

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib (Retsevmo®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.05.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO 001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A.....	17
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es wurden keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
Alpha ID	Identifikationsnummer für Diagnosen
ALT	Alaninaminotransferase
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartataminotransferase
ATA	American Thyroid Association
ATC	Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (Anaplastic Thyroid Cancer)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BSC	Best-Supportive-Care
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (Differentiated Thyroid Cancer)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (Follicular Thyroid Cancer)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
MATE1	Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1-Transporter
max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference)
min	Minimum
MKI	Multikinaseinhibitor

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer)
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Gesamtzahl der Patienten in der Analyse
N'	Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragebogen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	Nicht schätzbar (Not Estimable)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
OCA	Onkozytisches Schilddrüsenkarzinom (Oncocytic Carcinoma of the Thyroid, früher Hürthle-Zell-Karzinom)
PDTC	Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom (Poorly Differentiated Thyroid Cancer)
P-gp	P-Glykoprotein
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom (Papillary Thyroid Cancer)
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire C30
QT-Intervall	Elektrokardiogramm-Parameter
RET	Rearranged During Transfection
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Selpercatinib
Handelsname:	Retsevmo®
ATC-Code:	L01EX22
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	46040
Pharmazentralnummer (PZN)	<ul style="list-style-type: none"> • 17533568 • 17533574 • 17533580 • 17533597
ICD-10-GM-Code	C73 Bösartige Neubildung der Schilddrüse
Alpha-ID	<p>(Nicht-medulläres) Schilddrüsenkarzinom</p> <ul style="list-style-type: none"> • I66608 Adenokarzinom der Hürthle-Zellen • I20617 Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom • I110009 Angiosarkom der Schilddrüse • I20619 Bösartige Neubildung der Schilddrüse • I104536 Bösartige Neubildung der Thyreoidea • I103080 Bösartige Neubildung des Ductus thyreoglossus • I94177 Bösartiger Hürthle-Zell-Tumor • I76662 Bösartiger Kropf • I127458 Familiäres follikuläres Schilddrüsenkarzinom • I130485 Familiäres nicht-medulläres Schilddrüsenkarzinom • I127457 Familiäres papilläres Schilddrüsenkarzinom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<ul style="list-style-type: none"> • I90969 Follikuläre Variante des papillären Adenokarzinoms • I95366 Follikuläre Variante des papillären Karzinoms • I67027 Follikuläres Adenokarzinom der Schilddrüse • I90968 Follikuläres Adenokarzinom vom gut differenzierten Typ • I90963 Follikuläres Adenokarzinom vom mäßig differenzierten Typ • I90962 Follikuläres Adenokarzinom vom trabekulären Typ • I74256 Follikuläres Karzinom der Schilddrüse • I95356 Follikuläres Karzinom vom gut differenzierten Typ • I95433 Follikuläres Karzinom vom mäßig differenzierten Typ • I95417 Follikuläres Karzinom vom trabekulären Typ • I90976 Gemischt papilläres und follikuläres Adenokarzinom • I95418 Gemischt papilläres und follikuläres Karzinom • I78097 Graham-Tumor • I72509 Hürthle-Zell-Karzinom • I18559 Langhans-Struma • I81570 Maligne Struma • I78096 Nichtabgekapselter sklerosierender Tumor der Schilddrüse • I20622 Papilläres Schilddrüsenkarzinom • I74673 Parafollikuläres Karzinom der Schilddrüse • I20616 Schilddrüsenkarzinom • I20623 Schilddrüsenkrebs • I20621 Schilddrüsenmalignom • I112023 SD-Karzinom • I109444 Sklerosierendes nichtabgekapseltes Adenokarzinom der Schilddrüse • I20620 Struma maligna • I31548 Wuchernde Langhans-Struma • I20618 Follikuläres Schilddrüsenkarzinom
--	---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<ul style="list-style-type: none">• I66607 Sklerosierendes nichtabgekapseltes Adenokarzinom
Alpha-ID: Identifikationsnummer für Diagnosen; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; PZN: Pharmazentralnummer; SD:Schilddrüse	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Retsevmo [®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusionspositivem Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Jod ist (wenn radioaktives Jod angezeigt ist)	29. Februar 2024	C
RET: Rearranged During Transfection a: Angabe „A“ bis „Z“		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Retsevmo [®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen	11. Februar 2021
Retsevmo [®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden	21. Juni 2022
Retsevmo [®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC)	02. September 2022
Retsevmo [®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Tumoren, deren Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind	29. April 2024
MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Teilpopulation A: Erstlinientherapie^{c, d}	
	A1: Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> - Sorafenib und - Lenvatinib und - Best Supportive Care unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes
	A2: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom	- Sorafenib oder - Lenvatinib
	A3: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen anaplastischen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom	Best Supportive Care
	Teilpopulation B^{d, e}	
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> - Sorafenib und - Lenvatinib und - Best Supportive Care unter Berücksichtigung der Histologie, der Vortherapie und des Allgemeinzustandes	
<p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RET: Rearranged During Transfection; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte ZVT darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Für alle Teilpopulationen wird davon ausgegangen, dass eine Radiojodtherapie nicht (mehr) angezeigt ist.</p> <p>d: Für die Teilpopulation A basiert die ZVT auf der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs vom 13. Juli 2022 mit Ergänzungen der Lilly Deutschland GmbH.</p> <p>e: Für die Teilpopulation B basiert die ZVT auf dem G-BA-Beschluss zur Nutzenbewertung vom 02. September 2021.</p>		

