concurrent chemotherapy, should begin as soon as the patient has sufficiently recovered from surgery, ideally 2 to 3 weeks postoperatively. IMRT technique is encouraged. Enteral nutrition may be useful for some patients who have difficulty swallowing (see Principles of Nutrition: Management and Supportive Care in the NCCN Guidelines for Head and Neck Cancer, available at www.NCCN.org). If enteral feeding is considered, a careful conversation should occur with the patient about their wishes. For guidance regarding appropriate treatment volumes for use of RT for ATC, see the Principles of Radiation and Radioactive Iodine Therapy: External Beam Radiation Therapy in the NCCN Guidelines for Thyroid Carcinoma.

Systemic Therapy. Systemic therapy recommendations are described in the algorithm (see Systemic Therapy for Anaplastic Thyroid Carcinoma in the NCCN Guidelines for Anaplastic [Thyroid] Carcinoma). When systemic therapy is indicated, targeted therapy options are preferred. Dabrafenib plus trametinib combination is an option for BRAF V600E mutation-positive tumors,⁵²⁵ larotrectinib or entrectinib are options for NTRK gene fusion-positive tumors,^{344,345,526} seliprecatinib or pralsetinib are options for RET fusion-positive disease,^{346,347} and pembrolizumab is an option for TMB-H (≥ 10 mut/Mb) disease.³⁴⁸ Other recommended regimens include paclitaxel and doxorubicin monotherapies.⁵⁰⁴ Doxorubicin combined with cisplatin is an option based on a small randomized trial.⁵²⁷ Paclitaxel combined with carboplatin and docetaxel combined with doxorubicin are also systemic therapy options for patients with metastatic ATC, but these are category 2B options based on low-quality evidence⁵⁰⁴ and less panel consensus.

The NCCN Panel recommends molecular testing to help inform decisions regarding systemic therapy and to determine eligibility for clinical trials. The dosage and frequency of administration of all the recommended systemic therapy agents are provided in the algorithm. Either concurrent chemoradiation or chemotherapy alone regimens may be used depending on the clinical setting; however, chemoradiation is generally more toxic. If using chemoradiation, the ATA Guidelines recommend using weekly chemotherapy regimens.⁵⁰⁴

A phase 2, open-label trial of 16 patients with BRAF V600E-mutated ATC evaluated the efficacy and safety of dabrafenib 150 mg, twice daily, in combination with trametinib 2 mg, once daily.⁵²⁵ The confirmed ORR was 69% (95% CI, 41%–89%), with seven responses ongoing. An updated analysis including 36 patients showed an ORR of 56% (95% CI, 38.1%–72.1%), including 3 complete responses, and 12-month duration of response was 50%.⁵²⁸ Median PFS and OS were 6.7 months and 14.5 months, respectively.⁵²⁸ Twelve-month OS and PFS rates were 43.2% and 51.7%, respectively.⁵²⁸ The combination was found to be well-tolerated as evaluated in 100 patients across seven rare tumor types; common adverse events included fatigue (38%), pyrexia (37%), and nausea (35%).⁵²⁵ Based on these data, the FDA approved dabrafenib/trametinib for ATC with BRAF V600E mutation in 2018.

A pooled analysis of three studies (a phase 1 including adults, a phase 1/2 involving children, and a phase 2 involving adolescents and adults) studied the safety and efficacy of larotrectinib in patients with NTRK gene fusion-positive tumors, including seven patients with thyroid cancer of which one patient had ATC.^{344,529} For the whole population, the ORR was 75% (95% CI, 61%–85%) by independent review and 80% (95% CI, 67%–90%) by investigator assessment.^{344,529} One hundred percent of the thyroid cancers in this study responded to larotrectinib, with one complete response and four partial responses.⁵²⁹ Larotrectinib was found to be welltolerated, as the majority (93%) of adverse events were grades 1 or 2 and no treatment-related adverse events of grades 3 or 4 occurred in more than 5% of patients.³⁴⁴ A pooled analysis from a phase II trial and two phase I trials including 54 patients with NTRK gene fusion-positive cancer (9% having thyroid cancer) showed an objective response rate of 57.4% for entrectinib, another TRK inhibitor.³⁴⁵ Based on these data, the FDA approved larotrectinib and entrectinib for treatment of patients with NTRK gene fusion-positive tumors, and the panel also recommends NTRK therapy options such as larotrectinib or entrectinib for patients with NTRK gene fusion-positive metastatic ATC.

The phase I–II LIBRETTO-001 study evaluated the efficacy of the RET inhibitor selpercatinib in 19 patients with previously treated RET fusion-positive thyroid cancer (2 patients with anaplastic disease).³⁴⁶ The ORR was 79% (95% CI, 54%–94%), and 1-year PFS was 64% (95% CI, 37%–82%). In the ongoing phase I–II ARROW study, pralsetinib, another RET inhibitor, is being evaluated in patients with RET fusion-positive disease (NCT03037385). In an analysis including 9 patients with RET fusionpositive thyroid cancer, the ORR was 89% (95% CI, 52%–100%) with durable responses (100% disease control rate [DCR]).³⁴⁷ In 2020, the FDA approved both of these RET inhibitors for RAI-refractory RET fusionpositive thyroid cancer requiring systemic therapy.

The FDA approved the anti-PD-1 antibody pembrolizumab for treatment of previously treated TMB-H (≥ 10 mut/Mb) solid tumors in 2020 based on results of the phase II KEYNOTE-158 trial, which included two patients with thyroid cancer.³⁴⁸ For the whole sample, the ORR was 29% (95% CI, 21%–39%). Grade 3–5 treatment-related adverse events were reported in 15% of the patients. A phase II study evaluated another anti-PD-1 antibody, spartalizumab, in 42 patients with locally advanced or metastatic ATC.⁵³⁰ The ORR was 19% (95% CI, 8.6%–34.1%), but was higher for patients with PD-L1–positive disease (29%; 95% CI, 13.2%–48.7%) and highest in patients with PD-L1 greater than 50% (35%; 95% CI, 14.2%–61.7%).

Treatment with anthracyclines and taxanes is generally not very effective for advanced anaplastic disease, although some patients may show disease response or have stable disease.^{504,522} Single-agent doxorubicin is approved by the FDA for ATC. A randomized trial including 84 patients with advanced thyroid cancer (not limited to ATC) showed an 11.6% complete response rate in patients who received doxorubicin combined with cisplatin, compared to a complete response in 0 patients who received single-agent doxorubicin.⁵²⁷ ORR did not differ significantly between the study arms (26% vs. 17%, respectively). Single-agent paclitaxel may benefit some patients with newly diagnosed ATC; increased survival has been reported in patients with stage IVB disease.^{531–533} If weekly paclitaxel is used, the ATA Guidelines⁵⁰⁴ recommend using paclitaxel at 60 to 90 mg/m² IV weekly and not the dose previously reported in the study by Ain et al.⁵³³

Given the poor outcome with current standard therapy, all patients— regardless of surgical resection— should be considered for clinical trials. Previous clinical trials for ATC have tested therapies including fosbretabulin (and its parent drug, combretastatin A4 phosphate [CA4P], and crolibulin [EPC2407], which are vascular disrupting agents), efatutazone (an oral PPAR gamma agonist), and novel multitargeted therapies including bevacizumab with doxorubicin, sorafenib, sunitinib, imatinib, and pazopanib.^{334,534–542} A trial in 80 patients (FACT) reported that the addition of fosbretabulin—to a carboplatin/paclitaxel regimen—resulted in a nonsignificant increase in median survival (5.2 vs. 4.0 months).^{534,543} Preliminary data suggest that ALK inhibitors may be effective in a subset of patients with PTC who have ALK gene fusions; however, these ALK gene fusions are rarely reported in patients with ATC.^{350–353}

Hyperfractionated EBRT, combined with radiosensitizing doses of doxorubicin, may increase the local response rate to about 80%, with a subsequent median survival of 1 year.⁵⁴⁴ Distant metastases then become the leading cause of death.⁵⁴⁵ Similar improvement in local disease control has been reported with a combination of hyperfractionated RT and doxorubicin-based regimens, followed by debulking surgery in responsive patients or other multimodality approaches.^{522,546-548} IMRT may be useful to reduce toxicity.^{457,504,549-553} However, the addition of larger doses of other chemotherapeutic drugs has not been associated with improved control of distant disease or with improved survival. Other radiosensitizing agents that may be considered include docetaxel and paclitaxel with or without carboplatin.^{531,533,550,554} Although optimal results have been reported with hyperfractionated EBRT combined with chemotherapy, the NCCN Panel acknowledges that considerable toxicity is associated with such treatment and that prolonged remission is uncommonly reported.⁵⁵⁵

Multimodality therapy is recommended in patients with locally resectable disease (see Treatment in the NCCN Guidelines for Anaplastic [Thyroid] Carcinoma).^{504,534,549,556-560} Small retrospective studies have reported that patients with ATC who receive trimodal therapy including surgery, radiation, and systemic therapy demonstrate improved survival compared to those who undergo less aggressive treatment approaches.⁵⁶¹⁻⁵⁶³ In a case series, complete surgical resection without tracheostomy or radical re-resection was achieved in six patients with initially unresectable BRAF V600E-mutated ATC who received neoadjuvant dabrafenib/trametinib.⁵⁶⁴ One-year OS was 83%, and the local control rate (LCR) was 100%. Two patients eventually died from distant metastasis, but the treatment response continued to be durable in the remaining four patients.

PRINCIPLES OF KINASE INHIBITOR THERAPY IN ADVANCED THYROID CARCINOMA1-7

Oral kinase inhibitors demonstrate clinically significant activity in randomized, placebo-controlled clinical trials in locally recurrent unresectable and metastatic MTC and in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (DTC).

- When considering kinase inhibitor therapy for individual patients, several factors should be considered.
 - Kinase inhibitor therapy can be associated with improved progression-free survival, but is not curative.
 - Kinase inhibitor therapy is expected to cause side effects that may have a significant effect on quality of life.
 - The natural history of MTC and DTC is quite variable with rates of disease progression ranging from a few months to many years.
- The pace of disease progression should be factored into treatment decisions. Patients with very indolent disease who are asymptomatic may not be appropriate for kinase inhibitor therapy, particularly if the side effects of treatment will adversely affect the patient's quality of life, whereas patients with more rapidly progressive disease may benefit from kinase inhibitor therapy, even if they have drug-induced side effects.
- Optimal management of kinase inhibitor side effects is essential. Where available, guidelines outlining the management of the dermatologic, hypertensive, and gastrointestinal side effects of kinase inhibitors can be used; side effects have been fatal. In addition, dose modification may be required, including dose holds and dose reductions.
- Molecular testing has been shown to be beneficial when making targeted therapy decisions, particularly related to drug therapies or clinical trial participation. In addition, the presence of some mutations may have prognostic importance.

Referenzen zu PRINCIPLES OF KINASE INHIBITOR THERAPY IN ADVANCED THYROID CARCINOMA¹⁻⁷

- 1 Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:134-141.
- 2 Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:319-328.
- 3 Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3639-3646.
- 4 Burtneß B, Anadkat M, Basti S, et al. NCCN Task Force Report: Management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7 Suppl 1:S5-S21.
- 5 Brose MS, Frenette CT, Keefe SM, Stein SM. Management of sorafenib-related adverse events: a clinician's perspective. *Semin Oncol* 2014;41 Suppl 2:S1-S16.
- 6 Carhill AA, Cabanillas ME, Jimenez C, et al. The noninvestigational use of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer: establishing a standard for patient safety and monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:31-42.
- 7 Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621-630.

Referenzen zu ANAPLASTIC CARCINOMA – SYSTEMIC THERAPY (Tabellen)

- 1 Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22:1104-1139.
- 2 Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:7-13.
- 3 Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739.
- 4 Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282.
- 5 Subbiah V, Hu MI, Gainor JF, et al. Clinical activity of the RET inhibitor pralsetinib (BLU-667) in patients with RET fusion+ solid tumors. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; May 29-31, 2020.
- 6 Wirth L, Sherman E, Drilon A, et al. Registrational results of LIBRETTO-001: a phase 1/2 trial of selpercatinib (LOXO-292) in patients with RET-altered thyroid cancers. Oral presentation at the Annual Meeting of the European Society for Medical Oncology; September 27-October 1, 2019; Barcelona, Spain.
- 7 Marabelle A, Fakih MG, Lopez J, et al. Association of tumor mutational burden with outcomes in patients with select advanced solid tumors treated with pembrolizumab in KEYNOTE-158. Presented at the Annual Meeting of the European Society for Medical Oncology; September 30, 2019; Barcelona, Spain.
- 8 Bible KC, Kebebew E, Brierley J, et al. 2021 American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2021;31:337-386.
- 9 Dierks C, et al. Phase II ATLEP trial: final results for lenvatinib/pembrolizumab in metastasized anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 2022;33(Suppl S7):S750-S757.
- 10 Kollipara R, Schneider B, Radovich M, et al. Exceptional response with immunotherapy in a patient with anaplastic thyroid cancer. *Oncologist* 2017;22:1149-1151.
- 11 Ma D, Ding XP, Zhang C, Shi P. Combined targeted therapy and immunotherapy in anaplastic thyroid carcinoma with distant metastasis: A case report. *World J Clin Cases* 2022;10:3849-3855.

Referenzen zu den Hintergrundinformationen

3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26462967>.
31. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/.
110. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer* 1997;79:564-573. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9028369>.
290. Tuttle RM, Rondeau G, Lee NY. A risk-adapted approach to the use of radioactive iodine and external beam radiation in the treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Cancer Control* 2011;18:89-95. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21451451>.

297. Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:795-801. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676097>.
317. Wang E, Karedan T, Perez CA. New insights in the treatment of radioiodine refractory differentiated thyroid carcinomas: to lenvatinib and beyond. *Anticancer Drugs* 2015;26:689-697. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25974026>.
319. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621-630. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25671254>.
320. Gruber JJ, Colevas AD. Differentiated thyroid cancer: focus on emerging treatments for radioactive iodine-refractory patients. *Oncologist* 2015;20:113-126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616432>.
325. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:319-328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24768112>.
334. Ravaud A, de la Fouchardiere C, Caron P, et al. A multicenter phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic differentiated, anaplastic or medullary thyroid carcinomas: mature data from the THYSU study. *Eur J Cancer* 2017;76:110-117. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28301826>.
344. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.
345. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007>.
346. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med* 2020;383:825-835. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32846061>.
347. Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ, et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multicohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:491-501. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34118198>.
348. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353-1365. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32919526>.
349. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31682550>.
357. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:1126-1138. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34237250>.
359. Klein Hesselink EN, Steenvoorden D, Kapiteijn E, et al. Therapy of endocrine disease: response and toxicity of small-molecule tyrosine kinase inhibitors in patients with thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2015;172:R215-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25572389>.
390. Romesser PB, Sherman EJ, Shaha AR, et al. External beam radiotherapy with or without concurrent chemotherapy in advanced or recurrent non-anaplastic non-medullary thyroid cancer. *J Surg Oncol* 2014;110:375-382. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24961938>.
391. Chung SR, Suh CH, Baek JH, et al. Safety of radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia* 2017;33:920-930. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28565997>.
392. Brierley JD, Tsang RW. External beam radiation therapy for thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:497-509. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18502339>.
393. Pacini F, Agate L, Elisei R, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic (131)I whole body scan: comparison of patients treated with high (131)I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4092-4097. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11549631>.
394. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-1463. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11297567>.
395. Burns JA, Morgenstern KE, Cahill KV, et al. Nasolacrimal obstruction secondary to I(131) therapy. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2004;20:126-129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15083081>.

406. Carhill AA, Cabanillas ME, Jimenez C, et al. The noninvestigational use of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer: establishing a standard for patient safety and monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:31-42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23185034>.
407. Van Nostrand D, Atkins F, Yeganeh F, et al. Dosimetrically determined doses of radioiodine for the treatment of metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2002;12:121-134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11916281>.
409. Taylor MH, Takahashi S, Capdevila J, et al. Correlation of performance status and neutrophil-lymphocyte ratio with efficacy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer treated with lenvatinib. *Thyroid* 2021;31:1226-1234. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33637020>
410. Brose MS, Worden FP, Newbold KL, et al. Effect of age on the efficacy and safety of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in the phase III SELECT trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2692-2699. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28613956>.
411. Brose MS, Robinson BG, Sherman SI, et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. *Cancer* 2022;128:4203-4212. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36259380>.
412. Thomas L, Lai SY, Dong W, et al. Sorafenib in metastatic thyroid cancer: a systematic review. *Oncologist* 2014;19:251-258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24563075>.
413. Fallahi P, Ferrari SM, Vita R, et al. Thyroid dysfunctions induced by tyrosine kinase inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:723-733. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821006>.
414. Je Y, Schutz FA, Choueiri TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lancet Oncol* 2009;10:967-974. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19767240>
419. Chindris AM, Casler JD, Bernet VJ, et al. Clinical and molecular features of Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:55-62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25259908>.
457. Brierley J, Sherman E. The role of external beam radiation and targeted therapy in thyroid cancer. *Semin Radiat Oncol* 2012;22:254-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22687950>.
497. Are C, Shaha AR. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches. *Ann Surg Oncol* 2006;13:453-464. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474910>.
498. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, et al. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005;103:1330-1335. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15739211>.
499. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22:1104-1139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23130564>.
500. Moretti F, Farsetti A, Soddu S, et al. p53 re-expression inhibits proliferation and restores differentiation of human thyroid anaplastic carcinoma cells. *Oncogene* 1997;14:729-740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9038381>.
501. Keutgen XM, Sadowski SM, Kebebew E. Management of anaplastic thyroid cancer. *Gland Surg* 2015;4:44-51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25713779>.
502. Thompson LD, Wieneke JA, Paal E, et al. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. *Cancer* 2001;91:505-524. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11169933>.
503. Sherman SI. Anaplastic carcinoma: Clinical aspects. In: Wartofsky L, Van Nostrand D, eds. *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management*, 2nd ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2006:629-632.
504. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, et al. 2021 American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2021;31:337-386. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33728999>.
508. Untch BR, Olson JA, Jr. Anaplastic thyroid carcinoma, thyroid lymphoma, and metastasis to thyroid. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15:661-679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882503>.
509. Shaha AR. Airway management in anaplastic thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2008;118:1195-1198. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438260>.
510. Venkatesh YS, Ordonez NG, Schultz PN, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* 1990;66:321-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1695118>.
512. Akaishi J, Sugino K, Kitagawa W, et al. Prognostic factors and treatment outcomes of 100 cases of anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2011;21:1183-1189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21936674>.
515. Mani N, McNamara K, Lowe N, et al. Management of the compromised airway and role of tracheotomy in anaplastic thyroid carcinoma. *Head Neck* 2016;38:85-88. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25215461>.

516. Junor EJ, Paul J, Reed NS. Anaplastic thyroid carcinoma: 91 patients treated by surgery and radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 1992;18:83-88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1582515>.
517. Mclver B, Hay ID, Giuffrida DF, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery* 2001;130:1028-1034. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11742333>.
518. Stavas MJ, Shinohara ET, Attia A, et al. Short course high dose radiotherapy in the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *J Thyroid Res* 2014;2014:764281. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25379320>.
519. Dumke AK, Pelz T, Vordermark D. Long-term results of radiotherapy in anaplastic thyroid cancer. *Radiat Oncol* 2014;9:90. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24685141>.
520. Burnison CM, Lim S. Multimodal approach to anaplastic thyroid cancer. *Oncology (Williston Park)* 2012;26:378-384, 390-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22655531>.
521. Wang Y, Tsang R, Asa S, et al. Clinical outcome of anaplastic thyroid carcinoma treated with radiotherapy of once- and twice-daily fractionation regimens. *Cancer* 2006;107:1786-1792. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16967442>.
522. Nachalon Y, Stern-Shavit S, Bachar G, et al. Aggressive palliation and survival in anaplastic thyroid carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141:1128-1132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26512447>.
523. Saeed NA, Kelly JR, Deshpande HA, et al. Adjuvant external beam radiotherapy for surgically resected, nonmetastatic anaplastic thyroid cancer. *Head Neck* 2020;42:1031-1044. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32011055>.
524. Pezzi TA, Mohamed ASR, Sheu T, et al. Radiation therapy dose is associated with improved survival for unresected anaplastic thyroid carcinoma: Outcomes from the National Cancer Data Base. *Cancer* 2017;123:1653-1661. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28026871>.
525. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:7-13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29072975>.
526. Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol* 2019;30:325-331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30624546>.
527. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;56:2155-2160. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3902203>.
528. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol* 2022;33:406-415. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35026411>.
529. Brose MS, Albert CM, Waguespack SG, et al. Activity of larotrectinib in patients with advanced TRK fusion thyroid cancer [abstract]. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association 2018; Clinical Oral Presentation 10. Available at: <https://www.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/thy.2018.29065.abstracts>.
530. Capdevila J, Wirth LJ, Ernst T, et al. PD-1 blockade in anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Oncol* 2020;38:2620-2627. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32364844>.
531. Higashiyama T, Ito Y, Hirokawa M, et al. Induction chemotherapy with weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010;20:7-14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20025538>.
532. Ain KB. Anaplastic thyroid carcinoma: behavior, biology, and therapeutic approaches. *Thyroid* 1998;8:715-726. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9737368>.
533. Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. *Thyroid* 2000;10:587-594. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10958311>.
534. Sosa JA, Balkissoon J, Lu SP, et al. Thyroidectomy followed by fosbretabulin (CA4P) combination regimen appears to suggest improvement in patient survival in anaplastic thyroid cancer. *Surgery* 2012;152:1078-1087. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23158178>.
535. Smallridge RC, Marlow LA, Copland JA. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:17-44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18987168>.
536. Savvides P, Nagaiah G, Lavertu P, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2013;23:600-604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23113752>.
537. Perri F, Lorenzo GD, Scarpato GD, Buonerba C. Anaplastic thyroid carcinoma: A comprehensive review of current and future therapeutic options. *World J Clin Oncol* 2011;2:150-157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21611089>.

538. Deshpande HA, Gettinger SN, Sosa JA. Novel chemotherapy options for advanced thyroid tumors: small molecules offer great hope. *Curr Opin Oncol* 2008;20:19-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18043252>.
539. Mooney CJ, Nagaiah G, Fu P, et al. A phase II trial of fosbretabulin in advanced anaplastic thyroid carcinoma and correlation of baseline serum-soluble intracellular adhesion molecule-1 with outcome. *Thyroid* 2009;19:233-240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19265494>.
540. Ha HT, Lee JS, Urba S, et al. A phase II study of imatinib in patients with advanced anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20:975-980. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20718683>.
541. Bible KC, Suman VJ, Menefee ME, et al. A multi-institutional phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3179-3184. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22774206>.
542. Antonelli A, Fallahi P, Ulisse S, et al. New targeted therapies for anaplastic thyroid cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2012;12:87-93. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22043992>.
543. Sosa JA, Elisei R, Jarzab B, et al. Randomized safety and efficacy study of fosbretabulin with paclitaxel/carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2014;24:232-240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23721245>.
544. De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A, et al. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1137-1143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15519785>.
545. Kim JH, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 1987;60:2372-2375. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3664425>.
546. Mohebbati A, Dilorenzo M, Palmer F, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1665-1670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24554064>.
547. Derbel O, Limem S, Segura-Ferlay C, et al. Results of combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma (ATC). *BMC Cancer* 2011;11:469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22044775>.
548. Wallin G, Lundell G, Tennvall J. Anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *Scand J Surg* 2004;93:272-277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15658667>.
549. Smallridge RC. Approach to the patient with anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2566-2572. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22869844>.
550. Bhatia A, Rao A, Ang KK, et al. Anaplastic thyroid cancer: clinical outcomes with conformal radiotherapy. *Head Neck* 2010;32:829-836. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19885924>.
551. Sun XS, Sun SR, Guevara N, et al. Chemoradiation in anaplastic thyroid carcinomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;86:290-301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23218594>.
552. Grégoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). *Cancer Radiother* 2011;15:555-559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802333>.
553. Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT): Contents. *J ICRU* 2010;10:NP. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24173332>.
554. Troch M, Koperek O, Scheuba C, et al. High efficacy of concomitant treatment of undifferentiated (anaplastic) thyroid cancer with radiation and docetaxel. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E54-57. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20591979>.
555. Heron DE, Karimpour S, Grigsby PW. Anaplastic thyroid carcinoma: comparison of conventional radiotherapy and hyperfractionation chemoradiotherapy in two groups. *Am J Clin Oncol* 2002;25:442-446. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393980>.
556. Foote RL, Molina JR, Kasperbauer JL, et al. Enhanced survival in locoregionally confined anaplastic thyroid carcinoma: a single-institution experience using aggressive multimodal therapy. *Thyroid* 2011;21:25-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21162687>.
557. Nagaiah G, Hossain A, Mooney CJ, et al. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Oncol* 2011;2011:542358. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21772843>.
558. Siironen P, Hagström J, Mäenpää HO, et al. Anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma: therapeutic strategies and treatment outcome of 52 consecutive patients. *Oncology* 2010;79:400-408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21455012>.
559. Brignardello E, Gallo M, Baldi I, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: clinical outcome of 30 consecutive patients referred to a single institution in the past 5 years. *Eur J Endocrinol* 2007;156:425-430. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17389456>.
560. Yau T, Lo CY, Epstein RJ, et al. Treatment outcomes in anaplastic thyroid carcinoma: survival improvement in young patients with localized disease treated by combination of surgery and radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2500-2505. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18581185>.

561. Park JW, Choi SH, Yoon HI, et al. Treatment outcomes of radiotherapy for anaplastic thyroid cancer. *Radiat Oncol J* 2018;36:103-113. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29983030>.
562. Rao SN, Zafereo M, Dadu R, et al. Patterns of treatment failure in anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2017;27:672-681. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28068873>.
563. Zhao X, Wang JR, Dadu R, et al. Surgery after BRAF-directed therapy is associated with improved survival in BRAF(V600E) mutant anaplastic thyroid cancer: a single-center retrospective cohort study. *Thyroid* 2023;33:484-491. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36762947>.
564. Wang JR, Zafereo ME, Dadu R, et al. Complete surgical resection following neoadjuvant dabrafenib plus trametinib in BRAF(V600E)-mutated anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2019;29:1036-1043. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31319771>.

Lebbink CA et al., 2022 [3].

European Thyroid Association

2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma

Zielsetzung/Fragestellung

At present, no European recommendations for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma (DTC) exist. Differences in clinical, molecular, and pathological characteristics between pediatric and adult DTC emphasize the need for specific recommendations for the pediatric population. [...] The present guideline provides guidance for healthcare professionals to make well-considered decisions together with patients and parents regarding diagnosis, treatment, and follow-up of pediatric thyroid nodules and DTC.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

Die „ATA Pediatric Guideline“ aus 2015 diente als Rahmen für die vorliegende Leitlinie.

- Repräsentatives Gremium, Patientenvertretung jedoch nicht ersichtlich;
- Interessenkonflikte und finanzielle Abhängigkeiten dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse nicht explizit beschrieben, externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- For each clinical question, a systematic literature search was performed using Pubmed (last search date: May 2020)
- If all expert panel members agreed on a recommendation of the 2015 ATA Pediatric Guideline (8), no specific search was performed.

LoE

- modified Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) system was used to grade the quality of evidence

- Quality of evidence was scored as
 - **level 1: high** (randomized controlled trial (RCT) evidence/meta-analysis – high-quality evidence (⊕⊕⊕⊕));
 - **level 2: moderate** (intervention short of RCT or large observational studies – moderate-quality (⊕⊕⊕⊖));
 - **level 3: low quality** (case–control studies, case series – low quality (⊕⊕⊖⊖));
 - **level 4: very low quality** (case reports, expert opinion – very low quality (⊕⊖⊖⊖))
- If all expert panel members agreed on a recommendation of the 2015 ATA Pediatric Guideline [...] the grade of quality of evidence, as had been assigned by the ATA working group, was assumed. The statements based on recommendations of the 2015 ATA Pediatric Guideline are considered as ‘expert opinion’ (level 4).