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

Für die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib fand am 13. Juli 2022 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (Beratungsanforderung 2022-B-108). Da das Anwendungsgebiet nach dem Beratungsgespräch noch um „Jugendliche ab 12 Jahren“ erweitert wurde, ist diese Teilpopulation durch die Lilly Deutschland GmbH (im Folgenden Lilly genannt) nachträglich ergänzt worden. Lilly folgt für die Teilpopulation der erwachsenen Patienten der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) durch den G-BA. Die Ergänzung der ZVT für die Teilpopulation der Jugendlichen ab 12 Jahren (A1) durch Lilly erfolgte auf Grundlage der Verfahrensordnung des G-BA und der darin festgelegten Regeln u. a. zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über verfügbare internationale Leitlinien.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Selpercatinib für Erwachsene mit fortgeschrittenem Rearranged During Transfection (RET)-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom ohne Vorbehandlung erfolgt auf Basis der Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021 (Teilpopulation A). Zusätzlich werden die bisher verfügbaren Ergebnisse der Studie LIBRETTO-121 für jugendliche Patienten ab 12 Jahren ohne Vorbehandlung zusammenfassend dargestellt.

Für die im Rahmen der vorherigen Nutzenbewertung bereits bewertete Teilpopulation der Erwachsenen mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib werden ergänzend die Daten des neuesten Datenschnitts der Studie LIBRETTO-001 in Modul 4A Anhang 4-L dargestellt. Für die vorbehandelten Jugendliche ab 12 Jahren liegen derzeit keine Daten vor.

LIBRETTO-001

Die nachfolgende Tabelle 1-7 fasst die bewertungsrelevanten Studienergebnisse der Studie LIBRETTO-001 für Teilpopulation A zusammen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO 001 (Datenschnitt: 15. Juni 2021) – Efficacy Analysis Set – Teilpopulation A

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=16)
Mortalität	
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	NE [NE; NE]
12-Monats-Überlebensrate, % [95%-KI]	100,0 [100,0; 100,0]
24-Monats-Überlebensrate, % [95%-KI]	92,3 [56,6; 98,9]
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben	
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI]	NE [19,32; NE]
12-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, % [95%-KI]	92,9 [59,1; 99,0]
24-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, % [95%-KI]	83,6 [48,0; 95,7]
Tumoransprechen	
Objektive Ansprechrate (CR+PR), n (%) [95%-KI]	15 (93,8) [69,8; 99,8]
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] ^a	NE [19,38; NE]
Mediane Zeit bis zum Ansprechen (Monate) (min; max) ^a	1,84 (1,41; 7,16)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen^b	
Fatigue (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	5 (35,7)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (21,4)
Schmerzen (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	5 (35,7)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (7,1)
Übelkeit und Erbrechen (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	2 (14,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (7,1)
Dyspnoe (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	2 (14,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (7,1)
Schlaflosigkeit (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	2 (14,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (14,3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=16)
Appetitverlust (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	0 (0,0)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	0 (0,0)
Verstopfung (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	2 (14,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (21,4)
Diarrhö (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	0 (0,0)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (14,3)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus^b	
Globaler Gesundheitsstatus (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	1 (7,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (14,3)
Physische Funktion (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	1 (7,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (14,3)
Emotionale Funktion (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	2 (14,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (7,1)
Rollenfunktion (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	2 (14,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (7,1)
Kognitive Funktion (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	1 (7,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (21,4)
Soziale Funktion (N'=14)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	0 (0,0)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (14,3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Selpercatinib Teilpopulation A (N=16)
Sicherheit	(N=18)
Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)	
Unerwünschte Ereignisse, n (%)	18 (100)
CTCAE-Grad <3, n (%)	8 (44,4)
CTCAE-Grad ≥3, n (%)	10 (55,6)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	4 (22,2)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)	0 (0,0)
Behandlungsabbruch aufgrund therapiebezogener ^c unerwünschter Ereignisse	0 (0,0)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)	
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht), n (%)	3 (16,7)
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt), n (%)	10 (55,6)
Überempfindlichkeit, n (%)	1 (5,6)
Hypertonie, n (%)	10 (55,6)
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert, n (%)	4 (22,2)
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CR: Komplettes Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; max: Maximum; MID: Kleinster relevanter Unterschied; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert; NE: Nicht schätzbar; PR: Partielles Ansprechen; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30; QT-Intervall: Elektrokardiogramm-Parameter a: Bezogen auf die Responder b: MID von 10 Punkten c: In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt	

Mortalität

Die Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein herausragendes Therapieziel bei der Behandlung einer lebensbedrohlichen Erkrankung wie dem fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom.

Bis zum Datenschnitt betrug die 12-Monats-Überlebensrate 100% [95%-Konfidenzintervall (KI): 100,0; 100,0] und die 24-Monats-Überlebensrate 92,3% [95%-KI: 56,6; 98,9]. Das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht.

Morbidität*Progressionsfreies Überleben*

Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens besitzt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine hohe Relevanz für die Therapie und den Patienten selbst. Insbesondere in der vorliegenden Situation – einem Tumor mit vergleichsweise hoher Überlebensrate und Behandlung mit einer potenten zielgerichteten Therapie – kommt für die Bewertung des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapieerfolgs von zielgerichteten Therapien dem progressionsfreien Überleben besondere Bedeutung zu. In der Zeit ohne Progress kann sich zudem der Zustand des Patienten stabilisieren. Außerdem kann durch den verzögerten Progress der Beginn einer Folgetherapie herausgezögert werden.

Der Großteil dieser Patienten war zum Zeitpunkt des Datenschnitts ohne dokumentierten Krankheitsprogress am Leben (10 Patienten [62,5%]). Das mediane progressionsfreie Überleben wurde noch nicht erreicht [95%-KI: 19,32; nicht schätzbar (NE)]. Die 12-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens betrug 92,9% [95%-KI: 59,1; 99,0], und die entsprechende 24-Monats-Rate betrug 83,6% [95%-KI: 48,0; 95,7].