GoR

- The strength of each statement was scored as **strong (S, a recommendation)** or **weak (W, a suggestion – not a recommendation)**, depending on the clinical significance and weight of opinion favoring the statement.
- **Strong recommendations** are clinically important best practice and **should be applied to most patients in most circumstances**. Strong statements are associated with the phrase ‘we recommend’.
- In contrast, **weak statements should be considered** by the clinician and will be applicable to best practice **only to certain patients or under certain circumstances**. [...] weak statements are associated with the phrase ‘we suggest’.

Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie bezieht sich auf Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre.
- Falls Konsens bestand, wurden Empfehlungen und deren Evidenzgraduierung von der 2015 ATA Leitlinie übernommen und in der vorliegenden Leitlinie als Expertenmeinung gekennzeichnet.
- Die Kennzeichnung „4W“ spiegelt einen Vorschlag („suggestion“) mit Evidenzgrad 4 wider, also einen schwachen Empfehlungsgrad (mit W für „weak“).

Empfehlungen: D7. Radioiodine refractory disease

Suggestion 27A:

We suggest that, when radioiodine refractory disease is suspected, its presence should be thoroughly investigated and confirmed before considering systemic targeted therapy. An observation or wait-and-see strategy may be appropriate (**4W**).

Suggestion 27B:

We suggest that targeted therapy should be reserved only for patients with large-volume disease which is significantly progressing on TSH-suppressive therapy and not amenable to surgical approach and should preferably be given in a research setting (**4W**).

Hintergrundinformation

In pediatric DTC patients, metastatic disease is well differentiated and often characterized by intense iodine uptake on post-therapeutic I-131 WBS. Responses to I-131 in this setting are good and patients often achieve complete remission after repeated I-131 therapeutic courses (103, 105). In the pediatric population, I-131 refractory disease is rare (109). In the setting of radioiodine refractory thyroid cancer not amenable to surgical resection, systemic therapy with TKIs may be considered. However, although TKIs have been largely and successfully used in adult patients, molecularly targeted therapy has not been applied in a large cohort of DTC pediatric patients and only few case report or series are available in

literature (119, 120). **Although encouraging results have been reported, a long duration of treatment with TKI could significantly influence the quality of life and should be reserved only for specific patients as I-131 refractory pediatric DTC patients usually do well on TSH-suppressive levothyroxine therapy alone (156).** In this clinical setting, the definition of I-131 refractory disease is of primary importance considering that very few pediatric patients will not respond to I-131 and even in this setting, may remain stable or without symptoms over the years (122).

Referenzen

103 Padovani RP, Robenshtok E, Brokhin M & Tuttle RM. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2012 22 778–783. (<https://doi.org/10.1089/thy.2011.0522>)

105 Verburg FA, Biko J, Diessl S, Demidchik Y, Drozd V, Rivkees SA, Reiners C & Häscheid H. I-131 activities as high as safely administrable (AHASA) for the treatment of children and adolescents with advanced differentiated thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96 E1268–E1271. (<https://doi.org/10.1210/jc.2011-0520>)

109 Verburg FA, van Santen HM & Luster M. Pediatric papillary thyroid cancer: current management challenges. *OncoTargets and Therapy* 2017 10 165–175. (<https://doi.org/10.2147/OTT.S100512>)

119 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. (<https://doi.org/10.1089/thy.2018.0064>)

120 Waguespack SG, Sherman SI, Williams MD, Clayman GL & Herzog CE. The successful use of sorafenib to treat pediatric papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009 19 407–412. (<https://doi.org/10.1089/thy.2008.0429>)

122 Aashiq M, Silverman DA, Na'ara S, Takahashi H & Amit M. Radioiodine-refractory thyroid cancer: molecular basis of redifferentiation therapies, management, and novel therapies. *Cancers* 2019 11 1382. (<https://doi.org/10.3390/cancers11091382>)

156 Biko J, Reiners C, Kreissl MC, Verburg FA, Demidchik Y & Drozd V. Favourable course of disease after incomplete remission on (131)I therapy in children with pulmonary metastases of papillary thyroid carcinoma: 10 years follow-up. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2011 38 651–655. (<https://doi.org/10.1007/s00259-010-1669-9>)

Howard SR et al., 2022 [2].

Paediatric differentiated thyroid carcinoma: a UK National Clinical Practice Consensus Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline is written as a reference document for clinicians presented with the challenge of managing paediatric patients with **differentiated thyroid carcinoma up to the age of 19 years**. Care of paediatric patients with differentiated thyroid carcinoma differs in key aspects from that of adults, and there have been several recent developments in the care pathways for this condition; this guideline has sought to identify and attend to these areas. It addresses the presentation, clinical assessment, diagnosis, management (both surgical and medical), genetic counselling, follow-up and prognosis of affected patients. [...] It is intended as an evidence base for future optimal management and to improve the quality of clinical care of paediatric patients with differentiated thyroid carcinoma.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium, Patientenvertretung unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Abhängigkeiten dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

- [...] using the Ovid MEDLINE database (1990 – March 2015), the Cochrane Library, TRIP and the EMBASE database [...]
- A further search was added for papers published March 2015 – August 2020 using the same databases and methodology to ensure the most up to date literature was included.

LoE/GoR

- The quality of evidence and risk of bias was assessed using the **GRADE** approach.
- The strength of the recommendation was determined by the **trade-off between the potential benefits and potential harms of the recommendation**, taking into account the quality of the underpinning evidence.
- Where an evidence base to formulate recommendations was lacking (i.e., no evidence, contradictory evidence or very low-quality evidence), an **expert consensus** was necessary (**70% or more of the Delphi respondents**)
- We followed a consistent NICE terminology, using the verbs **‘offer’ and ‘consider’ for strong and less strong interventions / actions**, respectively and the verbs **‘should’ for strong** and **‘may’ and ‘consider’ for moderate** recommendations.

Empfehlungen: Differentiated thyroid cancer: metastatic, recurrent or persistent disease

53. Consider further surgical resection for persistent local structural disease (Moderate Recommendation, GDG Consensus)

Hintergrundinformation: Structural disease refers to a definite abnormality on imaging, identifying that cancer has infiltrated anatomical structures such as jugular vein, trachea or oesophagus, or metastatic lymph nodes. If structural disease is detected on the neck US, MDT discussion about the role of further surgery is recommended.

57. Consider the use of palliative targeted therapy in CYP with progressing radioiodine refractory DTC (Moderate Recommendation, Moderate- Quality Evidence)

Hintergrundinformation: Radioiodine refractory disease includes either the presence of at least one lesion that does not take up I-131 or clinical evidence that I-131 is no longer providing benefit. There is no evidence that traditional chemotherapeutic agents are an effective treatment of radioiodine refractory DTC in CYP. Targeted agents, sorafenib and lenvatinib, have been licensed more generally for the treatment of radioiodine refractory disease in adults but have not been proven in the paediatric population. In young adults over the age of 16 with progressing (i.e., with radiographic evidence of disease progression), radioiodine refractory DTC, sorafenib and lenvatinib can be considered as per marketing approval and based on phase III data from DECISION (Brose et al. 2014) and SELECT (Schlumberger et al. 2015) trials, respectively. These drugs should be administered under the supervision of clinicians with experience in managing these drugs and associated toxicities (Brose et al. 2012).

The use of next-generation sequencing to identify gene alterations, including BRAF mutations, RET, ALK and NTRK gene fusions, depends on the availability of such testing and NHS England is currently establishing a national test directory service over seven genomic hubs UK-wide to carry out cancer genomic testing by next-generation sequencing and interpret all results. Currently, the service offers testing in paediatric DTC via a multi-target next-generation sequencing panel for RET small and structural variants and NTRK1/2/3 structural variants (<https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/>). Future studies in CYP will likely help to direct targeted therapies for the treatment of individuals with particular somatic point mutations and fusion genes (Nies et al. 2021).

NICE has recommended the use of Larotrectinib (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta630>) within the Cancer Drugs Fund as an option for treating NTRK fusion-positive solid tumours in adults and children if the disease is locally advanced or metastatic, or surgery could cause severe health problems and they have no satisfactory treatment options. Entrectinib has been recommended for use under similar circumstances in children over 12 years of age if they have not had treatment with an NTRK inhibitor previously (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta644>). Clinical trials of RET inhibitors are ongoing.

In the rare situation where CYP are not cured of their DTC, palliative care teams should be involved in care at an early stage. Symptom control may include palliative radiotherapy, in a similar manner to as described above in Recommendation 55. Other locally ablative treatment modalities such as surgery, radiofrequency ablation and vertebroplasty can be considered to treat deposits of disease that are causing specific symptoms.

58. Consider the use of external beam radiotherapy for symptom control in the palliative setting (**Moderate Recommendation, Low-Quality Evidence, Delphi Consensus 73%**)

External beam radiotherapy is very rarely indicated in CYP with DTC in the primary or adjuvant setting because their disease is usually very iodine avid and sensitive so there is no benefit from the addition of external beam radiotherapy (Hay et al. 2010). External beam radiotherapy to the neck can be of use in the palliative setting for symptom control, for example in cases of unresectable disease invading the larynx, trachea or oesophagus, where uncontrolled growth of the disease will cause life-threatening or distressing symptoms. There may also be a role in palliating the effects of more distant metastases for example painful bone metastases, bleeding or obstructing deposits of tumour or brain metastases. Any external beam radiotherapy administered should be delivered in a dedicated paediatric radiotherapy centre (Landau et al. 2000).

Referenzen

Brose MS, Smit J, Capdevila J, Elisei R, Nutting C, Pitoia F, Robinson B, Schlumberger M, Shong YK & Takami H 2012 Regional approaches to the management of patients with advanced, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma. Expert Review of Anticancer Therapy 12 1137–1147. (<https://doi.org/10.1586/era.12.96>)

Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, De La Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, et al. 2014 Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 384 319–328. ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60421-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60421-9))

Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, Honetschlager JA, Richards ML & Thompson GB 2010 Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. World Journal of Surgery 34 1192–1202. (<https://doi.org/10.1007/s00268-009-0364-0>)

Landau D, Vini L, A'Hern R & Harmer C 2000 Thyroid cancer in children the Royal Marsden Hospital experience. European Journal of Cancer 36 214–220. ([https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(99\)00281-6](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(99)00281-6))

Nies M, Vassilopoulou-Sellin R, Bassett RL, Yedururi S, Zafereo ME, Cabanillas ME, Sherman SI, Links TP & Waguespack SG 2021 Distant metastases From childhood differentiated thyroid carcinoma: clinical course and mutational landscape. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 106 e1683–e1697. (<https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa935>)

Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO, et al. 2015 Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. New England Journal of Medicine 372 621–630. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406470>)

Bible KC et al., 2021 [1].

American Thyroid Association

2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer

Zielsetzung/Fragestellung

Anaplastic thyroid cancer (ATC) is a rare but highly lethal form of thyroid cancer. Since the guidelines for the management of ATC by the American Thyroid Association were first published in 2012, significant clinical and scientific advances have occurred in the field. The aim of these guidelines is to inform clinicians, patients, and researchers on published evidence relating to the diagnosis and management of ATC.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Vollständige Überarbeitung der ursprünglich 2012 veröffentlichten Leitlinie.

- Repräsentatives Gremium mit Patientenvertretung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist über den Hintergrundtext dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht dargelegt.

Recherche/Suchzeitraum:

- Databases were searched from inception to the date of the search (February 15, 2017, initially and updated in May 11, 2020)
- Ovid Medline In-Process and Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews, and Scopus.

LoE

- The quality and strength of the authors' recommendations based on the body of evidence were reported using the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (**GRADE**)
- [...] there are four categories of quality of evidence: **high quality, moderate quality, low quality, and very low quality.**
- **High-quality evidence** on therapeutic interventions **requires one or more studies at low risk of bias** (e.g., randomized-controlled trials [RCTs] without important limitations), that have consistent results and precise estimates.
- **Very low-quality evidence derives from studies at high risk of bias** (e.g., observational), or inconsistent and imprecise results across studies.

GoR

- **Strong recommendations (“we recommend”)** are those in which the panel is confident that the anticipated desirable effects of following a recommendation clearly outweigh undesirable effects and that the recommendation should be implemented into practice.

- **Conditional recommendations (“we suggest”)** are those in which the panel concludes that the anticipated desirable effects of following these recommendations probably outweigh undesirable effects, but is not confident about this conclusion and there may be reasonable alternative options for consideration in clinical practice
- Along with the **quality of the body of evidence**, the authors considered a **balance between benefits, risks, and burdens of interventions** as an important factor in deciding the strength of the recommendation.
- When the authors deemed that there was a large body of indirect evidence to support the benefit of a recommendation, and in which the evaluation of alternatives in clinical trials would be unproductive and unnecessary, the authors provided **good practice statements [...] based on the authors’ expert opinion [...]**.

Sonstige methodische Hinweise

- “Good practice statements” sind ausschließlich konsensbasiert.
- „Values Statements“ (informiert durch die Patientenvertretung) schildern wichtige Abwägungen bezüglich der Empfehlung und der Evidenz (über das hinaus, was in der Empfehlung und im Text zur Evidenzbasis für die Empfehlung beschrieben wurde).

Empfehlungen: RADIOTHERAPY AND SYSTEMIC CHEMOTHERAPY IN LOCOREGIONALLY CONFINED (STAGES IVA AND IVB) ATC: PRINCIPLES AND APPROACHES

Radiotherapy after complete/near-complete (R0 or R1) resection.

RECOMMENDATION 14

Following R0 or R1 resection, we recommend that good performance status patients with no evidence of metastatic disease who wish an aggressive approach should be offered standard fractionation IMRT with concurrent systemic therapy.

Strength of Recommendation: Strong

Quality of Evidence: Low

GOOD PRACTICE STATEMENT 8

Radiation therapy should begin no later than 6 weeks after surgery.

GOOD PRACTICE STATEMENT 9

Patient goals of care, medical and psychosocial fitness for therapy, potential toxicities, financial considerations, and robustness of social support must be prominently considered in the decision to proceed with aggressive multimodal therapy.

GOOD PRACTICE STATEMENT 10

Cytotoxic chemotherapy can be initiated within 1 week of surgery, providing sufficient healing, in anticipation of subsequent chemoradiation.

Hintergrundinformation:

The best outcomes in terms of both local control and survival in IVA/IVB ATC based upon consistent results from multiple studies appear to be associated with complete/near-complete surgical resection followed by radiotherapy, often administered in combination with chemotherapy; studies are summarized in Supplemental Data S4. Unfortunately, there is inconsistency in outcomes measured, reporting of effectiveness of local control, and in terminology used; multimodality often is also sometimes used to describe surgery and postoperative radiotherapy without chemotherapy. In published reports, there is furthermore always an element of case selection bias; invariably, patients with better performance status, younger age, and less extensive disease receive more aggressive combination therapy. Nevertheless, unselected Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data detailing 516 patients revealed in a multivariate analysis that, along with age, only the combined use of surgical resection and radiotherapy

was identified as an independent predictor of survival (224). Given large patient numbers and the fact that this was a population-based study, these data provide the strongest and least biased evidence presently available. That the combination of surgery and radiotherapy is important is also supported in the form of another smaller population-based study from British Columbia analyzing 75 patients; survival was better in patients who had more extensive surgery and had high-dose radiotherapy with or without chemotherapy (203). Moreover, a meta-analysis of 17 retrospective studies that included 1147 patients also concluded that postoperative radiotherapy reduces the risk of death compared with surgery alone (237).

More recently, although not population based, there have been three analyses of NCDB data obtained from U.S. cancer centers. In one study, longer survival was associated with doses of radiotherapy >59.4Gy—but not with lower doses. There was a survival of 38% at 2 years (median 16 months) in patients who received high-dose radiotherapy after a thyroidectomy—but these accounted for only 5% of the study population, suggesting selection bias (212). In another analysis of patients who had unresected disease, again, a higher radiotherapy dose was associated with greater survival, but so was an “intermediate dose” (defined as 45–59.9 Gy) in patients with unresectable ATC (238). In a third analysis of NCDB data (239), a small survival benefit was found from trimodality treatment.

In general, most single-institution studies also report improved results due to the combination of surgery and radiotherapy (4,66,95,97,200–202,204,206,207,218,240–244). In a multicenter study from Korea (245) involving 329 patients, median survival was 15 months (84 patients) with a 1-year survival of 50% among patients undergoing surgery and radiotherapy compared with 5 months without surgery (50 patients) but with radiotherapy or chemoradiotherapy alone—and only 2 months with no treatment (81 patients).

Assessing the incremental additional contribution of systemic therapy to that of radiotherapy and surgery has been less well studied, but available retrospective data suggest benefit. In patients with stage IVA disease, trimodality treatment was associated with a longer median survival than surgery and radiotherapy without chemotherapy (11.2 months vs. 9.3 months, $p < 0.001$) The difference was maintained in stage IVB patients (9.9 months vs. 5.9 months, $p < 0.001$) and even in patients with metastatic disease (4.9 months vs. 3.5 months, $p < 0.001$).

Most studies report survival only, but those reporting local control generally show improvement with multimodality treatment. For instance, Liu et al. reported a 2-year local control rate of 43% with postoperative radiotherapy compared with 7% in surgery alone in patients without distant metastases (201,206,207,240,246,247). In a recent series from Prasongsook et al., local control was 90% for the lifetime of patients treated with combination chemotherapy and concurrent radiotherapy (248).

In the majority of series, radiotherapy is given after surgery; however, in a few, preoperative radiotherapy has been given. In some series, radiotherapy is “sandwiched” pre- and postoperatively (95,97). For instance, Tennvall et al. initially used a “sandwich” approach with preoperative chemoradiotherapy followed by surgery then further chemoradiotherapy—but subsequently instead administered preoperative chemoradiation then surgery, then adjuvant chemotherapy without radiation (220). In their latest series, 17 out of 23 patients were able to undergo some form of surgery, 2 with gross residual disease. Despite this approach, the median survival was only 2 months (220); this approach has not been adopted by other centers, although some have utilized preoperative chemotherapy alone (219,221).

In a recent series comparing outcomes from an intensive combined modality approach (surgery, when feasible, followed by chemo-intensity-modulated radiotherapy [IMRT] using taxanes) versus historical pre-IMRT approaches combined with doxorubicin, all-stage overall survival at 1 year improved from 10% to 43% (248). In comparing stage-specific outcomes, however, differences in overall survival among patients receiving the most intensive trimodal therapy were only statistically significant among stages IVA and IVB patients.

In patients with initially resectable disease, there does not appear to be any substantive evidence that preoperative radiotherapy is preferable to postoperative radiotherapy. Surgical resection may therefore reasonably be performed first, with postoperative chemoradiotherapy given subsequently. However, in patients with initially unresectable disease, chemoradiotherapy may rarely enable subsequent resection and should be considered in patients with good performance status and without significant metastatic disease. However, the potential benefit in a few must be weighed against the risk of toxicity in a population

of patients, the majority of whom still have poor survival. It is unclear if patients with incidentally detected ATC after thyroidectomy benefit from radiotherapy (249).

Toxicities from radiotherapy and chemoradiotherapy, risks versus benefits. The reported benefits from aggressive bi- or trimodal therapy, however, must be carefully balanced with patient goals of care and expected negative impacts on short- and long-term quality of life. Quality-of-life data are completely lacking. However, historical data reporting toxicities from prior approaches exist, but must also be viewed in light of current use of IMRT, which reduces toxicities to normal adjacent structures. It is nevertheless clear that short-term toxicities from multimodal therapy in the setting of ATC are extreme, but confounded by issues arising from the cancer itself. For example, Prasongsook et al. reported a 60% hospitalization rate and a temporary requirement for feeding tube placement in 60% among ATC patients undergoing trimodal therapy (248). Prasongsook et al. also reported a 3% mortality rate during multimodal therapy in ATC (248). Chronic problems such as lymphedema, limited neck range of motion, and chronic dry mouth are also common and irreversible. Hence, it is imperative to discuss such complications with patients so as to insure their informed decision-making.

There are few specific data on radiation toxicity in patients being treated for ATC. The available data are outlined above. In general, it can be assumed that toxicity is similar to that seen in the treatment of other head and neck cancers but is dependent on the volume being treated and the radiation dose prescribed and if concurrent chemoradiation is given. Serious complications are rare following well-planned external beam radiation therapy. Acute toxicity at the end of a course of radiation therapy includes skin erythema and moist desquamation and mucositis of the esophagus, trachea, and larynx and also xerostomia. Late toxicity includes skin telangiectasias, skin pigmentation, soft tissue fibrosis, and mild lymphedema, usually appearing just below the chin. Esophageal stenosis can usually be treated by dilatation, but gastric tube (G-tube) dependency. Tracheal stenosis is rare.

Two large series on the use of external beam radiation therapy without concurrent chemotherapy in DTC reported no Radiation Therapy Oncology Group grade IV toxic effects (250,251). However, in a series of 12 ATC patients, 23% experienced acute or chronic morbidity requiring hospitalization, and 2 out of 5 long-term survivors who were treated with concurrent chemoradiation had esophageal stenosis (one required a permanent G-tube) (244).

Timing and sequencing of perioperative radiotherapy and/or systemic chemotherapy. There are no definitive data to indicate when radiotherapy and chemotherapy should start or how they should be sequenced. Some physicians may prefer sequential therapy. However, given that ATC grows very rapidly, it is probably prudent to start therapy as soon as feasible. Radiotherapy can generally begin after postoperative healing has transpired and when the patient has recovered sufficiently to lie supine and tolerate immobilization. In particular, radiation treatment planning should begin expeditiously when postoperative swelling has diminished, ~2 to 3 weeks after surgery. Depending on the time required for treatment planning, treatment may start with a parallel opposed pair beam arrangement until the final treatment plan is available, which should be less than 5 business days. In terms of time of initiation of systemic therapy if elected, this too should begin expeditiously. However, systemic chemotherapy can often be initiated more quickly after surgery than can radiotherapy, as less postoperative healing is required for its safe administration. In a single-institution series, Prasongsook et al. reported a median time from surgery to chemotherapy of 19 days, and median time from surgery to radiotherapy initiation of 27 days (248).

Radiotherapy and/or chemotherapy in patients with unresectable or gross residual locoregionally confined disease

RECOMMENDATION 15

We recommend that patients who have undergone R2 resection or have unresectable but nonmetastatic disease with good performance status and who wish an aggressive approach be offered standard fractionation IMRT with systemic therapy. Alternatively, in BRAFV600E-mutated ATC, combined BRAF/MEK inhibitors can be considered in this context.

Strength of Recommendation: Strong

Quality of Evidence: Low

RECOMMENDATION 16

In patients with unresectable disease during initial evaluation in whom radiotherapy and/or systemic (chemotherapy or combined BRAF/MEK inhibitors) therapy render the tumor potentially resectable, we recommend reconsideration of surgical resection.

Strength of Recommendation: Strong

Quality of Evidence: Low

RECOMMENDATION 17

Among patients who are to receive radiotherapy for unresectable thyroid cancer or in the postoperative setting, IMRT is recommended.

Strength of Recommendation: Strong

Quality of Evidence: Low

RECOMMENDATION 18

The use of cytotoxic chemotherapy involving a taxane (paclitaxel or docetaxel), administered with or without anthracyclines (doxorubicin) or platin (cisplatin or carboplatin), is recommended in patients treated with definitive-intention radiation.

Strength of Recommendation: Strong

Quality of Evidence: Low

GOOD PRACTICE STATEMENT 11

In patients of poor performance status, palliative or preventative (no residual disease present) locoregional radiotherapy over high-dose radiotherapy is suggested.

Hintergrundinformation:

Even among patients who do not have resectable disease, or who have an R2 resection, radiotherapy can achieve local control; several series, however, show a radiation dose/response relationship with outcomes. These data must be interpreted with caution as all such studies are retrospective with selection bias; patients with less extensive disease and better performance status and better expected outcomes are more likely to be given high-dose radiotherapy. Levendag et al. Reported that patients who received <30 Gy had a median survival of 1 month compared with 3.3 months if >30 Gy was given (225). Pierie et al. reported that ATC patients who had ≥ 45 Gy had better survival (200). Swaak-Kragten et al. reported that median survival was 5.4 months if given >40 Gy but only 1.7 months if less <40 Gy was given (201). Wang et al. reported a median survival was 3 months if <40 Gy and 11 months if >40 Gy was administered (226). In a recent report on the experience with radiotherapy and weekly doxorubicin, a median survival of 6 months was reported, but a radiotherapy dose ≥ 50 Gy was associated with a median survival of 8.4 months, and, if >60 Gy was given, the median survival was highest at 14 months (252). These studies collectively suggest that higher dose radiotherapy is associated with longer survival and moreover that IMRT should be used to deliver these doses safely and effectively.

How to most appropriately select patients for aggressive multimodal therapy remains uncertain, but patients with good performance status and no metastases should probably be offered high-dose tumor bed radiotherapy. There is, however, also the suggestion that patients with limited metastatic disease may benefit from an aggressive approach to the local and regional disease to ensure local tumor control. Levendag et al. reported that median survival in patients with metastatic disease was improved if local control was achieved (8 months vs. 2 months) (225).

In the analysis of data from the NCDB discussed above, patients with stage IVC disease had slightly better survival after trimodality treatment than after bimodal therapy (surgery and radiotherapy, IVC 4.9 months vs. 3.5 months, $p < 0.001$). In contrast, both Liu et al. and Prasongsook et al. reported no survival benefit from multimodality treatment in patients with clearly metastatic disease at diagnosis. Thus, enthusiasm for aggressive therapies must be tempered in consideration of the overall poor survival of patients with metastatic disease and in light of patient wishes.

For patients with poor performance status who decline—or who would not be expected to tolerate—high-dose radiotherapy, low-dose radiotherapy may be of palliative benefit with respect to control of local disease/symptoms, but there are few supporting data. Juror and associates reported a 40% CR rate from radiotherapy, and a 42% PR rate for an overall RR of 82%, and a trend to increased survival with higher doses. Higher doses of radiotherapy, however, were not associated with improved RRs (doses of less than 20 Gy were excluded) (205). Thus, there is probably a reasonable chance of transient response to palliative radiotherapy using modest doses. However, in the analysis of NCDB data, by Glaser et al., a survival benefit was only seen in patients who received greater than 59.4 Gy (212). In contrast, in the series of patients with unresected ATC from the NCDB, Pezzi et al. showed no survival benefit from <45 Gy compared with no radiotherapy; however, there was improved survival associated with 45–59.9 Gy compared with less or no radiotherapy (238). Importantly, outcome measures included survival and not symptom or local control, and so, a palliative effect of low-dose radiation (often given in large fractions such as 3 Gy times 10 (30 Gy) or 4 Gy times 5 (20 Gy) is uncertain. There are few data on quality-of-life impacts in these patients. Lessened toxicity in response to a palliative radiotherapy program could therefore prompt consideration of such an approach in symptomatic patients not considered appropriate for high-dose radiotherapy because of considerations such as performance status, widespread metastatic disease, or patient wishes.

Radiotherapy treatment volume and techniques (conventional, altered fractionation, IMRT, adaptive radiotherapy, proton therapy). The radiotherapy treatment volume required to optimally treat either unresected or postoperative ATC is generally very large (thyroid gland or operative bed, bilateral level II–V cervical nodes, level VI central neck nodes, and upper mediastinal nodes to the carina), with an element of compromise therefore required in efforts to achieve acceptable toxicity. A variety of conventional two-dimensional and three-dimensional planning techniques have been used over the years; however, with IMRT, it is possible to generate concave dose distributions and dose gradients with narrow margins so as to enable treatment of complex treatment volumes minimizing dose to adjacent normal structures such as spinal cord, larynx, esophagus, brachial plexus, and salivary glands. In the rare instance that chemoradiotherapy produces a rapid reduction in the tumor volume, there may also be a role for adaptive radiotherapy and replanning radiotherapy to ensure adequate treatment of the tumor volume while avoiding higher doses to organs at risk and to treat a smaller high-dose tumor volume and potentially reduce toxicities.