Tumoransprechen

Der primäre Endpunkt der Studie LIBRETTO-001 ist die objektive Ansprechrate. Sie erlaubt auch in nicht-kontrollierten klinischen Studien eine Bewertung der Anti-Tumoraktivität des Prüfpräparats und damit einhergehend des Therapieerfolgs. Die Zeit bis zum Ansprechen spiegelt das Einsetzen des Therapieeffekts wider, der sich in der vorliegenden Therapiesituation als Reduktion der Tumormasse bzw. Verlangsamung des Tumorwachstums darstellt. Die Dauer des Ansprechens reflektiert den Erhalt des Therapieeffekts. Auch im klinischen Alltag gilt das Tumoransprechen als wichtiger Indikator für den Therapieerfolg. Die Zeit bis zum Ansprechen umfasst die Zeit von der erstmaligen Gabe des Prüfpräparats bis zum ersten dokumentierten objektiven Ansprechen.

Die objektive Ansprechrate (CR+PR) betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts 93,8% [95%-KI: 69,8; 99,8].

Die mediane Dauer des Ansprechens wurde bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht [95%-KI: 19,38; NE]. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug bei den Respondern 1,84 Monate (Min; Max: 1,41; 7,16).

Symptomatik

Die Ergebnisse der unterschiedlichen Analysen zu den Symptomskalen des Fragebogens European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire C30 (QLQ-C30) zeigten eine Tendenz, dass Selpercatinib über den Zeitverlauf zu einer Stabilisierung der Patienten in Bezug auf die Symptomatik führt. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wird auf eine weitere Interpretation der Ergebnisse bezogen auf die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens verzichtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse der unterschiedlichen Analysen zum globalen Gesundheitsstatus sowie der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten, dass es trotz der Schwere der Erkrankung bei einem Teil der Patienten zu einer anhaltenden Verbesserung in Bezug auf die Funktionsskalen kommt. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wird auf eine weitere Interpretation der Ergebnisse bezogen auf den globalen Gesundheitsstatus sowie der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens verzichtet.

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Selpercatinib im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinoms ohne vorherige systemische Therapie ist in Anbetracht des Stadiums der Erkrankung als günstig zu bezeichnen. Es ist konsistent zum Sicherheitsprofil von Selpercatinib in den bereits bewerteten Teilpopulationen (Vorgangsnummer 2021-03-15-D-657) und in den anderen bislang untersuchten Anwendungsgebieten (medulläres Schilddrüsenkarzinom [MTC] und nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom [NSCLC]).

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts trat bei allen 18 Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Dies spiegelt die Morbidität von Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom wider. Die zwei häufigsten UE unabhängig vom Schweregrad nach Systemorganklasse (SOC) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort. Es hatten 10 Patienten (55,6%) ein UE vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad (≥ 3) und bei 4 Patienten (22,2%) traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf. Keiner der Patienten brach die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse ab.

Erkrankung der Leber AST bzw. ALT erhöht, AESI

Das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse (AESI) „Aspartataminotransferase (AST) bzw. Alaninaminotransferase (ALT) erhöht“ trat bei lediglich 16,7% der Patienten auf (3 Patienten), bei 2 Patienten waren die Beschwerden mild oder moderat, bei einem Patienten waren sie schwer. Bei keinem der Patienten war das AESI schwerwiegend und es kam zu keinem Behandlungsabbruch aufgrund des AESI. Insgesamt war die Erhöhung der Spiegel der Leberenzyme leicht zu überwachen und erwies sich als reversibel.

Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt, AESI)

Etwas mehr als die Hälfte der Patienten hatte eine arzneimittelbedingte Erkrankung der Leber (55,6%; 10 Patienten). Diese war bei den meisten Patienten (44,4%, 8 Patienten) von milder oder moderater Ausprägung. Bei 2 Patienten (11,1%) war die Ausprägung schwer, nur ein Patient hatte ein schwerwiegendes Ereignis. Kein Patient brach die Behandlung aufgrund dieses AESI ab.

Wie auch bei der Erhöhung der Transaminasen-Spiegel waren Strategien zur Dosismodifikation effektiv bei der Behandlung einer arzneimittelbedingten Erkrankung der Leber.