There is strong evidence of the benefit of IMRT in improving outcomes and reducing toxicity in other head and neck cancers (253,254). Although there is insufficient evidence in a systematic review to propose evidence-based recommendations for ATC, given the dosimetric advantages and potential reduction in toxicity, IMRT should be offered to patients with ATC as an alternative to conventional treatment planning (255). The availability of intensity-modulated proton therapy may offer an advantage over IMRT in reducing radiotherapy dose to normal structures such as the larynx, esophagus, and salivary glands—but evidence of incremental clinical benefit over IMRT is presently lacking.

Using hyperfractionation may also increase radiotherapy RRs, at the cost of increased physical toxicity and financial burden—but with the advantage of shorter overall treatment time compared with conventional radiotherapy (which theoretically can reduce the risk of tumor cell repopulation). This latter effect may be important in rapidly growing ATC, and has been used in combination with chemotherapy in several studies. In a study of radiotherapy alone, Wang et al. found that hyperfractionated radiotherapy resulted in longer median survival compared with conventional fractionation (13.6 months vs. 10.3 months), although the difference was not statistically significant (226). In a small number of patients, Kobayashi et al. reported better local control with postoperative hyperfractionated radiotherapy than conventional radiotherapy (242). In contrast, Dandekar et al. reported that a hyperfractionated accelerated protocol with larger fraction sizes than usually given conferred significant toxicity but no survival advantage (256). One study used high-dose, short-course hypofractionated radiotherapy to complete radiotherapy in a shorter time and reported it to be effective with comparable local control and toxicity compared with conventional fractionation (257).

Role of chemotherapy combined with radiotherapy as neo/adjuvant therapy in locoregionally confined (stages IVA or IVB) ATC. In the past, when chemoradiotherapy was given for thyroid cancer, radiotherapy was most often combined with doxorubicin, reported in a series of single-institutional studies. Although these reports have not shown consistent benefit, there is increasing evidence that taxanes, which are also radiosensitizing agents, may be more effective chemotherapeutic agents than those traditionally used in ATC (218,244,258). Kawada et al. (259) alternatively reported a discouraging RR of only 14% to docetaxel monotherapy in advanced ATC. Encouraging results, however, have been reported when taxanes are combined with radiotherapy. Troch et al. reported four CR and two PR among six patients treated with combined docetaxel and IMRT, with five of six patients surviving >21 months (260). Similarly, among 10

consecutively treated IVA and IVB ATC patients with locoregional disease, Foote et al. (230) reported that five patients were alive and cancer-free having been followed >32 months with a median overall survival of 60 months (overall survival at 1 and 2 years was 70% and 60%, respectively) in response to IMRT combined with adjuvant and radiosensitizing chemotherapy, including docetaxel plus doxorubicin. In an updated report examining 30 patients receiving multimodal therapy and 18 treated with palliative intention, median overall survival was 21 months compared with 3.9 months in the pooled multimodal therapy versus palliative intention groups (HR, 0.32; $p = 0.0006$). Among patients with stage IVB disease, median overall survival was 22.4 months among multimodal therapy, versus 4 months among palliative intention patients (OR 0.12; [CI 0.03–0.44]; $p = 0.0001$), with 68% multimodal therapy versus 0% palliative intention patients alive at 1 year; however, the cohort size was small, all multimodal therapy patients received both chemotherapy and IMRT, and the study was historical and not randomized. Hence, although this study suggests improved outcomes in response to multimodal therapy in IVA/IVB ATC, it does not specifically clarify the incremental value of the addition of chemotherapy to IMRT. Among patients with stage IVC cancer, overall survival did not differ by therapy in the same study (248), suggesting also that improved outcomes are concentrated in patients without distant metastases. In a small series of 18 patients from Egypt, debulking surgery followed by concurrent chemoradiotherapy with docetaxel and further chemotherapy was shown to be feasible and effective (261).

Altered fractionation can be combined with chemotherapy (referred to as concurrent chemotherapy), but with the risk of increased toxicity. Altered fractionation does not prevent the initiation of chemotherapy after completion, and, as overall treatment time is reduced with altered fractionation schedules, chemotherapy may be started sooner than after conventional radiotherapy.

To date, there has been no comparison of altered fractionation radiotherapy alone or combined with chemotherapy compared with conventional chemoradiotherapy, and either may be considered depending on institutional preferences.

SYSTEMIC THERAPEUTIC APPROACHES TO LOCALLY ADVANCED UNRESECTABLE AND/OR METASTATIC DISEASE

Systemic therapy for unresectable stage IVB and stage IVC patients

RECOMMENDATION 19

Among ATC patients with unresectable or advanced disease wishing aggressive therapy, we suggest early initiation of cytotoxic chemotherapy as an initial and potentially bridging approach until mutational interrogation results and/or mutationally specified therapies might be available, and if appropriate.

Strength of Recommendation: Conditional

Quality of Evidence: Low

Hintergrundinformation:

In advanced disease, decisions related to the timing and administration of systemic therapies relative to palliative local therapies depend greatly on the following: the patient's goals of care, the burden of distant metastatic disease and threat(s) imposed by said disease, the patency and stability of the airway, prior therapies, the availability of attractive therapeutic options including clinical trials, patient clinical condition and comorbidities, and whether the patient's tumor harbors a targetable mutation in which personalized targeted therapy is readily available and affordable. Figures 1 and 2 illustrate in broad strokes approaches to patients with locally advanced or metastatic disease taking these factors into account. Because of the paucity of data indicating comparative efficacies of various candidate systemic therapies in this context, and the critical need for better data in this context, clinical trials should be prominently considered if available and feasible. Inclusion criteria for clinical trials can be rigid; thus, if a clinical trial is an option for the patient, this should be considered early on and be expeditious. Critically, many clinical trials require good performance status and commonly also the ability of patients to swallow intact tablets/capsules, thus excluding the sickest ATC patients from studies and from potentially life-extending therapies, and in the process having the potential to bias study results to have uncertain relevance to many ATC patients.

Expeditious therapy initiation. Given the very aggressive nature of ATC and imminent threat from disease progression, expeditious treatment initiation is critical among patients wishing an aggressive approach. As described below, anthracyclines (doxorubicin) and taxanes (paclitaxel, docetaxel) have modest and often

disappointing and only transient clinical activity in advanced ATC. While awaiting molecular information or targeted drug approval, radiotherapy and/or the expeditious initial use of these cytotoxic chemotherapy drugs as “bridging” chemotherapy are prudent among patients wishing aggressive treatment (Table 6). Furthermore, productively targetable alterations may not exist in a particular tumor, or targeted therapy may not be available, making cytotoxic chemotherapy the only viable systemic therapeutic option. Consequently, the early application of “bridging” cytotoxic chemotherapy has been used in clinical practice, reported in the literature (263), and is being used in at least one first-line ATC therapeutic clinical trial (NCT03181100), so as to ensure that a potentially effective therapy is not withheld or delayed. This is a strategy of strong consideration in clinical practice and in other trial designs.

Systemic therapy: targeted approaches

RECOMMENDATION 20

In BRAFV600E-mutated IVC and in unresectable IVB ATC patients who decline radiation therapy, initiation of BRAF/MEK inhibitors (dabrafenib plus trametinib) is recommended over other systemic therapies if available.

Strength of Recommendation: Strong

Quality of Evidence: Low

Values Statement regarding Recommendation 20

The authors—including patient advocates—for this recommendation placed a high value on available and emerging data indicating the potential for profound benefit from using this approach in a setting where little hope had previously existed, supporting the strong recommendation made in the presence of low-quality evidence.

RECOMMENDATION 21

In BRAFV600E-mutated unresectable stage IVB ATC in which radiation therapy is feasible, chemoradiotherapy or neoadjuvant dabrafenib/trametinib represents alternatives to initial therapy.

Strength of Recommendation: Conditional

Quality of Evidence: Low

Hintergrundinformation:

Mutation-guided individualized targeted therapeutic strategies are now increasingly finding application, especially in advanced or initially unresectable ATC. Retrospective assessments of outcomes observed from using this strategy are now being published, with emerging evidence to support a potential survival advantage to the use of targeted therapy in ATC in one recent study (HR in response to use versus nonuse of targeted therapy, 0.49; [CI 0.39–0.63]; $p < 0.001$) (264).

BRAF_{V600E}-mutated ATC. Because targetable somatic mutations in ATC may suggest potentially efficacious personalized therapeutics, most centers with ATC expertise interrogate tumors for mutations early on so as to define later candidate opportunities that may exist in this space. Among ATCs, BRAF_{V600E} is the most commonly encountered productively actionable mutation, seen in 50–70% of cases (74–76). When PTC coexists in the pathology specimen with ATC, over 90% may harbor a BRAF_{V600E} mutation (126). In May 2018, the BRAF/MEK inhibitor combination, dabrafenib plus trametinib, was approved by the U.S. FDA for ATC patients harboring a BRAF_{V600E} (but not other) mutation. BRAF-directed therapy can induce prompt and impressive tumor regression in these patients, and therefore, use of these drugs in stage IVC patients is recommended in BRAF_{V600E}-mutated patients. In BRAF_{V600E}-mutated ATC patients with unresectable stage IVB disease, however, consideration of upfront chemoradiation is the current standard. Alternatively, when upfront chemoradiation may be contraindicated or not desired by the patient, systemic therapy with BRAF-directed therapy can be considered. Neoadjuvant use of dabrafenib plus trametinib is also being explored as a way to convert an unresectable primary tumor to resectable (221,222). Moreover, there are now emerging data to suggest that surgical resection following favorable response to neoadjuvant BRAF inhibitory therapy can lead to prolonged survival (94% 1-year overall survival, $n = 20$) (264).

In particular, dabrafenib (150mg twice daily) combined with trametinib (2mg daily) was studied in a prospective, nonrandomized clinical trial of patients with BRAF_{V600E}-mutated ATC (116). Data presented to the FDA on 23 evaluable patients showed an overall RR of 61% [CI 39–80%]; CR was seen in 4% and PR in 57%. Response duration was ≥ 6 months in 64% of responding patients and overall survival was 80% at 1 year. In this clinical trial, all patients had an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0–1 and patients who were unable to swallow pills were excluded; thus, patients enrolled in this trial may have had a lesser tumor burden and could have biased results. Recently updated results presented at the European Society of Medical Oncology 2018 (265) indicated that that median overall survival was 86 weeks [CI 35 weeks–not estimable], and median progression-free survival was 60 weeks by investigator assessment [CI 20 weeks–not estimable]; the study, however, included some IVA and IVB patients. Single-agent BRAF inhibitor therapy alternatively using vemurafenib was studied in seven BRAF-mutated ATC patients, with two responses noted (266). Vemurafenib/cobimetinib (MEK inhibitor) in combination with immunotherapy is currently also being studied in a prospective clinical trial (NCT03181100). There is consensus that at least BRAF_{V600E} mutational analysis should be undertaken early-on and urgently in ATCs. Rapid BRAF testing can be performed by IHC (33) if there is available and viable tissue, or potentially by cfDNA blood-based “liquid biopsy” testing of peripheral blood (113) as alternatives to more comprehensive and definitive, but time-consuming, mutational interrogation.

RECOMMENDATION 22

In BRAF nonmutated patients, radiation therapy with concurrent chemotherapy should be considered in an effort to maintain the airway in patients with low burden of metastatic disease.

Strength of Recommendation: Strong

Quality of Evidence: Low

Hintergrundinformation:

BRAF-nonmutated ATC. In patients whose tumors do not harbor a BRAFV600E therapeutically targetable mutation or where mutational status is unknown, patient goals of care, disease extent, and threats imposed by disease should together especially inform the election and timing of the application of systemic therapy. In cases in which the patient is stage IVB or stage IVC with a low burden of distant metastatic disease and/or symptomatic or imminently threatening locoregional disease that can be treated with radiation therapy to the neck, external beam radiation therapy +/- concomitant chemotherapy should be a priority to reduce risk of asphyxiation. If radiation is intended, a more definitive IMRT course is preferable, best with coadministration of cytotoxic chemotherapy such as a taxane with or without cis- or carbo-platinum or with doxorubicin (e.g., docetaxel plus doxorubicin), with restaging scans performed midway through any longer IMRT course so as to assess for early distant disease progression. If there is rapid progression of distant metastatic disease, immediate change of systemic therapy should be offered. Clinical trials, particularly those that are mutation targeted, should be considered in patients who are healthy enough to participate, given some success in targeting the BRAFV600E oncogene in ATC. Molecular testing, to include fusion testing, and referral to trials should be made very early on in the diagnosis so as to minimize delay in initiation of systemic therapy, also realizing that other potentially productively targetable mutations may present therapeutic opportunities beyond those involving cytotoxic chemotherapy, as discussed in the following sections.

RECOMMENDATION 23

In NTRK or RET fusion ATC patients with stage IVC disease, we suggest initiation of a TRK inhibitor (either larotrectinib or entrectinib) or RET inhibitor (either selpercatinib or pralsetinib), preferably in a clinical trial, if available.

Strength of Recommendation: Conditional

Quality of Evidence: Very Low

Hintergrundinformation:

NTRK, RET, and ALK fusions in ATC. NTRK and RET fusions are rare events found in solid tumors—including in PTC, PDTC, and ATC—and are almost always mutually exclusive of other oncogenic driver mutations. Thus, in a patient without another candidate oncogenic driver, fusion testing should be performed. The TRK inhibitors, larotrectinib and entrectinib, are FDA approved for pediatric and adult patients with NTRK fusion, but not NTRK-mutated, solid tumors. While trials did enroll thyroid cancer patients, specific

histologies were not teased out in initial reports. Thus, we recommend that patients who are able to participate in clinical trials with these drugs continue to do so until more data specifically relevant to response and progression-free survival in ATC patients with NTRK fusions are available. If a trial is not available, consideration of commercial use of the drug is recommended if available, with parallel close monitoring for PD. Currently, clinical trials with selective NTRK inhibitors are ongoing (e.g., NCT02576431, NCT02122913, NCT02568267, NCT02650401).

Larotrectinib is an inhibitor of TRK 1–3 and was studied in 55 patients with NTRK fusion solid tumors, of whom 5 had thyroid cancer (histologies not specified) (267). All thyroid cancer patients achieved a response (four PR and one CR), but it is unclear whether any of these were ATCs. Entrectinib also inhibits TRK 1–3 but in addition also inhibits the ALK and ROS1 tyrosine kinases, and is also approved for NTRK fusion solid tumors. Five thyroid cancer patients were included in the clinical trial that led to the FDA approval, however, histologies were not specified (268). One of five thyroid cancer patients achieved a PR to therapy. ROS1 fusions, which are exceedingly rare in PTC, are likely also seen in ATC, in very rare instances. A case of a patient with PTC successfully treated with entrectinib has been reported (269). Clinical trials for ROS1 fusion thyroid cancers should be sought, if available. The selective RET inhibitor, selpercatinib, is also now FDA approved as of May 2020 for patients with RET fusion thyroid and lung cancer, as well as for patients with RETmutated MTC. This approval was based on the results of a phase 1/2 trial that enrolled 170 thyroid cancer patients, of whom 19 had RET fusion thyroid cancer (270). Only two ATC patients were enrolled in the trial and one of these patients responded for 18 months to selpercatinib. Given the sparse data in ATC with respect to selective RET inhibitors, we recommend their use in ATC in the clinical trial setting. ALK fusions are very rare in ATC and there is only case report of patients with ALK fusion who were successfully treated with ALK inhibitors (120,271). Again, given limited information, ALK inhibitors are preferably used in a clinical trial setting.

Antiangiogenic drugs. In patients without a BRAFV600E mutation, or in the setting of patients who do not respond to—or who progress through—personalized targeted therapy, there are few data to support the use of any one class of drug. Historically, cytotoxic chemotherapy has been used, but responses to these are often very short-lived. Thus, interest in targeted molecular therapy with antiangiogenic drugs in ATC has resulted in several clinical trials (272–274). Only one antiangiogenic drug, lenvatinib, a multikinase inhibitor of VEGFR 1–3, FGFR 1–4, PDGFR, RET, and kit (FDA approved for DTC) has shown efficacy in a prospective clinical trial done in Japan, and on this basis is approved for use in Japan (245). Of 17 ATC patients, 4 (24%) responded, with a median overall survival of 10.6 months. Other retrospective studies have shown some efficacy in ATC (263,275). However, an intended confirmatory phase 2 trial of lenvatinib undertaken in ATC through the International Thyroid Oncology Group was closed at interim analysis due to lack of efficacy. Sorafenib, axitinib, gefitinib, and pazopanib used as a single agent have not shown promising results, suggesting that kinase inhibitors may collectively have little activity in ATC (276–279).

One of the major limitations of using antiangiogenic drugs in ATC patients is the risk of bleeding in this patient population where disease often invades the trachea, esophagus, and great vessels. Rapid tumor shrinkage could alternatively lead to bleeding and/or fistula when these structures are invaded with tumor (280–283). Patients who are being treated with potent antiangiogenic drugs should be warned about these potential risks.

Immunotherapy

RECOMMENDATION 24

In IVC ATC patients with high PD-L1 expression, checkpoint (PD-L1, PD1) inhibitors can be considered first-line therapy in the absence of other targetable alterations or as later line therapy, preferably in the context of a clinical trial.

Strength of Recommendation: Conditional

Quality of Evidence: Low

Hintergrundinformation:

Immunotherapy for patients with ATC is also currently under investigation. Small studies have shown that ATC tumors express immune markers such as PD-L1 and immune infiltration is a hallmark of this disease (284,285). While checkpoint inhibitors are approved across a variety of solid tumors, none is FDA approved specifically for ATC.

Spartalizumab, an anti-PD-1/PD-2 immunotherapy drug, has been studied in ATC (286). The primary objective of the phase 2 portion of this trial was to determine the overall RR by RECIST v1.1. The RR was 19% (five PR and three CR observed). Twelve BRAFV600E-mutated ATC patients participated in this trial and the RR in this group was only 8% (1 of 12 BRAFV600E-mutated patients obtained a PR). The median overall survival in the entire cohort was 5.9 months, with 40% of patients alive at 1 year. The median progression-free survival was 1.7 months. Interestingly, those patients with PD-L1 expression of <1% had a median overall survival of 1.6 months and there were no responses in this group; however, those with PD-L1 expression of 1–49% and ≥50% had a median overall survival that had not been reached and an overall RR of 18% (2/11) and 35% (6/17). It should be noted that at the time of the writing of these guidelines, spartalizumab is not FDA approved and is not commercially available.

Several clinical trials using immunotherapy in combination with other systemic agents or with radiation are underway (NCT03181100; NCT03122496; NCT02239900; NCT02404441). There are anecdotal reports of combination therapy involving immunotherapy showing responses in ATC (287). In addition, there are now retrospective data to also indicate apparently improved ATC outcomes when immunotherapy is added to targeted therapy in ATC (OR 0.58, [CI 0.36–0.94], $p = 0.03$) (264).

mTOR inhibitors

Methodikernmerkung: Es wurde keine Empfehlung formuliert.

Hintergrundinformation:

mTOR inhibitors. Everolimus is a rapamycin analogue that inhibits mTOR. Three clinical trials with everolimus have included patients with ATC (288–290). All three of these trials included fewer than 10 ATC patients and none had more than one responder. However, in two of these studies, one patient in each trial had a dramatic response to everolimus. The trial by Hanna et al. included molecular analysis of thyroid cancer patient tumors. It was noted that although the median progression-free survival was short in the ATC group, in the larger cohort of thyroid cancer, those with a mutation in the PI3K/mTOR/AKT pathway had a median progression-free survival of 15.2 months. One patient had a TSC2 mutation and had a PR that lasted nearly 18 months. Wagle et al. (121) describe this case in great detail in a separate publication. Another ATC patient had an NF1 mutation and had SD that lasted for 26 months. Thus, patient selection for PI3K/mTOR/AKT pathway mutations may be important in ATC, although a larger trial with selected patients is needed. A second-generation mTOR inhibitor trial was recently completed with results currently unavailable (NCT02244463).

Vascular disrupting agents

Methodikernmerkung: Es wurde keine Empfehlung formuliert.

Hintergrundinformation

Vascular disrupting agents. Fosbretabulin, a prodrug of the investigational antimicrotubule disrupting agent combretastatin, was assessed in a phase 2 trial in ATC, producing no PR or CR in ATC patients. However, SD was seen in 7 of 26 patients with a median survival of 4.7 months and 23% of patients surviving 1 year (291). This drug is not presently commercially available.

Systemic therapy: cytotoxic chemotherapy

GOOD PRACTICE STATEMENT 12

Patients with BRAF wild-type (BRAF “negative” or unknown mutation status) IVB unresectable or metastatic ATC wishing an aggressive approach and not receiving chemoradiation should be encouraged to participate in clinical trials given the rarity of ATC, the paucity of data in support of improved survival or quality of life from any systemic therapeutics, and the need to develop evidence-based safe and effective therapeutic approaches in advanced ATC.

RECOMMENDATION 25

In metastatic ATC patients lacking other therapeutic options including clinical trials, we suggest cytotoxic chemotherapy including a taxane and/or an anthracycline or taxane with or without cis- or carboplatin.

Strength of Recommendation: Conditional

Quality of Evidence: Low

Hintergrundinformation:

Taxanes. A nonrandomized multicenter clinical trial conducted by Ain et al. demonstrated that the taxane paclitaxel administered weekly or every 3 weeks resulted in transient disease regression in 53% of 19 evaluable patients, with anecdotal evidence suggestive that weekly therapy may be superior to every 3-week 96-hour infusional therapy (258). However, reported dosages of paclitaxel (225 mg/m² IV weekly) were incorrect (Kenneth Ain, pers. comm.), as paclitaxel dosages should instead be 60–90 mg/m² IV weekly to assure safety. The WHO criteria were used to determine response, but maintenance of response was required for only 2, rather than the typical 4 weeks utilized in the RECIST criteria, making study results difficult to interpret in the context of studies using RECIST response criteria. The median overall survival was 24 weeks.

Anecdotal experience, however, suggests that single-agent paclitaxel can have disease-modifying effects in some patients and may impact survival in a subset of treated patients. Furthermore, a recent report indicated also that docetaxel at a dosage of 60 mg/m² IV administered as a single agent every 3 weeks can occasionally also even produce CR—but more commonly stabilize disease for a period of time (259). In this study, one of seven patients had a CR lasting 50 weeks, but median time to progression was only 6 weeks.

Anthracyclines and platins. Published studies of the application of doxorubicin in ATC generally discuss its use in combination with surgery and radiotherapy, making assessment of RRs and impact on survival uncertain in advanced disease (220,292). However, in a trial conducted by the Eastern Cooperative Oncology Group (293) from 1976 to 1982, 84 patients with advanced progressive thyroid cancer of all histotypes (not specifically ATC) were randomized to receive doxorubicin alone (60 mg/m² IV every 3 weeks) or doxorubicin plus cisplatin (60 mg/m² IV doxorubicin, 40 mg/m² cisplatin IV every 3 weeks). In 37 patients with ATC on this study, doxorubicin alone produced no CR and 1 PR in 21 treated ATC patients, while doxorubicin plus cisplatin yielded 3 each CR and PR of 18 treated ATC patients (PR+CR: 5% vs. 33%; $p < 0.03$). Median survival in ATC was only 2.7 months, but two responses to doxorubicin plus cisplatin were durable at 41.3 and 34.7 months, suggesting a possible impact on survival in select patients with ATC. Doxorubicin, 20 mg/m² IV weekly or 60–75 mg/m² IV every 3 weeks, is the only cytotoxic chemotherapy specifically approved by the FDA for use in ATC.

APPROACHES TO BRAIN METASTASES

RECOMMENDATION 26

In ATC patients considering therapy, we recommend brain MRI assessing the presence of brain metastases at time of diagnosis as a part of initial staging and when symptoms otherwise prompt concern.

Strength of Recommendation: Strong

Quality of Evidence: Low

Hintergrundinformation:

Clinically apparent brain metastases at presentation are relatively unusual in ATC, occurring in *1–5% of patients, but they are associated with worse prognosis (41,66,199,294,295). Chiu et al. (295) studied 47 cases of all types of thyroid cancer that had metastatic disease to the brain. Brain metastases were most commonly detected during the monitoring of the patient after the original diagnosis of thyroid cancer, but were the initial manifestation of thyroid cancer in 15%. Patients with brain metastases tended to be older and had more aggressive disease; 11 of the 47 (23%) had ATC. In ATC patients with brain metastases, 56% had locoregional invasion, and 89% had locoregional cervical node involvement. The median time interval from ATC diagnosis to brain metastases diagnosis was 0.7 years, with median time from diagnosis of brain lesions to death being 1.3 months; disease-specific mortality was 100%. Salvati et al. (294) reported solitary

brain metastases in 12 patients with thyroid cancer, 5 of whom had ATC; median size of brain metastases in the ATC patients was 4 cm. All patients were treated with surgical removal and radiotherapy. The median survival of the five patients with ATC was 9 months (individual survival in months: 7, 8, 9, 10, 10).

Brain MRI and CT scans are more sensitive in detecting brain lesions than FDG PET scans, with evidence suggesting that brain MRI is more sensitive than CT (294,296); therefore, MRI should ideally be performed before initiating systemic therapy as a part of initial ATC staging.

RECOMMENDATION 27

In ATC patients with neurologic brain compressive symptoms or signs, we recommend dexamethasone (4–16 mg/day).

Strength of Recommendation: Strong

Quality of Evidence: Low

RECOMMENDATION 28

In ATC patients with brain metastases, referral to neurosurgery/radiation oncology should be made.

Strength of Recommendation: Strong

Quality of Evidence: Low

GOOD PRACTICE STATEMENT 15

Patients with brain metastases may be expected to be at increased risk if operating motor vehicles or if placed in a situation in which they may jeopardize themselves or others and therefore should be appropriately counseled.

Hintergrundinformation:

Salvati et al. (294) found a statistically significant improvement in survival ($p = 0.03$) among ATC patients undergoing gross total removal of brain metastases compared with patients undergoing subtotal removal. Surgical treatment resulted in improvement in quality of life and improvement in neurological symptoms. However, the number of patients studied was small, being three for total removal (survival 9, 10, and 10 months) and two for subtotal removal (survival 7 and 8 months), and selection bias may be a significant issue in this study.

There are insufficient data to make a recommendation for or against stereotactic radiotherapy in patients with ATC and brain metastases versus resection (295), but the poor prognosis of ATC and the logistical advantages of stereotactic radiotherapy make it preferable to surgery in most patients. Carefully to be considered in the decision-making process, however, is whether other systemic diseases are imminently threatening, coupled with consideration of the patient goals of care. Multiple lesions not amenable to stereotactic radiotherapy should instead be treated with whole-brain radiation therapy, else the patient should be referred to hospice care.

There is no published evidence that systemic therapy is effective in treating brain metastases from ATC, however, dabrafenib does cross the blood/brain barrier. Although VEGF-R-directed kinase inhibitors penetrate the central nervous system, it should be noted that they may be detrimental by increasing risk of bleeding into brain metastases in the case of untreated brain metastases (297,298).

Ryken et al. (299) published guidelines for patients with brain metastases from a variety of different tumors, recommending that patients with brain metastases with mass effect be treated with 4–8 mg/day of dexamethasone as the initial dose. Patients with moderate to severe cranial symptoms should be considered to receive 16 mg/day (generally 4 mg, four times daily) (299). It is recommended that there be discussion of the long-term issues regarding corticosteroid administration, and pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis may be a consideration.