Überempfindlichkeit (AESI)

Eine Überempfindlichkeit im Rahmen der Behandlung mit Selpercatinib zeigte sich lediglich bei einem Patienten (5,6%), dessen Ausprägung der Reaktion mild oder moderat war.

Hypertonie (AESI)

Eine Hypertonie zeigte sich bei 10 Patienten (55,6%). Dabei trat die Ausprägung mild oder moderat (33,3%, 6 Patienten) etwas häufiger auf als die schwere Hypertonie (22,2%,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

4 Patienten). Es trat bei keinem der Patienten eine schwerwiegende Hypertonie auf, und es gab keinen Behandlungsabbruch aufgrund von Hypertonie. Eine durch antiangiogene Therapie bedingte Hypertonie kann einfach und effektiv mit der beschriebenen medikamentösen Therapie kontrolliert werden.

Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert (AESI)

Eine Verlängerung des Elektrokardiogramm-Parameters (QT-Intervall) trat bei 4 Patienten (22,2%) auf. Bei 3 Patienten (16,7%) war die Verlängerung des QT-Intervalls von milder oder moderater, bei einem Patienten von schwerer Ausprägung. Weder schwerwiegende Ereignisse noch Behandlungsabbrüche aufgrund eines verlängerten QT-Intervalls traten auf.

LIBRETTO-121

Zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers lag für die Studie LIBRETTO-121 ein Interims-Studienbericht vor. Im Folgenden wird die Evidenz für Patienten der Studie LIBRETTO-121 ab 12 Jahren (8 Patienten im Alter zwischen 12 und 17 Jahren) zusammengefasst.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts zum 13. Januar 2023 war kein Patient verstorben. Die objektive Ansprechrate ist vergleichbar mit der der erwachsenen Patienten in der Studie LIBRETTO-001. Bei keinem Patienten trat eine Krankheitsprogression auf. Bei allen Patienten traten unerwünschte Ereignisse leichten Schweregrads auf, 3 Patienten hatten ein UE vom CTCAE-Grad (≥ 3). Ebenso wie in der Studie LIBRETTO-001 brach insgesamt kein Patient mit RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom die Behandlung mit Selpercatinib aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Bei den 8 Patienten zwischen 12 und 17 Jahren traten keine Abbrüche (jeglicher Ursache) auf.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom	Ja
RET: Rearranged During Transfection a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angabe „ja“ oder „nein“		

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

RET-Fusionen sind bekannte onkogene Treiber, insbesondere bei den papillären Schilddrüsenkarzinomen (PTC). In der Literatur wird die Häufigkeit von RET-Fusionen bei den PTC mit 2,3-8,7% angegeben. Für die Behandlung von RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinomen in fortgeschrittenen Krankheitsstadien und für Radiojod-refraktäre Tumore beschränken sich die Behandlungsmöglichkeiten bisher im Wesentlichen auf eine systemische Therapie mit Multikinaseinhibitoren (MKI), da Chemotherapien nur eine geringe Wirksamkeit aufweisen. MKI hemmen, im Gegensatz zu Präzisionsonkologika, eine große Anzahl von Tyrosinkinase, jedoch nicht selektiv die RET-Kinase. Sie weisen aufgrund ihrer mangelnden Spezifität ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil auf und haben damit einhergehend erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität der Patienten zur Folge. Darüber hinaus handelt es sich bei RET-Fusions-positiven PTC um offenbar aggressivere Varianten mit schlechterer Prognose als diejenigen ohne RET-Alteration. Die Effektivität der MKI, deren Wirksamkeit nicht explizit an Tumoren mit RET-Alteration getestet wurde, ist daher für diese Entität nicht vollständig erwiesen.

Zusammenfassend besteht für fortgeschrittene RET-Fusions-positive 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.

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 Europäischen Union und stellt für die vorbehandelten Patienten bereits eine etablierte Therapieoption dar. Internationale Leitlinien haben Selpercatinib als zielgerichtetes Medikament für Patienten mit differenzierten (DTC) und anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen (ATC) und Veränderungen im RET-Gen nach vorangegangener Therapie auch bereits aufgenommen.

In der Studie LIBRETTO-001 zeigte sich bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom in der Erstlinie zum Datenschnitt vom 15. Juni 2021 eine 12-Monats-Überlebensrate von 100%. Auch die 24-Monats-Überlebensrate von 92,3% bewegte sich auf einem sehr hohen Niveau. Das mediane Gesamtüberleben wurde zum dargestellten Datenschnitt noch nicht erreicht. Zudem verdeutlicht die sehr hohe Rate des

progressionsfreien Überlebens 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. Des Weiteren wird die besonders hohe Ansprechrate durch einen langanhaltenden Behandlungserfolg unter der Therapie mit Selpercatinib ergänzt. Daten aus der Interimsanalyse der Studie LIBRETTO-121 deuten auf eine vergleichbare Wirksamkeit von Selpercatinib bei Jugendlichen ab 12 Jahren hin.

Selpercatinib weist ein günstiges Sicherheitsprofil auf, die auftretenden unerwünschten Ereignisse sind gut monitorierbar und im Allgemeinen beherrschbar. In der Studie LIBRETTO-001 brach kein Patient des vorliegenden 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. Generell ist das Sicherheitsprofil von Selpercatinib über die untersuchten Anwendungsgebiete (insgesamt ca. 800 Patienten mehrerer Indikationen und Therapielinien im Rahmen klinischer Studien, u. a. NSCLC und Schilddrüsenkarzinome) hinweg günstig und zeichnet sich durch geringe Therapieabbruchraten aus.

Der medizinische Nutzen von Selpercatinib gilt mit der Zulassung als belegt. Vor dem Hintergrund 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.

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

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

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

Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Jod ist (wenn radioaktives Jod angezeigt ist).

Als Schilddrüsenkarzinome werden bösartige Neubildungen der Schilddrüse bezeichnet. Es ist der häufigste maligne Tumor des endokrinen Systems. Im Vergleich zu anderen soliden Tumoren handelt es sich jedoch um eine seltene Tumorerkrankung. Schilddrüsenkarzinome lassen sich in differenzierte Karzinome (DTC), zu denen die follikulären (FTC) und papillären Schilddrüsenkarzinome (PTC) gehören, sowie in die medullären Schilddrüsenkarzinome (MTC) und weitere, seltene Morphologien, wie beispielsweise das anaplastische Schilddrüsenkarzinom (ATC), die gering differenzierten Schilddrüsenkarzinome (PDTC) oder das onkozytische Schilddrüsenkarzinom (OCA; früher Hürthle-Zell-Karzinom) unterteilen.

RET-Fusionen sind bekannte onkogene Treiber, insbesondere bei den PTC. In der Literatur wird die Häufigkeit von RET-Fusionen bei den PTC mit 2,3-8,7% und den PDTC mit 4,5-6% angegeben. Im vorliegenden Dossier werden die oben genannten Formen des Schilddrüsenkarzinoms außer dem MTC betrachtet, da RET-Fusionen bei MTC keine Relevanz darstellen.

Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 51 Jahren für Frauen und 56 Jahren bei Männern. Kinder und Jugendliche sind generell weniger häufig von Schilddrüsenkrebs betroffen als Erwachsene, allerdings ist das DTC die zweithäufigste maligne Neoplasie unter weiblichen Jugendlichen. ATC treten generell extrem selten und kaum bei Kindern und Jugendlichen auf.

Die Prognose für Schilddrüsenkarzinome ist im Vergleich zu anderen Krebsarten generell günstig. Dies ist u. a. damit zu begründen, dass die Erkrankung meist bereits in einem sehr frühen Stadium erkannt wird. Die hohen Überlebensraten sind außerdem durch die gute

Prognose der DTC, die zugleich die größte Patientengruppe darstellen, getrieben. Im Gegensatz dazu sind die Überlebensraten für die selteneren undifferenzierten Formen ATC und PDTC deutlich geringer.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Unabhängig von der Histologie ist die primäre Therapie des Schilddrüsenkarzinoms die Thyreoidektomie, in den meisten Fällen mit gleichzeitiger Entfernung der Halslymphknoten. Beim DTC/PDTC mit mittlerem oder hohem Rezidivrisiko schließt sich an die Operation eine Radiojod-Therapie an, um verbliebenes Schilddrüsengewebe zu zerstören. Im Fall eines Rezidivs kann erneut eine Radiojod-Therapie eingesetzt werden. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung kann sich jedoch eine Resistenz entwickeln, der Tumor wird Radiojod-refraktär.

Für die Behandlung in fortgeschrittenen Krankheitsstadien und für Radiojod-refraktäre Tumore beschränken sich die Möglichkeiten bisher im Wesentlichen auf eine systemische Therapie mit den MKI Sorafenib und Lenvatinib. Sie hemmen, im Gegensatz zu Präzisionsonkologika, eine große Anzahl von Tyrosinkinasen, jedoch nicht selektiv die RET-Kinase und zeigen aufgrund ihrer mangelnden Spezifität ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil. So musste in den jeweiligen pivotalen Studien die Therapie bei 66,2% (Sorafenib) und 100% (Lenvatinib) aufgrund von unerwünschten Ereignissen unterbrochen werden und 18,8% bzw. 14,2% der Patienten brachen die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Darüber hinaus handelt es sich bei RET-Fusions-positiven PTC um offenbar aggressivere Varianten als diejenigen ohne RET-Alteration. Da in den Zulassungsstudien von Sorafenib und Lenvatinib nicht spezifisch auf das Vorliegen von RET-Alterationen getestet wurde, ist die Wirksamkeit dieser MKI bei RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom demnach nicht vollständig untersucht.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Selpercatinib

Selpercatinib ist ein Wirkstoff der Präzisionsonkologie und richtet sich gezielt gegen Genprodukte einer veränderten RET-Kinase durch zugrundeliegende RET-Fusionen bzw. RET-Mutationen. In der pivotalen Studie LIBRETTO-001 zeigte sich für Patienten, deren Tumor eine RET-Fusion oder RET-Mutation aufwies, eine hohe Wirksamkeit von Selpercatinib bei günstigem Nutzen/Risiko-Profil, das sich deutlich von den bereits vorhandenen systemischen Therapien abhebt. Dies zeigt sich unter anderem in den sehr geringen therapiebedingten Abbruchraten (8%) der insgesamt knapp 800 Patienten. Die Monotherapie mit Selpercatinib ermöglicht so, bei schnellem Ansprechen gleichzeitig die hohen Belastungen der Patienten durch die bekannten Toxizitäten der o. g. Therapieoptionen zu vermeiden.

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“ sowie die Therapieleitlinie des National Comprehensive

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Cancer Network[®] (NCCN[®]), 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.

Insgesamt bietet der hochspezifische RET-Kinase-Inhibitor Selpercatinib

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

eine maßgebliche Behandlungsoption für Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom.

Mit Selpercatinib steht nun für alle Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom – unabhängig von einer möglichen Vortherapie mit MKI – eine wirksame und verträgliche Therapieoption aus der Präzisionsonkologie zur Verfügung, die hochselektiv die konstitutiv aktivierte RET-Rezeptor-Tyrosinkinase inhibiert und das Fortschreiten der Erkrankung verzögert.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Teilpopulation A^b: Erstlinientherapie	
	A1: Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom	3-30 ^c
	A2: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom	
	A3: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen anaplastischen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom	1-4
	Teilpopulation B^b	
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib	7-35 ^d davon 0-1 Jugendliche von 12-17 Jahren ^e	
<p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Für alle Teilpopulationen wird davon ausgegangen, dass eine Radiojodtherapie nicht (mehr) angezeigt ist.</p> <p>c: Aufgrund der geringen Patientenzahlen der Jugendlichen von 12-17 Jahren wird auf eine getrennte Darstellung verzichtet.</p> <p>d: Für Erwachsene der Teilpopulation B liegt bereits ein G-BA-Beschluss vom 02. September 2021 vor (Vorgangsnummer 2021-03-15-D-657). Wie der G-BA im Beratungsgespräch vom 13. Juli 2022 (Beratungsanforderung 2022-B-108) erörtert, ist bei einer erneuten Nutzenbewertung anlässlich einer Indikationserweiterung im Rahmen einer Typ 2-Variation nur die Indikationserweiterung Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens. Da die Teilpopulation B jedoch um Jugendliche von 12-17 Jahren erweitert wurde, wird sie im vorliegenden Dossier ebenfalls berücksichtigt und die Patientenzahlen basierend auf den aktuellen sowie neu identifizierten Daten zu der Schätzung der Patientenzahlen aktualisiert.</p> <p>e: Schätzung anhand des in Modul 3C Abschnitt 3.2.3 ermittelten Anteils von <1,8% minderjährigen Patienten</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Teilpopulation A1	Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	3-30
	Teilpopulation A2	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	
	Teilpopulation A3	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen anaplastischen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	1-4
	Teilpopulation B	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib	Der Zusatznutzen für die Population der Erwachsenen wurde bereits vom G-BA bewertet: Nicht belegt <i>(Selpercatinib kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.) b,c</i> Population der Jugendlichen von 12-17 Jahren: Kein Zusatznutzen	7-35 ^d 0-1
<p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Beschluss des G-BA vom 02. September 2021</p> <p>c: Angaben aus den Tragenden Gründen des vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens</p> <p>d: Für diese Teilpopulation wurden die Patientenzahlen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren basierend auf den aktuellen und neu identifizierten Daten zu der Schätzung der Patientenzahlen aktualisiert.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom	Unter 50 kg: 35.097,21 € Ab 50 kg: 46.715,70 €
kg: Kilogramm; RET: Rearranged During Transfection		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
C	Teilpopulation A1	Sorafenib	Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie	4.626,92 €	
		Lenvatinib		49.355,21 €	
		BSC		Patientenindividuell unterschiedlich	
	Teilpopulation A2	Sorafenib	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie	<i>Siehe Teilpopulation A1</i>	
		Lenvatinib		<i>Siehe Teilpopulation A1</i>	
	Teilpopulation A3	BSC	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen anaplastischen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie	82.125,00 € ^b	
	Teilpopulation B	Sorafenib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib	<i>Siehe Teilpopulation A1</i>	
		Lenvatinib		<i>Siehe Teilpopulation A1</i>	
		BSC		<i>Siehe Teilpopulation A3</i>	
	<p>BSC: Best Supportive Care; RET: Rearranged During Transfection; SGB: Sozialgesetzbuch a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Kosten gemäß dem Vertrag über die Erbringung einer spezialisierten ambulanten Palliativversorgung gemäß § 37b SGB V (siehe auch Modul 3 C des vorliegenden Dossiers). Stand der Lauer Taxe: 26. März 2024</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

Es bestehen keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

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

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

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

Die engmaschige Überwachung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist wichtig. Die Spiegel der ALT und der AST sollten vor Beginn der Therapie mit Selpercatinib überprüft werden.

Der Blutdruck der Patienten sollte vor und während der Behandlung mit Selpercatinib überwacht werden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Spezielle Notfallmaßnahmen sind nicht vorgesehen.

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

Selpercatinib ist in vitro ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) und des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP), jedoch scheinen diese Transporter die orale Absorption von Selpercatinib nicht einzuschränken. Selpercatinib ist ein in vitro Inhibitor von P-gp und BCRP. Bei Einnahme eines P-gp-Substrates sollte Vorsicht geboten sein.

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

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

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

Selpercatinib sollte bei Kindern unter 12 Jahren nicht verwendet werden. Es sind keine Daten zu Kindern oder Jugendlichen mit RET-Fusions-positiven Tumoren, mit Ausnahme des RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinoms, verfügbar.

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