Mikkelsen et al. (300) provided guidelines that did not recommend routine prophylactic use of antiseizure medications for adult patients with brain metastases who have not yet had a seizure. There is a paucity of relevant controlled studies. A single underpowered RCT did not detect a statistically significant difference

in seizure activity in patients who prophylactically received antiseizure medication and those who did not (301), but further clarity is needed on this issue.

APPROACHES TO BONE METASTASES

RECOMMENDATION 29

In patients with ATC with symptomatic or threatening bone metastases—but without structural compromise or threatened spinal cord compression in need of surgical remediation—we recommend palliative radiotherapy.

Strength of Recommendation: Strong

Quality of Evidence: Low

RECOMMENDATION 30

In patients with ATC with bone metastasis causing structural compromise in a weight-bearing region or threatening spinal cord compression, we recommend orthopedic fixation before initiation of palliative radiotherapy.

Strength of Recommendation: Strong

Quality of Evidence: Low

RECOMMENDATION 31

In patients with ATC with bone metastasis, we suggest periodic intravenous bisphosphonate infusions or subcutaneous RANK ligand inhibitor.

Strength of Recommendation: Conditional

Quality of Evidence: Low

Hintergrundinformation:

ATC metastasizes to bone in 5–15% of cases, usually in the presence of multiple other sites of distant metastases (41,66,199,302). With regard to therapy for symptomatic or threatening bony metastases, surgery or radiotherapy should be considered and tailored to the situation. Radiation therapy is preferred unless surgery is required either to preserve, or to treat loss of function (e.g., actual or imminent spinal cord compression, pathological long bone fracture). Interventional radiology palliation, such as via cryoablation, may also have a role, especially in patients in whom surgery and radiotherapy are contraindicated (303). Other approaches such as vertebroplasty may also be appropriate in selected cases, and consultation with the local expert spinal and orthopedic teams should be considered.

Once bone metastases are noted, assessment for additional metastases should be undertaken. Since ^{99m}Tc methylene diphosphonate bone scan mainly detects osteoblastic lesions, this technique has less sensitivity and specificity than ^{18F} FDG PET scan (304). MRI and CT scans are excellent for identifying bone lesions in a specific site of concern, but are less useful for general skeletal screening, but whole-body MRI may be used for this purpose (305). Although a skeletal survey with plain radiographs to also include long bones may also be used to screen the skeleton, it is time-consuming and it may be distressing and trigger pain among patients with symptomatic metastases (305). As an alternative to general skeletal screening and/or FDG PET imaging, an expectant approach with symptomatic monitoring triggering therapy directed to symptomatic disease may be preferable in patients electing a less aggressive approach or best supportive care.

In addition to pharmacological pain palliation, bone pain from metastases can be effectively alleviated with a course of palliative radiotherapy, typically performed over 1–2 weeks with 5–10 equal daily fractions of 300–400 cGy to a total dose of 2000–3000 cGy. A single fractionation of 800 cGy may also be an appropriate alternative fractionation. In the setting of metastases involving weight-bearing bones causing structural weakness, orthopedic fixation should be considered (306). Palliative radiotherapy can be administered usually after orthopedic fixation to further promote pain relief and also after surgical decompression of spinal cord compression is existent. A randomized trial has shown that direct decompressive surgery plus postoperative radiotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of spinal cord compression secondary to metastatic disease (307,308).

For patients experiencing progression of bone metastases despite systemic therapy, there may be a role for bisphosphonates (e.g., zoledronic acid/Zometa, 4mg IV every 3 months in patients with normal renal function), as bisphosphonates have been shown to be effective in preventing, inhibiting, and delaying cancer-associated skeletal complications. Denosumab, an inhibitor of receptor activator of nuclear factor B ligand (RANK ligand), is also effective in decreasing skeletal events in patients with metastatic cancer to the bones, and in some settings is more effective than IV bisphosphonates (309). In parallel with administration of antiresorptive agents, calcium and vitamin D supplementation is essential, and calcium levels must be assessed before each cycle of antiresorptive therapy to assure safe administration; in the case of zoledronic acid, dosage is also reduced proportionate to reductions in renal function.

APPROACHES TO OTHER SITES OF METASTASES

Methodikernmerkung: Es wurde keine Empfehlung formuliert.

Hintergrundinformation:

Thyroid cancers including ATCs can metastasize to any site. Systemic therapy as described above is the first line of treatment, but if a particular metastasis is symptomatic or has progressed despite systemic therapy, treatment may be individualized to metastatic locations, much as would be the case for other malignancies.

For example, lung metastases are quite common in advanced ATC; in patients who develop symptomatic metastases to pleura/chest wall, these can be palliated using radiotherapy. Occasionally, central mediastinal nodal metastases arise that compress bronchi and threaten post-obstructive pneumonia. Under such circumstances, palliative radiotherapy should be considered. Endobronchial lesions causing hemoptysis can be palliated using endobronchial therapy such as laser or by radiotherapy. Hence, the approach to other metastatic disease sites must be thoughtfully individualized in the context of the threat posed by individual lesions relative to that posed by other and more diffuse multicentric metastatic diseases, also considered in the context of patient goals of care.

APPROACHES TO OLIGOPROGRESSIVE METASTATIC DISEASE

GOOD PRACTICE STATEMENT 16

In patients on systemic therapy who develop oligo-progressive disease, local tumor-directed therapy may be considered to postpone the need to change otherwise beneficial systemic therapy.

Hintergrundinformation

In patients on systemic therapy who are fortunate to have a good response, resistant clones develop, resulting in progression of metastatic disease. This usually results in a change in systemic therapy or, if there are no alternative systemic therapies, cessation of treatment. If, however, progression occurs in a small number of metastases (conventionally 5 or less), then the disease is said to be oligo-progressive (310). Local therapy such as SBRT or radiofrequency ablation (RFA) directed to the oligo-progressive disease sites may control this disease, allowing the patient to stay on otherwise effective therapy, delaying the need to change systemic management for a time. Hypothetically, such therapy may also initiate an immunological cascade and a potential abscopal effect on other disease sites. Surgery, however, is usually not appropriate in ATC patients with multiple known other sites of metastatic disease, but can be considered on a case-by-case basis, depending on the morbidity of the involved surgery. The addition of pembrolizumab at the time of progression has been described anecdotally.

There is currently little prospective evidence available to definitively support the application of ablative therapy in oligo-progressive cancer patients (311,312), but there is evidence that treatment of oligo-metastatic disease can be curative in some malignancies (such as colorectal cancer and soft tissue sarcoma (313,314). Thus, it seems reasonable to consider local therapy such as SBRT or RFA for oligo-progressive metastases in ATC patients who have otherwise had a good response to systemic therapies and who wish a continued aggressive approach. Additional prospective data are needed to prove that therapy directed at oligo-progressive disease is of benefit to patients in terms of survival or quality of life in ATC; realizing that such data are challenging to generate in ATC, data available for more common cancers may serve as a guide in ATC.

Referenzen

4. Passler C, Scheuba C, Prager G, et al. 1999 Anaplastic (undifferentiated) thyroid carcinoma (ATC). A retrospective analysis. *Langenbecks Arch Surg* 384:284–293.
33. Smith AL, Williams MD, Stewart J, et al. 2018 Utility of the BRAF p.V600E immunoperoxidase stain in FNA direct smears and cell block preparations from patients with thyroid carcinoma. *Cancer Cytopathol* 126:406–413.
41. Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J 1985 Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Am J Clin Pathol* 83:135–158.
66. Venkatesh YS, Ordonez NG, Schultz PN, et al. 1990 Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* 66:321–330.
74. Garcia-Rostan G, Costa AM, Pereira-Castro I, et al. 2005 Mutation of the PIK3CA gene in anaplastic thyroid cancer. *Cancer Res* 65:10199–10207.
75. Santarpia L, El-Naggar AK, Cote GJ, et al. 2008 Phosphatidylinositol 3-kinase/akt and ras/raf-mitogenactivated protein kinase pathway mutations in anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 93:278–284.
76. Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES, et al. 2018 Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers. *Clin Cancer Res* 24:3059–3068.
95. Brignardello E, Gallo M, Baldi I, et al. 2007 Anaplastic thyroid carcinoma: clinical outcome of 30 consecutive patients referred to a single institution in the past 5 years. *Eur J Endocrinol* 156:425–430.
97. Besic N, Hocevar M, Zgajnar J, et al. 2005 Prognostic factors in anaplastic carcinoma of the thyroid—a multivariate survival analysis of 188 patients. *Langenbecks Arch Surg* 390:203–208.
113. Sandulache VC, Williams MD, Lai SY, et al. 2017 Realtime genomic characterization utilizing circulating cellfree DNA in patients with anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 27:81–87.
116. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. 2018 Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 36:7–13.
120. Godbert Y, Henriques de Figueiredo B, Bonichon F, et al. 2015 Remarkable response to crizotinib in woman with anaplastic lymphoma kinase-rearranged anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Oncol* 33:e84–e87.
121. Wagle N, Grabiner BC, Van Allen EM, et al. 2014 Response and acquired resistance to everolimus in anaplastic thyroid cancer. *N Engl J Med* 371:1426–1433.
126. Rao SN, Zafereo M, Dadu R, et al. 2017 Patterns of treatment failure in anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 27:672–681.
199. Tan RK, Finley RK, 3rd, Driscoll D, et al. 1995 Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24-year experience. *Head Neck* 17:41–47; discussion 47–48.
200. Pierie JP, Muzikansky A, Gaz RD, et al. 2002 The effect of surgery and radiotherapy on outcome of anaplastic thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 9:57–64.
201. Swaak-Kragten AT, de Wilt JH, Schmitz PI, et al. 2009 Multimodality treatment for anaplastic thyroid carcinoma—treatment outcome in 75 patients. *Radiother Oncol* 92: 100–104.
202. Haigh PI, Ituarte PH, Wu HS, et al. 2001 Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. *Cancer* 91:2335–2342.
203. Goutsouliak V, Hay JH 2005 Anaplastic thyroid cancer in British Columbia 1985–1999: a population-based study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 17:75–78.
204. Kihara M, Miyauchi A, Yamauchi A, Yokomise H 2004 Prognostic factors of anaplastic thyroid carcinoma. *Surg Today* 34:394–398.
205. Junor EJ, Paul J, Reed NS 1992 Anaplastic thyroid carcinoma: 91 patients treated by surgery and radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 18:83–88.
206. De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A, et al. 2004 Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:1137–1143.
207. Schlumberger M, Parmentier C, Delisle MJ, et al. 1991 Combination therapy for anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *Cancer* 67:564–566.
212. Glaser SM, Mandish SF, Gill BS, et al. 2016 Anaplastic thyroid cancer: prognostic factors, patterns of care, and overall survival. *Head Neck* 38 Suppl 1:E2083–E2090.
218. Higashiyama T, Ito Y, Hirokawa M, et al. 2010 Induction chemotherapy with weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 20:7–14.
219. Onoda N, Sugino K, Higashiyama T, et al. 2016 The safety and efficacy of weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid cancer patients: a nationwide prospective study. *Thyroid* 26:1293–1299.
220. Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P, et al. 2002 Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *Br J Cancer* 86:1848–1853.
221. Wang JR, Zafereo ME, Dadu R, et al. 2019 Complete surgical resection following neoadjuvant dabrafenib plus trametinib in BRAF(V600E)-mutated anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 29:1036–1043.

222. Cabanillas ME, Ferrarotto R, Garden AS, et al. 2018 Neoadjuvant BRAF- and immune-directed therapy for anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 28:945–951.
224. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, et al. 2005 Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 103:1330–1335.
225. Levendag PC, De Porre PM, van Putten WL 1993 Anaplastic carcinoma of the thyroid gland treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26:125–128.
226. Wang Y, Tsang R, Asa S, et al. 2006 Clinical outcome of anaplastic thyroid carcinoma treated with radiotherapy of once- and twice-daily fractionation regimens. *Cancer* 107: 1786–1792.
230. Foote RL, Molina JR, Kasperbauer JL, et al. 2011 Enhanced survival in locoregionally confined anaplastic thyroid carcinoma: a single-institution experience using aggressive multimodal therapy. *Thyroid* 21:25–30.
237. Kwon J, Kim BH, Jung HW, et al. 2016 The prognostic impacts of postoperative radiotherapy in the patients with resected anaplastic thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 59:34–45.
238. Pezzi TA, Mohamed ASR, Sheu T, et al. 2017 Radiation therapy dose is associated with improved survival for unresected anaplastic thyroid carcinoma: outcomes from the National Cancer Data Base. *Cancer* 123:1653–1661.
239. Haymart MR, Banerjee M, Yin H, et al. 2013 Marginal treatment benefit in anaplastic thyroid cancer. *Cancer* 119:3133–3139.
240. Veness MJ, Porter GS, Morgan GJ 2004 Anaplastic thyroid carcinoma: dismal outcome despite current treatment approach. *ANZ J Surg* 74:559–562.
241. Sugino K, Ito K, Mimura T, et al. 2002 The important role of operations in the management of anaplastic thyroid carcinoma. *Surgery* 131:245–248.
242. Kobayashi T, Asakawa H, Umeshita K, et al. 1996 Treatment of 37 patients with anaplastic carcinoma of the thyroid. *Head Neck* 18:36–41.
243. Busnardo B, Daniele O, Pelizzo MR, et al. 2000A multimodality therapeutic approach in anaplastic thyroid carcinoma: study on 39 patients. *J Endocrinol Invest* 23: 755–761.
244. Bhatia A, Rao A, Ang KK, et al. 2010. Anaplastic thyroid cancer: clinical outcomes with conformal radiotherapy. *Head Neck* 32:829–836.
245. Baek SK, Lee MC, Hah JH, et al. 2017 Role of surgery in the management of anaplastic thyroid carcinoma: Korean nationwide multicenter study of 329 patients with anaplastic thyroid carcinoma, 2000 to 2012. *Head Neck* 39:133–139.
246. Derbel O, Limem S, Segura-Ferlay C, et al. 2011 Results of combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma (ATC). *BMC Cancer* 11:469.
247. Liu TR, Xiao ZW, Xu HN, et al. 2016 Treatment and prognosis of anaplastic thyroid carcinoma: a clinical study of 50 cases. *PLoS One* 11:e0164840.
248. Prasongsook N, Kumar A, Chintakuntlawar AV, et al. 2017 Survival in response to multimodal therapy in anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 102: 4506–4514.
249. Han JM, Bae Kim W, Kim TY, et al. 2012 Time trend in tumour size and characteristics of anaplastic thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 77:459–464.
250. Brierley J, Tsang R, Panzarella T, Bana N 2005 Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63:418–427.
251. Farahati J, Reiners C, Stuschke M, et al. 1996 Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer* 77:172–180.
252. Sherman EJ, Lim SH, Ho AL, et al. 2011 Concurrent doxorubicin and radiotherapy for anaplastic thyroid cancer: a critical re-evaluation including uniform pathologic review. *Radiother Oncol* 101:425–430.
253. Lee N, Xia P, Quivey JM, et al. 2002 Intensitymodulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:12–22.
254. Bhide SA, Kazi R, Newbold K, et al. 2010 The role of intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer. *Indian J Cancer* 47:267–273.
255. Brierley J, Rumble R, Warde P; The IMRT Indications Expert Panel 2010 The role of IMRT in thyroid cancers: cancer care ontario. Available at www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=87005 (accessed January 3, 2021).
256. Dandekar P, Harmer C, Barbachano Y, et al. 2009 Hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) for anaplastic thyroid carcinoma: toxicity and survival analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74:518–521.
257. Stavas MJ, Shinohara ET, Attia A, et al. 2014 Short course high dose radiotherapy in the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *J Thyroid Res* 2014: 764281.
258. Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA 2000 Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative anaplastic thyroid cancer health intervention trials (CATCHIT) group. *Thyroid* 10:587–594.

259. Kawada K, Kitagawa K, Kamei S, et al. 2010 The feasibility study of docetaxel in patients with anaplastic thyroid cancer. *Jpn J Clin Oncol* 40:596–599.
260. Troch M, Koperek O, Scheuba C, et al. 2010 High efficacy of concomitant treatment of undifferentiated (anaplastic) thyroid cancer with radiation and docetaxel. *J Clin Endocrinol Metab* 95:E54–E57.
261. Akl FM, Elsayed-Abd-Alkhalek S, Salah T 2013 Palliative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced and metastatic esophageal cancer patients with dysphagia. *Ann Palliat Med* 2:118–123.
263. Iyer PC, Dadu R, Ferrarotto R, et al. 2018 Real-world experience with targeted therapy for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 28:79–87.
264. Maniakas A, Dadu R, Busaidy NL, et al. 2020 Evaluation of overall survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma, 2000–2019. *JAMA Oncol* 6:1397–1404.
265. Dierks C, Miething C, Thomusch O, et al. 2018 Lenvatinib and pembrolizumab as save and effective combination treatment in 8 patients with metastasized anaplastic (ATC) or poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTc). *Ann Oncol* 29:viii646.
266. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. 2015 Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 373:726–736.
267. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. 2018 Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 378:731–739.
268. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. 2020 Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 21:271–282.
269. Liu SV, Macke LA, Colton BS, et al. 2017 Response to entrectinib in differentiated thyroid cancer with a ROS1 fusion. *JCO Precis Oncol* 1, PO.17.00105.
270. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. 2020 Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med* 383:825–835.
271. Leroy L, Bonhomme B, Le Moulec S, et al. 2020 Remarkable response to ceritinib and brigatinib in an anaplastic lymphoma kinase-rearranged anaplastic thyroid carcinoma previously treated with crizotinib. *Thyroid* 30: 343–344.
272. Takahashi S, Kiyota N, Yamazaki T, et al. 2019A phase II study of the safety and efficacy of lenvatinib in patients with advanced thyroid cancer. *Future Oncol* 15:717–726.
273. Savvides P, Nagaiah G, Lavertu P, et al. 2013 Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 23:600–604.
274. Bible KC, Suman VJ, Menefee ME, et al. 2012A multiinstitutional phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 97:3179–3184.
275. Iniguez-Ariza NM, Ryder MM, Hilger CR, Bible KC 2017 Salvage lenvatinib therapy in metastatic anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 27:923–927.
276. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. 2008 Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 26:4714–4719.
277. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, et al. 2009 Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 27:1675–1684.
278. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, et al. 2008 Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 26:4708–4713.
279. Pennell NA, Daniels GH, Haddad RI, et al. 2008A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer. *Thyroid* 18:317–323.
280. Iwasaki H, Toda S, Suganuma N, et al. 2020 Lenvatinib vs. palliative therapy for stage IVC anaplastic thyroid cancer. *Mol Clin Oncol* 12:138–143.
281. Obata K, Sugitani I, Ebina A, et al. 2016 Common carotid artery rupture during treatment with lenvatinib for anaplastic thyroid cancer. *Int Cancer Conf J* 5:197–201.
282. Staub Y, Nishiyama A, Suga Y, et al. 2019 Clinical characteristics associated with lenvatinib-induced fistula and tumor-related bleeding in patients with thyroid cancer. *Anticancer Res* 39:3871–3878.
283. Suyama K, Murakami D, Fujiwara S, Takeshita T, Sueta A, Toukolnao, Yamamoto-Ibusuki M, Yamamoto Y, Shiraishi S, Iwase H 2016 Massive arterial bleeding after lenvatinib therapy for thyroid cancer. *Int J Cancer Clin Res* 3.
284. Chintakuntlawar AV, Rumilla KM, Smith CY, et al. 2017 Expression of PD-1 and PD-L1 in anaplastic thyroid cancer patients treated with multimodal therapy: results from a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 102: 1943–1950.
285. Ryder M, Ghossein RA, Ricarte-Filho JC, et al. 2008 Increased density of tumor-associated macrophages is associated with decreased survival in advanced thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 15:1069–1074.
286. Capdevila J, Wirth LJ, Ernst T, et al. 2020 PD-1 Blockade in anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Oncol* 38:2620–2627.
287. Iyer PC, Dadu R, Gule-Monroe M, et al. 2018 Salvage pembrolizumab added to kinase inhibitor therapy for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *J Immunother Cancer* 6:68.
288. Hanna GJ, Busaidy NL, Chau NG, et al. 2018 Genomic correlates of response to everolimus in aggressive radioiodine-refractory thyroid cancer: a phase II study. *Clin Cancer Res* 24:1546–1553.

289. Schneider TC, de Wit D, Links TP, et al. 2017 Everolimus in patients with advanced follicular-derived thyroid cancer: results of a phase II clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 102:698–707.
290. Lim SM, Chang H, Yoon MJ, et al. 2013A multicenter, phase II trial of everolimus in locally advanced or metastatic thyroid cancer of all histologic subtypes. *Ann Oncol* 24:3089–3094.
291. Mooney CJ, Nagaiah G, Fu P, et al. 2009A phase II trial of fosbretabulin in advanced anaplastic thyroid carcinoma and correlation of baseline serum-soluble intracellular adhesion molecule-1 with outcome. *Thyroid* 19: 233–240.
292. Tennvall J, Lundell G, Hallquist A, et al. 1994 Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy, and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. Report on two protocols. The Swedish Anaplastic Thyroid Cancer Group. *Cancer* 74:1348–1354.
293. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, et al. 1985A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 56:2155–2160.
294. Salvati M, Frati A, Rocchi G, et al. 2001 Single brain metastasis from thyroid cancer: report of twelve cases and review of the literature. *J Neurooncol* 51:33–40.
295. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI 1997 Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3637–3642.
296. Murata Y, Ogawa Y, Yoshida S, et al. 2004 Utility of initial MRI for predicting extent of residual disease after neoadjuvant chemotherapy: analysis of 70 breast cancer patients. *Oncol Rep* 12:1257–1262.
297. Koutras AK, Krikelis D, Alexandrou N, et al. 2007 Brain metastasis in renal cell cancer responding to sunitinib. *Anticancer Res* 27:4255–4257.
298. Agarwal S, Sane R, Ohlfest JR, Elmquist WF 2011 The role of the breast cancer resistance protein (ABCG2) in the distribution of sorafenib to the brain. *J Pharmacol Exp Ther* 336:223–233.
299. Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, et al. 2010 The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 96:103–114.
300. Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD, et al. 2010 The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 96:97–102.
301. Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, et al. 2003 Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can J Neurol Sci* 30:106–112.
302. Tickoo SK, Pittas AG, Adler M, et al. 2000 Bone metastases from thyroid carcinoma: a histopathologic study with clinical correlates. *Arch Pathol Lab Med* 124:1440–1447.
303. Cazzato RL, Bonichon F, Buy X, et al. 2015 Over ten years of single-institution experience in percutaneous imageguided treatment of bone metastases from differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 41:1247–1255.
304. Schirrmeister H, Guhlmann A, Elsner K, et al. 1999 Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus 18F PET. *J Nucl Med* 40:1623–1629.
305. Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, et al. 2003 Wholebody dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. *JAMA* 290:3199–3206.
306. Brodowicz T, Hadji P, Niepel D, Diel I 2017 Early identification and intervention matters: a comprehensive review of current evidence and recommendations for the monitoring of bone health in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 61:23–34.
307. Harrington KD 1997 Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy. *Cancer* 80:1614–1627.
308. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. 2005 Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 366:643–648.
309. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. 2010 Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 28:5132–5139.
310. Hellman S, Weichselbaum RR 1995 Oligometastases. *J Clin Oncol* 13:8–10.
311. Patel PH, Palma D, McDonald F, Tree AC 2019 The Dandelion dilemma revisited for oligoprogression: treat the whole lawn or weed selectively? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 31:824–833.
312. Cheung P 2016 Stereotactic body radiotherapy for oligoprogressive cancer. *Br J Radiol* 89:20160251.
313. van Geel AN, Rm van Der Sijp J, Schmitz PI 2002 Which soft tissue sarcoma patients with lung metastases should not undergo pulmonary resection? *Sarcoma* 6:57–60.
314. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al. 2006 Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 94:982–999.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 02 of 12, February 2024) am 23.02.2024

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Thyroid Neoplasms] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Thyroid Cancer, Papillary] explode all trees
3	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma, Follicular] explode all trees
4	MeSH descriptor: [Carcinoma, Papillary, Follicular] explode all trees
5	MeSH descriptor: [Thyroid Carcinoma, Anaplastic] explode all trees
6	thyroid:ti,ab,kw
7	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
8	#6 AND #7
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #8
10	#9 with Cochrane Library publication date from Feb 2019 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 23.02.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	Thyroid Neoplasms[mh]
2	Thyroid cancer, papillary[mh]
3	Thyroid cancer, follicular [Supplementary Concept]
4	Thyroid cancer, Hurthle cell [Supplementary Concept]
5	Adenocarcinoma, Follicular[mh]
6	Carcinoma, Papillary, Follicular[mh]
7	Thyroid cancer, medullary[Supplementary Concept]
8	Familial medullary thyroid carcinoma[Supplementary Concept]
9	Thyroid Carcinoma, Anaplastic[mh]
10	(((((Papillary[tiab]) OR Hurthle cell[tiab]) OR follicular[tiab]) OR differentiated[tiab]) OR nonmedullary[tiab])
11	((((medullary[tiab]) OR C-cell*[tiab]) OR calcitonin[tiab]) OR anaplastic[tiab])
12	#10 OR #11
13	thyroid[tiab]

#	Suchfrage
14	(((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab]
15	#12 AND #13 AND #14
16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #15
17	(#16) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
18	(#17) AND ("2019/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
19	(#18) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
20	(#19) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 23.02.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Thyroid Neoplasms[mh]
2	Thyroid cancer, papillary[mh]
3	Thyroid cancer, follicular [Supplementary Concept]
4	Thyroid cancer, Hurthle cell [Supplementary Concept]
5	Adenocarcinoma, Follicular[mh]

#	Suchfrage
6	Carcinoma, Papillary, Follicular[mh]
7	Thyroid cancer, medullary[Supplementary Concept]
8	Familial medullary thyroid carcinoma[Supplementary Concept]
9	Thyroid Carcinoma, Anaplastic[mh]
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	Thyroid[ti]
12	(((((Papillary[ti]) OR Hurthle cell[ti]) OR follicular[ti]) OR differentiated[ti]) OR nonmedullary[ti])
13	((((medullary[ti]) OR C-cell*[ti]) OR calcitonin[ti])OR anaplastic[ti]
14	thyroid[tiab]
15	((((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
16	#11 AND #15
17	(#12 OR #13) AND #14 AND #15
18	#10 OR #16 OR #17
19	(#18) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
20	(#19) AND ("2019/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
21	(#20) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 26.02.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ Jr, et al.** 2021 American Thyroid Association Guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2021;31(3):337-386.
2. **Howard SR, Freeston S, Harrison B, Izatt L, Natu S, Newbold K, et al.** Paediatric differentiated thyroid carcinoma: a UK National Clinical Practice Consensus Guideline. *Endocr Relat Cancer* 2022;29(11):g1-g33.
3. **Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, et al.** 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J* 2022;11(6).
4. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Thyroid carcinoma: version 1.2024 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2024. [Zugriff: 26.02.2024]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
5. **Su J, Lu J, Zhang J, Wang M, Yan J, Lin S.** A meta-analysis of the efficacy and toxicity of tyrosine kinase inhibitors in treating patients with different types of thyroid cancer: how to choose drugs appropriately? *Curr Opin Oncol* 2023;35(2):132-144.
6. **Su J, Wang M, Fu Y, Yan J, Shen Y, Jiang J, et al.** Efficacy and safety of multi-kinase inhibitors in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Expert Rev Anticancer Ther* 2022;22(9):999-1008.
7. **Yu J, Liu Z, Su Y, Peng X, Xie Y.** Tyrosine kinase inhibitors for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2024.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo