

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib (Retsevmo®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 C

*Fortgeschrittene RET-Fusions-positive
Schilddrüsenkarzinome*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 15.05.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	75
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	78
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	79
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	79
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	81
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	81
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	88
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	88
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	89
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	90
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	91
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	91
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	92
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	94

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom)	12
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Schilddrüsenkarzinoms	18
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung der differenzierten Schilddrüsenkarzinome für Patienten ab 55 Jahren	19
Tabelle 3-4: Geschlechterspezifische Inzidenz und Mortalität bösartiger Neubildungen der Schilddrüse (ICD-10-C73) in den Jahren von 2013–2019.....	29
Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Schilddrüse (ICD-10-C73) in den Jahren 2013–2019.....	30
Tabelle 3-6: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms (C73) in den Jahren 2024–2029.....	31
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-8: Umrechnung auf die Prävalenz im Verlauf der Zeit (PTC).....	40
Tabelle 3-9: Umrechnung auf die Prävalenz im Verlauf der Zeit (FTC).....	41
Tabelle 3-10: Umrechnung auf die Prävalenz im Verlauf der Zeit (PDTC).....	41
Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation von Selpercatinib in Deutschland	44
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	47
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	73
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	74
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	76
Tabelle 3-21: Empfehlungen zur gewichtsabhängigen Dosisanpassung bei unerwünschten Ereignissen	82
Tabelle 3-22: Empfohlene Dosisanpassungen bei unerwünschten Ereignissen.....	83

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der Fachinformation..... 89

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 92

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Verteilung der Schilddrüsenkarzinome nach histologischem Typ und Geschlecht	16
Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10-C73, Deutschland 2019–2020, je 100.000	29
Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C73, Deutschland 1999–2020/2021 (je 100.000, alter Europastandard)	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische-Lymphom-Kinase
ALT	Alaninaminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
ATA	American Thyroid Association
ATC	Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (Anaplastic Thyroid Carcinoma)
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BRAF	B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
BSC	Best Supportive Care
C _{max}	Maximale Serumkonzentration
CCDC6	Coiled-Coil Domain Containing 6
cm	Centimeter
COSMIC	Catalogue of Somatic Mutations in Cancer
CYP	Cytochrome P450 und Isoformen
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (Differentiated Thyroid Carcinoma)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETA	European Thyroid Association
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (Follicular Thyroid Carcinoma)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Aspartataminotransferase)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Alaninaminotransferase)
I	Jahresinzidenz
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision, German Modification (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	Internationale Einheit (International Unit)
JAK	Januskinase
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KIF5B	Kinesin Family Member 5B
KM	Kalendermonat
M	Fernmetastase
MAH	Marketing Authorisation Holder
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MATE1	Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1
MEK	MAPK (Mitogen-aktivierte Proteinkinase)-Kinase
MET	Mesenchymal Epithelial Transition
mg	Milligramm
MKI	Multikinaseinhibitor
ms	Millisekunde
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer)
n	Anzahl
N	Befallene regionale Lymphknoten
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCOA4	Nuclear Receptor Coactivator 4
NGS	Next-Generation-Sequencing

Abkürzung	Bedeutung
NIH/3T3	Standardisierte Zelllinie aus embryonalen murinen Fibroblasten (Swiss Albino Mouse)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OCA	Onkozytisches Schilddrüsenkarzinom (Oncocytic Carcinoma of the Thyroid, früher Hürthle-Zell-Karzinom)
P	Prävalenz
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PDTC	Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom (Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma)
P-gp	P-Glykoprotein
pH	Pondus Hydrogenii
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PKA/PKC	Proteinkinase A/C
PSUR	Periodic Safety Update Report
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom (Papillary Thyroid Carcinoma)
PZN	Pharmazentralnummer
QT	Elektrokardiogramm-Parameter
QTcF	QT-Intervall Corrected According to Fridericia's Formula
RAS	Rat Sarcoma (Proto-Onkogen)
RET	Rearranged During Transfection
RET/PTC	RET/PTC-Fusionsprotein
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SAPV	Spezialisierte ambulante Palliativversorgung
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
T	Tumorausdehnung (des Primärtumors)
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
TRM	Tumorregister München
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

Abkürzung	Bedeutung
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
V600E	Aminosäureaustausch Valin zu Glutamat an der Position 600
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Selpercatinib (Retsevmo®) 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) (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Das sich aus einer Indikationserweiterung ergebende Anwendungsgebiet von Selpercatinib für fortgeschrittene Rearranged During Transfection (RET)-Fusions-positive Schilddrüsenkarzinome kann unter Berücksichtigung des Beratungsgesprächs vom 13. Juli 2022 in vier Teilpopulationen unterteilt werden (2):

A Erstlinientherapie

- 1) Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom (im Folgenden Teilpopulation A1)
- 2) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom (im Folgenden Teilpopulation A2)
- 3) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen anaplastischen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom (im Folgenden Teilpopulation A3)

B Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib (im Folgenden Teilpopulation B)

Für alle Teilpopulationen wird davon ausgegangen, dass eine Radiojodtherapie nicht (mehr) angezeigt ist.

Aufgrund einer Erweiterung des Anwendungsgebiets auf Jugendliche ab 12 Jahren im Nachgang des Beratungsgesprächs am 13. Juli 2022, wurden die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestimmten Populationen inkl. den zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechend um diese Teilpopulation ergänzt.

Grundlage für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) waren Informationen aus Gesprächen mit dem G-BA und der G-BA-Beschluss des vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahrens zu Teilpopulation B vom 02. September 2021. Entsprechende Erläuterungen finden sich in Abschnitt 3.1.2.

Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom)

Teilpopulation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Beschreibung der Population
A1: Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von - Sorafenib und - Lenvatinib und - Best Supportive Care unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes	Patienten, die mit Selpercatinib als Monotherapie in der Erstlinie behandelt werden. Diese Patientenpopulation war bisher nicht Gegenstand einer Nutzenbewertung. Nach der Indikationserweiterung ist die Teilpopulation A die maßgeblich bewertungsrelevante Population für die Nutzenbewertung. Die Studie LIBRETTO-001 ist für Erwachsene dieser Patientenpopulation die pivotale Studie. Für die Population der Jugendlichen ab 12 Jahren ist darüber hinaus die Studie LIBRETTO-121 relevant.
A2: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie	- Sorafenib oder - Lenvatinib	Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Dossier erfolgt somit für die Teilpopulation A.
A3: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen anaplastischen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie	Best Supportive Care	
B: 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 - Sorafenib und - Lenvatinib und - Best Supportive Care unter Berücksichtigung der Histologie, der Vortherapie und des Allgemeinzustandes	Daten zu Erwachsenen der Teilpopulation B waren bereits Gegenstand eines Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V (Verfahrensnummer 2021-03-15-D-657), zu dem der G-BA am 02. September 2021 seinen Beschluss veröffentlicht hat (3). Für die neu hinzugekommenen vorbehandelten jugendlichen Patienten ab 12 Jahren werden im vorliegenden Dossier die bisher verfügbaren Daten der Studie LIBRETTO-121 beschrieben.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RET: Rearranged During Transfection; SGB: Sozialgesetzbuch a: Für alle Teilpopulationen wird davon ausgegangen, dass eine Radiojodtherapie nicht (mehr) angezeigt ist.		

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Für die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib fand am 13. Juli 2022 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Beratungsanforderung 2022-B-108) (2). Die vom

G-BA bestimmte ZVT ist in Tabelle 3-1 aufgeführt. Da das Anwendungsgebiet nach dem Beratungsgespräch noch um „Jugendliche ab 12 Jahren“ erweitert wurde, ist diese Teilpopulation durch Lilly nachträglich ergänzt worden. Lilly folgt für die Teilpopulationen der erwachsenen Patienten der Festlegung der 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 (VerfO) des G-BA (4) und der darin festgelegten Regeln u. a. zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über verfügbare internationale Leitlinien (siehe folgender Abschnitt).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Teilpopulation A1

Schilddrüsenkarzinome treten bei Patienten unter 18 Jahren eher selten auf. Zudem sprechen diese Patienten grundsätzlich gut auf Radiojod-Behandlung an, sodass eine vollständige Remission oft nach wenigen Zyklen erreicht werden kann (5, 6). In den seltenen Fällen eines Radiojod-refraktären nicht-resezierbaren Stadiums kann der Einsatz von Tyrosinkinase-inhibitoren wie Sorafenib und/oder Lenvatinib laut Europäischen Leitlinien (European Thyroid Association [ETA]; UK National Clinical Practice Consensus Guideline) in Erwägung gezogen werden (7, 8). Im fortgeschrittenen Stadium ist eine Therapie mittels Best Supportive Care (BSC) ein wichtiges Mittel zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität betroffener Patienten (7). Die Refraktärität gegenüber Radiojod sollte vorher jedoch gründlich untersucht bzw. bestätigt werden (8). Da der Tumor bei pädiatrischen Patienten meist langsam wächst, kann BSC im individuellen Einzelfall eine abwartende, beobachtende Herangehensweise, oder auch palliative zielgerichtete Therapien sowie Strahlentherapie beinhalten (7, 8).

Zusammengenommen legt Lilly Deutschland GmbH in Einklang mit den in Kapitel 5 § 6 der VerfO des G-BA festgelegten Kriterien zur Auswahl der ZVT (4) und unter Berücksichtigung der durch den G-BA in seiner Beratung am 13. Juli 2022 ermittelten Vergleichstherapien „*Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und BSC unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes*“ als ZVT für Teilpopulation A1 fest.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet sind der Fachinformation zu Selpercatinib entnommen (1). Die Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs zu Selpercatinib (Beratungsanforderung 2022-B-108) (2) sowie der relevante Beschluss aus der vorherigen Nutzenbewertung liegen dem Dossier bei (3).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland BV. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: April 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-108. 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Schilddrüsenkarzinom, RET-Fusion+, nach Sorafenib und/oder Lenvatinib Vortherapie) vom 2. September 2021. 2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 (Geändert am 19.10.2023). 2024.
5. Padovani R, Robenshtok E, Brokhin M, Tuttle R. 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;22:778-83.
6. Verburg F, Biko J, Diessl S, Demidchik Y, Drozd V, Rivkees S, et al. 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-E71.
7. 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.
8. 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.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

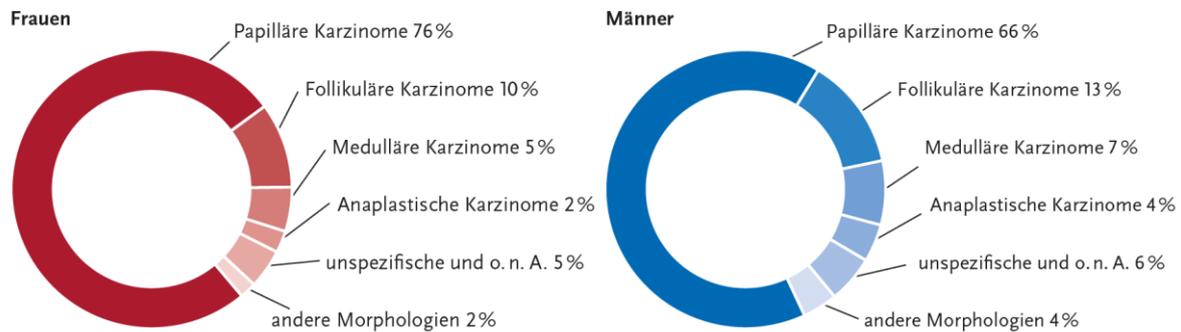
Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition und Häufigkeit von Schilddrüsenkarzinomen

Als Schilddrüsenkarzinome werden bösartige Neubildungen der Schilddrüse bezeichnet (1). Es ist der häufigste maligne Tumor des endokrinen Systems. Im Vergleich zu anderen soliden Tumoren handelt es sich jedoch um eine seltene Tumorerkrankung. Die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr liegt in Deutschland bei 5.760 (Stand 2020) (2). Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 51 Jahren für Frauen und 55 Jahren bei Männern (2).

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 (3, 4). Die Verteilung der bösartigen Neubildungen der Schilddrüse in Deutschland nach histologischem Typ und Geschlecht mit Daten der Jahre 2019 und 2020 ist in Abbildung 3-1 dargestellt.

Verteilung der bösartigen Neubildungen der Schilddrüse nach histologischem Typ und Geschlecht, ICD-10 C73, Deutschland 2019–2020



© Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut

Abbildung 3-1: Verteilung der Schilddrüsenkarzinome nach histologischem Typ und Geschlecht

© Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (5)

Die Mehrheit der diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome zählt zu den DTC, die aus den Follikelepithelzellen der Schilddrüse entstehen. Die häufigste Form der DTC ist das PTC (66-76% aller Schilddrüsenkarzinome) (5), welches bei Kindern und Jugendlichen, aber auch bei Erwachsenen bis ins hohe Lebensalter auftritt (6). Etwa 10-13% aller Schilddrüsenkarzinome sind FTC, die ebenfalls eine Form der DTC darstellen (5) und dessen Altersgipfel um das 50. Lebensjahr liegt (6).

Onkozytische Schilddrüsenkarzinome (früher Hürthle-Zell-Karzinome) entstehen aus onkozytischen follikulären Zellen der Schilddrüse und werden laut der neuesten Version der Klassifizierung für Schilddrüsenkarzinome (5. Edition) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) nicht mehr zu den FTC gezählt, sondern gelten als eigenständige Entität (4). Im Zuge der Herleitung der Patientenzahlen (siehe Abschnitt 3.2.4) wird das OCA aufgrund der historischen Zuordnung noch zu den FTC gezählt. Das OCA ist mit einem Anteil von 3-5% an allen Schilddrüsenkarzinomen eher selten (7).

Im Vergleich zu den DTC treten die anderen Formen wie die PDTC und die ATC sehr selten auf (3, 8). Bei den PDTC handelt es sich um eine aggressive Form der Schilddrüsenkarzinome mit einem weltweiten Anteil von ca. 3-7% (9, 10). Die PDTC entstehen wie die DTC aus den Follikelepithelzellen der Schilddrüse und liegen morphologisch gesehen zwischen den DTC und den ATC (10). Das ATC zählt zu den undifferenzierten Tumoren. Mit einem weltweiten Anteil von 1-10% aller malignen Neoplasien der Schilddrüse ist das ATC relativ selten (11) und tritt vornehmlich bei Patienten höheren Alters auf (12-14). Mit einer medianen Überlebenszeit von lediglich sechs Monaten und einer spezifischen Letalität von bis zu 100% ist das ATC einer der aggressivsten Krebsarten (12, 15, 16). Trotz des geringen Vorkommens sind bis zu 50% der jährlichen Todesfälle aufgrund von Schilddrüsenkrebs auf das ATC zurückzuführen (14). ATC entstehen häufig als Folge einer Entdifferenzierung eines bestehenden oder unvollständig resezierten DTC und können mehrere genetische Läsionen tragen (11, 17).

Die MTC machen 5-7% der Schilddrüsenkarzinome aus (5), andere Quellen sprechen von etwa 3-5% (18-20).

Im vorliegenden Dossier werden die oben genannten Formen des Schilddrüsenkarzinoms betrachtet. MTC findet in diesem Dossier keine Betrachtung, da RET-Fusionen bei MTC keine Relevanz darstellen.

Risikofaktoren

Ein Jodmangel kann die Entstehung von DTC, insbesondere des FTC, begünstigen (6). Auch das Vorkommen des ATC kann mit Jodmangel und daraus resultierender Struma (Kropf) in Verbindung gebracht werden (14).

Ionisierende Strahlung aus der Umwelt kann das Risiko für Schilddrüsenkarzinome erhöhen, insbesondere wenn die Exposition in der Kindheit erfolgte. Auch die Aufnahme von radioaktivem Jod kann das Risiko für die Erkrankung erhöhen. Andere Risikofaktoren sind nicht sicher belegt (2).

Symptome und Lebensqualität

Grundsätzlich kann jedes Schilddrüsenkarzinom durch die lokale Raumforderung im Hals Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Heiserkeit und Atemnot verursachen (21). Vor allem beim schnell wachsenden ATC führt dies zu Einschränkungen der Lebensqualität (13-15).

Fernmetastasen treten insgesamt bei weniger als 10% der Patienten mit DTC auf. Bei 5% der Patienten sind die Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits vorhanden, die übrigen 5% werden später entdeckt, manchmal erst Jahrzehnte nach der initialen Therapie (22). Die häufigsten Metastasierungsorte sind dabei Lungen und Knochen, in etwa 15% aller metastasierten Fälle sind beide Organe betroffen (23). Knochenmetastasen treten beim PTC häufiger auf als beim FTC (56% vs. 32%). Am häufigsten betroffen sind Wirbelsäule und Beckenknochen (22).

Über 50% der Patienten mit ATC sind bereits zum Zeitpunkt der Diagnose von Fernmetastasen betroffen und damit deutlich häufiger als Patienten mit DTC (12, 14), wobei auch hier die Lungen den größten Anteil einnehmen (14, 24).

Trotz der verhältnismäßig hohen Überlebenswahrscheinlichkeit bei Vorliegen einer differenzierten Form des Schilddrüsenkarzinoms ist die Lebensqualität dieser Patienten messbar beeinträchtigt. Im Vergleich zur Gesamtbevölkerung ergaben sich hinsichtlich Lebensqualität für Menschen mit Schilddrüsenkarzinomen in Untersuchungen signifikant schlechtere Werte vor allem in den Punkten Ängstlichkeit, Depressionen, Fatigue und Schlafstörungen (25-27).

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Frauen sind häufiger von Schilddrüsenkrebs betroffen als Männer, allerdings sind die Gründe dafür unklar.

Kinder und Jugendliche sind generell weniger häufig von Schilddrüsenkrebs betroffen als Erwachsene, allerdings ist das DTC die zweithäufigste maligne Neoplasie unter weiblichen Jugendlichen (28). Auch ist das mittlere Erkrankungsalter mit 51 Jahren bei Frauen und 56 Jahren bei Männern im Vergleich zu anderen Krebsarten relativ niedrig (2). ATC treten generell extrem selten und kaum bei Kindern und Jugendlichen auf (29-31).

Diagnosestellung und klinische Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Schilddrüsenkarzinoms folgt der Tumor-Nodus-Metastasen (TNM)-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union Internationale Contre le Cancer (UICC) für Tumorgröße (T), Lymphknotenbeteiligung (N) und Fernmetastasen (M) (22).

Die Klassifikation für Tumorgröße, Lymphknotenbeteiligung und Fernmetastasen ist für alle Subentitäten übergreifend.

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Schilddrüsenkarzinoms

Primärtumor	
T0	Kein Hinweis auf einen Primärtumor
T1	≤2 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T1a	≤1 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T1b	>1-2 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T2	>2 cm bis ≤4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T3	Ausdehnung >4 cm
T3a	Begrenzt auf Schilddrüse
T3b	Extrathyreoidale Ausbreitung, begrenzt auf die infrahyale Muskulatur
T4	Infiltration jenseits der Schilddrüse
T4a	Kapselüberschreitend
T4b	Ausgedehnt organübergreifend
Regionäre Lymphknoten	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Prä- oder paratracheale, prä-laryngeale oder (vordere) mediastinale Lymphknoten
N1b	Zervikale oder retropharyngeale Lymphknoten
Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Hämatogene Metastasen oder Befall nicht regionärer Lymphknoten
cm: Centimeter; ESMO: European Society for Medical Oncology; M: Metastasen; N: Nodus; T: Tumor; TNM: Tumor-Nodus-Metastasen	
Die TNM-Klassifikation, 8. Auflage, wurde der ESMO-Leitlinie entnommen (22).	

Auf der Grundlage dieser Festlegungen werden Schilddrüsenkarzinome den Stadien I bis IV und ggf. Untergruppen nach WHO zugeordnet, wobei die in Tabelle 3-3 gezeigte

Stadienzuordnung nur für Patienten von mindestens 55 Jahren gilt. Für jüngere Patienten (<55 Jahre) definiert sich das Stadium für jede Tumorgröße und jede Lymphknotenbeteiligung allein aufgrund von Vorhandensein bzw. Fehlen von Fernmetastasen: Es gilt jedes T und jedes N als Stadium II, wenn Fernmetastasen vorliegen, und als Stadium I, wenn diese fehlen.

ATC werden aufgrund ihrer Aggressivität grundsätzlich dem Stadium IV zugeordnet (22).

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung der differenzierten Schilddrüsenkarzinome für Patienten ab 55 Jahren

Stadium	Tumorgröße	Lymphknoten	Fernmetastasen
I	T1a, T1b	N0/Nx	M0
	T2	N0/Nx	M0
II	T1a, T1b	N1a, N1b	M0
	T2	N1a, N1b	M0
	T3a, T3b	jedes N	M0
III	T4a	jedes N	M0
IVa	T4b	jedes N	M0
IVb	jedes T	jedes N	M1

M: Metastasen; N: Nodus; T: Tumor
Quelle: (22)

In Bezug auf die Stadieneinteilung umfasst das Anwendungsgebiet für Selpercatinib Patienten in den Stadien III und IV.

Prognose

Die Prognose für Schilddrüsenkarzinome ist im Vergleich zu anderen Krebsarten generell günstig: 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 bereits in einem sehr frühen Stadium erkannt wird (2). Diese hohen Überlebensraten sind außerdem durch die gute Prognose der DTC, die zugleich die größte Patientengruppe darstellen, getrieben. Im Gegensatz dazu beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate für das seltenere ATC in Deutschland lediglich 5% (12). Mit einer medianen Überlebensrate von unter sechs Monaten ist die Prognose des ATC am verheerendsten (11, 12, 32). Auch die Prognose des PDTC ist ungünstig. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei ca. 50-85%, die 10-Jahres-Überlebensrate bei 25-50% (6, 9, 10).

Bei einer leitliniengerechten Behandlung unterscheidet sich die Lebenserwartung der meisten Patienten mit DTC nicht wesentlich von der Allgemeinbevölkerung. Bei 90-95% der PTC kann über die Standardtherapie eine Heilung erreicht werden. Beim minimal-invasiven FTC liegen die Langzeitüberlebensraten zwischen 95% und 97%, wohingegen am breit-invasiven FTC ca. 50% der Betroffenen versterben (6).

Rezidive können beim DTC auch noch Jahre später auftreten, daher werden lebenslange Nachsorgeuntersuchungen empfohlen (6). Im fortgeschrittenen und/oder metastasierten Stadium ist die Prognose der DTC schlecht. Die Mortalitätsrate liegt bei 65% nach fünf Jahren und bei 75% nach zehn Jahren (23, 33).

Darüber hinaus haben Radiojod-refraktäre Schilddrüsenkarzinome, also Karzinome bzw. Metastasen, die keine therapeutisch nutzbare Anreicherung von ¹³¹I zeigen, eine deutlich schlechtere Prognose: Bei Jod-Refraktarität liegt das 10-Jahres-Überleben bei 10% (6). Das Fortschreiten der Erkrankung ist häufig mit einer Reduktion der Lebensqualität aufgrund sehr belastender Symptome verbunden (3). Auch das Vorliegen einer RET-Fusion ist mit einer schlechteren Prognose des PTC assoziiert (34, 35).

Molekularbiologische bzw. genetische Veränderungen beim Schilddrüsenkarzinom

Neben der Histologie beeinflusst in zunehmendem Umfang auch das molekularpathologische Profil eines Tumors die Therapie. Für Schilddrüsenkarzinome sind eine Reihe molekularer Marker bekannt, darunter BRAF-V600E-Mutationen, ALK-Fusionen, RAS-Mutationen sowie RET-Fusionen (22). Von der European Society for Medical Oncology (ESMO) sind kürzlich detaillierte Empfehlungen für den routinemäßigen klinischen Nachweis von Alterationen des RET-Gens publiziert worden (36).

RET als Treibermutation beim Schilddrüsenkarzinom

Medizinischer Hintergrund

Das RET-Proto-Onkogen wurde erstmals 1985 im Rahmen von in vitro Versuchen identifiziert, bei denen Desoxyribonukleinsäure (DNA) aus einem humanen T-Zell-Lymphom auf Fibroblasten von NIH/3T3-Mäusen übertragen wurde, welche daraufhin eine maligne Transformation erfuhren (37). RET konnte dem Chromosom 10q11.2 zugeordnet werden; es kodiert ein Transmembranprotein mit einer intrazellulären Tyrosinkinase.

Aktivierende genetische Veränderungen (im Folgenden bezeichnet als Alterationen) der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase treten als onkogene Treibermutationen bei verschiedenartigen Malignomen auf. Sie wurden u. a. in Untergruppen nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome (NSCLC) und papillärer Schilddrüsenkarzinome nachgewiesen und (als Keimbahnmutationen oder somatische Mutationen) im medullären Schilddrüsenkarzinom gefunden (38).

RET kann im Wesentlichen über zwei Mechanismen aktiviert werden und darüber das Krebszellwachstum treiben (39, 40):

- Über chromosomale Translokationen, die Fusionsgene erzeugen, die die RET-Kinase-Domäne einschließen (im Folgenden bezeichnet als RET-Fusionen). Dadurch werden onkogene Hybridproteine produziert, welche die RET-Kinase-Domäne mit der dimerisierbaren Domäne eines Partnerproteins fusionieren (z. B. CCDC6/PTC1, KIF5B, NCOA4/PTC3). Dies führt zu einer konstitutiven Dimerisierung und anschließenden Autophosphorylierung der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase, wodurch

diese ligandenunabhängig, konstitutiv aktiviert wird. Bisher wurden mehr als 35 verschiedene onkogene RET-Fusionsproteine identifiziert (41).

- Über Punktmutationen (im Folgenden bezeichnet als RET-Mutationen) und Indels (Insertionen und Deletionen) (39).

Die konstitutive Aktivierung der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase führt zu einer Aktivierung der nachgeschalteten Signaltransduktionswege, u. a. MAPK, PI3K, JAK-STAT, PKA, und PKC, welche ihrerseits unkontrolliertes Wachstum und zelluläre Entdifferenzierung zur Folge hat (39).

RET-Fusionen spielen sowohl bei der Entstehung der differenzierten als auch undifferenzierten Schilddrüsenkarzinome eine Rolle (40).

Häufigkeit

In der Literatur wird die Häufigkeit von RET-Fusionen des PTC mit 2,3-8,7% und des PDTC mit 4,5-6% angegeben (42-46); in pädiatrischen Populationen scheinen sie häufiger zu sein (47, 48). Möglicherweise gibt es eine vermehrte Expression von RET-Fusionsprotein bei denjenigen PTC, die nach Strahlenexposition entstanden sind. Darauf deutet die Beobachtung hin, dass unter den PTC-Fällen, die im Zusammenhang mit dem Reaktorunfall in Tschernobyl diagnostiziert wurden, in mehr als der Hälfte aller Tumoren RET-Fusionen gefunden wurden (49, 50).

RET-Fusionen treten auch bei anderen Formen des Schilddrüsenkarzinoms, wie dem ATC und dem OCA auf, dort aber deutlich seltener als bei den PTC (41, 42).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

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) (51).

Die therapeutischen Möglichkeiten für Patienten mit Schilddrüsenkarzinom

Differenziertes und gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom

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 (22).

Für die Behandlung in fortgeschrittenen Krankheitsstadien und für Radiojod-refraktäre Tumore beschränken sich die Möglichkeiten bisher im Wesentlichen auf eine systemische Therapie mit den Multikinaseinhibitoren (MKI) Sorafenib und Lenvatinib (22, 52). In der Zweitlinie steht außerdem der neu zugelassene MKI Cabozantinib zur Verfügung (53). Trotz einer niedrigen Ansprechrates von 12% konnte für Sorafenib eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens auf 10,8 Monate gegenüber 5,8 Monaten für Placebo gezeigt werden (54), jedoch keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber Placebo (55). Auch unter Lenvatinib war das progressionsfreie Überleben im Median 18,3 Monate länger als unter Placebo (56). Die Ansprechrates war mit 64,8% höher, und ein Ansprechen auf die Therapie war meist schnell zu beobachten (im Median nach zwei Monaten). Allerdings konnte auch für Lenvatinib keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber Placebo festgestellt werden. Metastasen in Lunge und Lymphknoten sprachen dabei besser an als solche in der Leber oder im Skelett (57). Cabozantinib erzielte eine Ansprechrates von 15% sowie eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber Placebo (58).

Aufgrund ihrer mangelnden Spezifität zeigen MKI jedoch ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil: Unter Sorafenib traten bei fast allen Patienten (98,6%) Nebenwirkungen auf, typischerweise ein Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhöen, Haarausfall, Hautausschläge oder Abschuppungen, Fatigue, Gewichtsverlust und Hypertension. Bei mehr als einem Drittel der Patienten (37,2%) kam es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen. Bei jeweils etwa zwei Dritteln der Patienten musste die Behandlung unterbrochen (66,2%) oder die Dosis reduziert (64,3%) werden, 18,8% der Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab (54). In einer aktuellen Meta-Analyse zu Sorafenib aus dem Jahr 2020, in die 26 Studien mit Sorafenib beim Radiojod-refraktären DTC eingegangen sind, kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Sorafenib aufgrund der hohen Inzidenz von therapiebedingten Nebenwirkungen nur mit Vorsicht eingesetzt werden sollte. Dabei berichten die Autoren von einer Häufigkeit des Hand-Fuß-Syndroms von 71%, der Diarrhö von 60%, der Fatigue von 59%, der Alopezie von 55%, des Gewichtsverlusts von 51% und des Hautauschlags von 50%. Diese belastenden Nebenwirkungen führten bei 68% der Patienten zu einer Dosisreduktion (59). Damit decken sich die Ergebnisse dieser Meta-Analyse mit den Daten aus den Zulassungsstudien.

Unter Lenvatinib trat bei jedem der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf, am häufigsten waren Bluthochdruck, Diarrhö, Fatigue, Proteinurie, Hautausschlag und das Hand-Fuß-Syndrom (56, 60). Zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Lenvatinib gehören ein erhöhtes Thromboserisiko sowie ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte und Apoplex (52). Bei allen 261 Patienten der Studie SELECT war eine Dosisunterbrechung aufgrund von Nebenwirkungen erforderlich. Dabei dauerte die Dosisunterbrechung bei knapp

der Hälfte der Patienten länger als 10% der Gesamttherapiedauer (61). Die Therapie mit Lenvatinib kann auch nach längerer Einnahme zu unerwünschten Nebenwirkungen führen, wie in einer Studie festgestellt wurde, in der Patienten Lenvatinib über einen Zeitraum von >12 Monaten erhielten. So konnte gezeigt werden, dass 80% der Patienten unter späten Nebenwirkungen litten, von denen 57% kardiovaskulär bedingt waren (62).

Unter Cabozantinib hatten 51% der Patienten unerwünschte Ereignisse der Schweregrade 3 oder 4. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren das Hand-Fuß-Syndrom, Bluthochdruck und Fatigue. Bei 56% der Patienten war eine initiale Dosisreduktion aufgrund von unerwünschten Ereignissen nötig. Bei 22% der Patienten musste die Dosis erneut reduziert werden. 5% der Patienten brachen die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (58).

Wegen der häufigen und teils erheblichen Nebenwirkungen von MKI empfiehlt die ETA in ihrer Leitlinie zur Behandlung fortgeschrittener Radiojod-refraktärer Schilddrüsenkarzinome, zunächst lokale Behandlungsmöglichkeiten auszuschöpfen. Den Einsatz von MKI möchte das Expertengremium auf progredient verlaufende Fälle mit erheblicher Tumorlast beschränkt sehen, bei denen der Verzicht auf MKI zu erheblichem Schaden für die Patienten führen würde (3). MKI haben keine kurative Wirkung, und letztendlich entwickeln die Patienten eine Resistenz gegen diese Wirkstoffe (22). Eine Chemotherapie bei Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinomen wird aufgrund der geringen Wirksamkeit nur empfohlen, wenn Kontraindikationen für eine Therapie mit MKI vorliegen (22).

DTC treten bei Patienten unter 18 Jahren eher selten auf und diese Patienten sprechen grundsätzlich gut auf Radiojod-Behandlung an, sodass eine vollständige Remission oft nach wenigen Zyklen erreicht werden kann (63, 64). In den seltenen Fällen eines Radiojod-refraktären nicht resezierbaren Stadiums, kann der Einsatz von Sorafenib und/oder Lenvatinib laut Europäischen Leitlinien (ETA; UK National Clinical Practice Consensus Guideline) in Erwägung gezogen werden (31, 65). Die Refraktärität gegenüber Radiojod sollte vorher jedoch gründlich untersucht bzw. bestätigt werden (31). 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. Da der Tumor bei pädiatrischen Patienten meist langsam wächst, kann BSC im individuellen Einzelfall eine abwartende, beobachtende Herangehensweise, oder auch palliative zielgerichtete Therapien sowie Strahlentherapie beinhalten (31, 65).

Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom

Die Behandlung des aggressiven ATC gestaltet sich deutlich schwieriger, da das ATC selten vollständig resezierbar ist. In den Fällen (M0), in denen eine Resektion möglich ist, wird adjuvant externe Strahlentherapie angewandt. Eine Kombination mit Zytostatika ist aufgrund der erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität sorgsam abzuwägen, kann aber vor allem bei Stadium IVb-Patienten einen signifikanten Vorteil gegenüber Resektion und/oder Strahlentherapie bringen (22).

Bei nicht resezierbaren Tumoren oder bereits bestehenden Fernmetastasen (über 50% zum Zeitpunkt der Diagnose (12)) ist ein systemischer Therapieansatz indiziert (22). Zytostatische Chemotherapie wurde bisher eingesetzt, ist jedoch charakterisiert durch niedrige Ansprechraten und deutliche Nebenwirkungen. Auch palliative Strahlentherapie kann zur Behandlung lokal einschränkender Symptome eingesetzt werden (16).

Aufgrund der generell rapiden Progression des ATC ist BSC, also die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung im palliativen Setting eine weitere wichtige Maßnahme zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität betroffener Patienten (16, 66).

Bedeutung der Präzisionsonkologie

Basierend auf einem zunehmend besseren Verständnis der Krebsentstehung und der Entwicklung des Tumors bis hin zur metastasierten Erkrankung, werden seit einigen Jahren große Fortschritte in der systemischen Therapie metastasierter Krebserkrankungen erzielt. Sowohl bei den klassischen Chemotherapien als auch bei Therapien wie den Angiogenese-Inhibitoren und den Immuntherapien, bleiben die der Krebserkrankung zugrundeliegenden genetischen Veränderungen, sog. onkogene Treibermutationen, bisher unberücksichtigt. Hochspezifische Substanzen, die exakt auf die Genprodukte onkogener Treibermutationen zugeschnitten sind und zielgerichtet am betroffenen Rezeptor der Tumorzelle ansetzen, stellen einen großen Therapiefortschritt dar. Diese zielgerichteten Therapien verfügen über eine sehr gute Wirksamkeit bei gleichzeitiger guter Verträglichkeit im Vergleich zu alternativen Therapien. Die Herausforderung dieses Ansatzes besteht in der Notwendigkeit die jeweilig zugrundeliegende Gen-Alteration (Biomarker) im Tumorgewebe der Patienten zu bestimmen (67-69).

Beim DTC sowie ATC ist diese Entwicklung in der Präzisionsonkologie noch am Anfang. Substanzen wie Sorafenib, Lenvatinib und Cabozantinib folgen dem beschriebenen Wirkprinzip. Jedoch handelt es sich bei diesen Substanzen um sogenannte MKI, die sehr unspezifisch an die Tyrosinkinase-Rezeptoren der Tumorzelle binden. Dabei werden sowohl die defekten, den Krebs auslösenden Zellrezeptoren als auch zahlreiche intakte verwandte Rezeptoren erfasst. Die Folge ist ein breites Spektrum an ausgeprägten Nebenwirkungen, die zu häufigen Dosisreduktionen und Therapieabbrüchen führen (22, 53).

Das Wissen um wichtige Treibermutationen wird ständig erweitert und Zielstrukturen werden auf Möglichkeiten für eine selektive Therapie überprüft. So haben die Erkenntnisse über RET-Alterationen beim Schilddrüsenkarzinom zu neuen, hochspezifischen Therapeutika mit günstigem Nebenwirkungsprofil geführt (70).

Optionen der Präzisionsonkologie bei genetischen Veränderungen des RET-Gens

Selpercatinib folgt dem oben beschriebenen Wirkprinzip der Präzisionsonkologie 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, insbesondere bei den PTC. In der Literatur wird die Häufigkeit von RET-Fusionen bei den PTC mit etwa 6-9% angegeben (43, 46, 71, 72).

Die deutsche S3-Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom wird aktuell überarbeitet. Internationale Leitlinien, wie z. B. die Aktualisierung der ESMO-Leitlinie „ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer“ (53) sowie die Therapieleitlinie des National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) (73), 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 (16).

Für das DTC steht in den USA des Weiteren seit Dezember 2020 der selektive RET-Inhibitor Pralsetinib zur Verfügung (53). Pralsetinib ist in Europa jedoch nur für RET-Fusions-positives NSCLC zugelassen. Die Leitlinie der ESMO benennt zur systemischen Therapie außerdem die MKI Sorafenib, Lenvatinib oder Cabozantinib (22, 53). Sie hemmen, im Gegensatz zu Präzisionsonkologika, eine große Anzahl von Tyrosinkinase (z. B. VEGFR 2, PDGFR, EGFR, MET oder BRAF (74)), jedoch nicht selektiv die RET-Kinase und zeigen wie oben beschrieben aufgrund ihrer mangelnden Spezifität ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil. Darüber hinaus handelt es sich bei RET-Fusions-positiven PTC um offenbar aggressivere Varianten als diejenigen ohne RET-Alteration (75). 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 (54, 56).

Die Leitlinie der ETA sieht diese Besonderheit im Hinblick auf die Zulassung von neuen hochselektiven Inhibitoren wie Selpercatinib als besonders relevant an (31).

Für das RET-Fusions-positive ATC steht bisher keine zielgerichtete Behandlungsmethode zur Verfügung. Der MKI Lenvatinib ist in Japan seit 2015 zur Behandlung von ATC zugelassen, dessen Wirksamkeit ist jedoch umstritten (22). Patienten mit BRAF-V600E-mutierten Tumoren zeigten bei Behandlung mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Trametinib Ansprechraten von 69% (95%-KI: 41–89%) bei geringen Nebenwirkungen (76). Die Kombinationstherapie wird deshalb von der Leitlinie der ESMO als Erstlinientherapie für fortgeschrittene ATC-Patienten mit BRAF-V600E-Mutation empfohlen und betont, dass zielgerichtete Therapien wie Selpercatinib eine vielversprechende Alternative für ATC-Patienten mit RET-Alteration darstellen können (22, 53). Wie oben erwähnt, führt die Leitlinie der ATA Selpercatinib für RET-Fusions-positives ATC bereits auf (16).

Zusammenfassend besteht also 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.

Deckung des medizinischen Bedarfs durch Selpercatinib

Bei Selpercatinib handelt es sich um einen hoch-selektiven RET-Rezeptor-Tyrosinkinase-inhibitor (77).

In der pivotalen Studie LIBRETTO-001 zeigen sich für Patienten, deren Tumor eine RET-Fusion oder RET-Mutation aufweist, eine hohe Wirksamkeit von Selpercatinib bei günstigem Nutzen/Risiko-Profil, die sich deutlich von den bereits vorhandenen systemischen Therapien abhebt. Dies zeigt sich u. a. 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 (78). Dies bestätigt sich auch in neuesten Daten der Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 zu Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom ohne systemische Vorbehandlung (siehe Modul 4C). Zudem zeigt ein intraindividuelle Vergleich der Ansprechraten, dass diese unter einer Therapie mit Selpercatinib deutlich höher ausfallen als unter der Vortherapie (79).

In einem Fallbericht aus der Studie LIBRETTO-001 konnte zudem gezeigt werden, dass Selpercatinib bei einem Patienten mit CCDC6-RET-Fusions-positivem metastasiertem ATC nach Versagen konventioneller Therapieoptionen, ein langanhaltendes klinisch signifikantes Ansprechen erreichen konnte (80).

Die initiale Zulassung von Selpercatinib in der EU im Februar 2021 umfasste u. a. die Behandlung als Monotherapie von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen. Die im Rahmen des vorliegenden Dossiers bewertungsrelevante Indikationserweiterung von Selpercatinib für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom als Erstlinientherapie erfolgte mit Zulassung am 29. Februar 2024 (81).

Bislang wurden Patienten mit einem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium im Einklang mit der ESMO-Leitlinie unabhängig vom Mutationsstatus mit MKI wie Sorafenib und Lenvatinib als systemische Erstlinientherapie behandelt. Der o. g. moderate klinische Nutzen und die signifikante Toxizität, die unter der MKI-Therapie beobachtet werden, unterstreichen die Notwendigkeit mit neuen, zielgerichteten Wirkstoffen die konstitutiv aktivierte RET-Kinase hochspezifisch und wirksam zu hemmen. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse selektiver RET-Inhibitoren wie Selpercatinib sind von der ESMO kürzlich detaillierte Empfehlungen für den routinemäßigen klinischen Nachweis von Alterationen des RET-Gens publiziert worden (36).

Insgesamt bietet der hochspezifische RET-Kinaseinhibitor 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 einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom.

Mit Selpercatinib steht nun für alle Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom – unabhängig von einer möglichen Vortherapie mit MKI – eine wirksame und verträgliche Therapieoption aus der Präzisionsonkologie zur Verfügung, die hoch-selektiv die konstitutiv aktivierte RET-Rezeptor-Tyrosinkinase inhibiert und das Fortschreiten der Erkrankung verzögert.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

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) (51).

Das Schilddrüsenkarzinom wird gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) unter der Kategorie C73, bösartige Neubildung der Schilddrüse, kodiert (82).

Internationale Daten für das Schilddrüsenkarzinom

Das Schilddrüsenkarzinom gehört mit weltweit 821.214 Neuerkrankungen im Jahr 2022 zu den selteneren Tumoren. Die globale Erkrankungsrate bei Frauen ist mit 614.729 Fällen für 2022 etwa dreimal so hoch wie bei Männern (206.485 Neuerkrankungen) (83).

Mit 47.507 Todesfällen weltweit im gleichen Jahr (2022) ist die Prognose günstig, die Sterblichkeit zeigt mit 30.266 Todesfällen bei Frauen gegenüber 17.241 Todesfällen bei Männern einen weniger stark ausgeprägten Geschlechterunterschied als die Neuerkrankungsrate. Die 5-Jahres-Prävalenz lag bei 2.911.382 Fällen weltweit (83).

In einer 2016 erschienenen Übersichtsarbeit wurde ein weltweiter Anstieg der Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen beobachtet, jedoch wurde aus der zunehmenden Anzahl diagnostizierter kleiner Karzinome und insgesamt verbesserten oder gleichbleibenden Überlebensdaten gefolgert, dass die erhöhte Inzidenz vor allem das Ergebnis einer verbesserten bildgebenden Diagnostik sei (84). Diese Tendenz bestätigten 2020 Li *et al.*, die anhand von

Daten aus 24 Ländern auf fünf Kontinenten ebenfalls eine abnehmende Schilddrüsenkarzinombedingte Sterberate fanden und diese hauptsächlich auf die verbesserte Diagnostik zurückführten (85).

Epidemiologische Maßzahlen für das Schilddrüsenkarzinom in Deutschland

Nach Tumorhistologie und Treibermutationen differenzierte Zahlen der Neuerkrankungen und Sterbefälle liegen für das Schilddrüsenkarzinom in Deutschland nicht vor. Die Darstellungen zu Prävalenz, Inzidenz und Mortalität beziehen sich in diesem einleitenden Abschnitt 3.2.3 auf das Schilddrüsenkarzinom insgesamt.

Die Maßzahlen für Inzidenz, Prävalenz und Mortalität des Schilddrüsenkarzinoms für Deutschland wurden aus Datenbankabfragen beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) sowie der gemeinsam mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) zweijährlich publizierten Berichtsreihe "*Krebs in Deutschland*" entnommen (2). Die vom RKI herausgegebenen Daten zur Krebsmortalität stammen aus der amtlichen Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes. In der 2023 erschienenen aktuellen Auflage des Berichts (14. Ausgabe), der auf Daten aus den Jahren 2019/2020 basiert, wird für den Zeitraum 1999-2020 eine zunächst steigende Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen (insbesondere bei Frauen) bei sinkenden Sterberaten beobachtet (2), was mit den oben vorgestellten internationalen epidemiologischen Entwicklungen übereinstimmt. Inzwischen wurde bei den altersstandardisierten Erkrankungsraten in Deutschland jedoch ein Plateau erreicht. Die größte Zunahme in der Inzidenz zeigte das prognostisch günstige PTC. Aufgrund der geringeren Sterberate bei steigender Inzidenz wird die Zunahme der Inzidenz, übereinstimmend mit der Arbeit zur weltweiten Statistik des Schilddrüsenkarzinoms, vor allem der verbesserten bildgebenden Diagnostik zugeschrieben (2).

Wie in Abbildung 3-2 ersichtlich, ist die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms bei minderjährigen Patienten im Vergleich zu Erwachsenen eher gering und beträgt für Patienten unter 20 Jahren weniger als 1,8% aller inzidenten Fälle im Zeitraum zwischen 1999 und 2019 (86). Das mittlere Erkrankungsalter liegt dabei für Frauen bei 51 Jahren und bei Männern bei 55 Jahren.

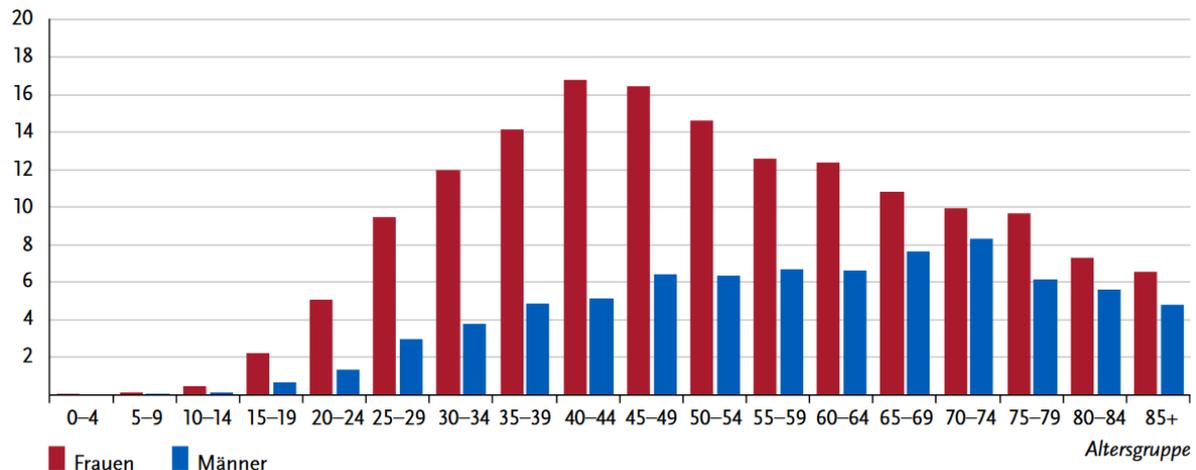


Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10-C73, Deutschland 2019–2020, je 100.000

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

© Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2)

Im Jahr 2020 erkrankten in Deutschland 3.980 Frauen und 1.780 Männer an einer bösartigen Neubildung der Schilddrüse, die Anzahl der Sterbefälle lag bei 396 bzw. 295 (2, 86, 87). Die epidemiologischen Maßzahlen für das Schilddrüsenkarzinom für die Jahre 2013-2019 sind in Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-4: Geschlechterspezifische Inzidenz und Mortalität bösartiger Neubildungen der Schilddrüse (ICD-10-C73) in den Jahren von 2013–2019

Diagnose	Geschlecht	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland^a								
Schilddrüse (C73)	weiblich	4.378	4.529	4.690	4.550	4.605	4.159	3.962
	männlich	2.119	1.965	1.997	2.008	1.972	1.861	1.840
	gesamt ^c	6.497	6.494	6.687	6.558	6.577	6.020	5.802
Mortalität, Fallzahlen in Deutschland^b								
Schilddrüse (C73)	weiblich	479	390	416	390	411	390	426
	männlich	297	342	300	286	292	300	311
	gesamt ^c	776	732	716	676	703	690	737
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme								
a: (86); Datenstand: 13.09.2022; zuletzt abgerufen am: 10.04.2024								
b: (87); Datenstand: 13.09.2022; zuletzt abgerufen am: 10.04.2024								
c: Eigene Berechnung								

Abbildung 3-3 zeigt die altersstandardisierten Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht (nach Europabevölkerung bzw. Europastandard) jeweils pro 100.000 Personen. An

dieser lässt sich der bereits erwähnte geschlechtsübergreifende Trend beobachten, dass von 1999–2020 die Sterberaten bei steigenden Neuerkrankungsraten abgenommen haben (2).

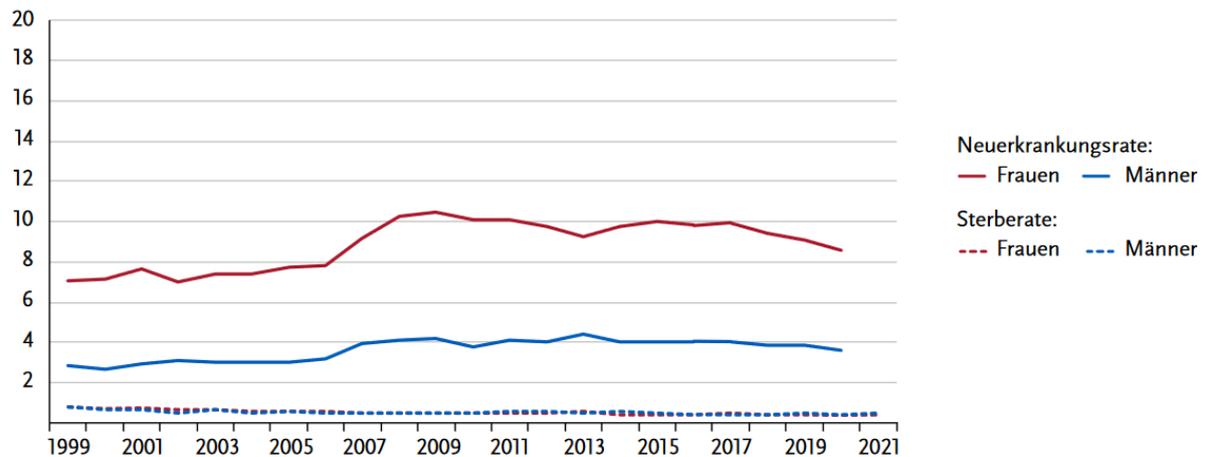


Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C73, Deutschland 1999–2020/2021 (je 100.000, alter Europastandard)

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

© Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2)

Prävalenz

Die 5-Jahres-Prävalenz beim Schilddrüsenkarzinom lag nach Angaben des RKI im Jahr 2019 in Deutschland bei 20.078 Fällen für Frauen und 8.244 Fällen für Männer (gesamt: 28.322) (siehe Tabelle 3-5) (88). Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet in diesem Zusammenhang die Zahl der zu einem gegebenen Stichtag (hier: 31. Dezember 2019) lebenden Personen, die innerhalb der fünf vorangehenden Jahre neu an bösartigen Tumoren der Schilddrüse erkrankt sind. Berechnet wurde die Prävalenz nach der Methode von Pisani (89) aus den geschätzten Inzidenzraten für Deutschland und den absoluten Überlebensraten (90).

Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Schilddrüse (ICD-10-C73) in den Jahren 2013–2019

Diagnose	Geschlecht	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Schilddrüse (C73)	weiblich ^a	21.701	21.289	21.113	20.894	20.918	20.696	20.078
	männlich ^a	8.846	8.713	8.785	8.779	8.778	8.418	8.244
	gesamt ^b	30.547	30.002	29.898	29.673	29.696	29.114	28.322

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
a: (88); Datenstand: 13.09.2022; zuletzt abgerufen am 10.04.2024
b: Eigene Berechnung

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Um die zu erwartende Änderung der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz bis zum Jahr 2028 zu prognostizieren, werden die Angaben des ZfKD im RKI und die resultierenden durchschnittlichen jährlichen Steigerungsraten herangezogen. Im Rahmen des vorliegenden Dokuments werden diesem Berechnungsschritt (91) alle derzeit verfügbaren Daten der Jahre 1999–2019 zugrunde gelegt, um den Einfluss potenzieller Outlier möglichst gering zu halten. Auf eine getrennte Darstellung nach Geschlecht wird an dieser Stelle aufgrund der geringen Patientenzahlen verzichtet. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass die Verwendung des arithmetischen Mittels zu einer Unter- bzw. Überschätzung der jeweiligen Steigerungsraten von weiblichen bzw. männlichen Patienten führt. In der kumulativen Betrachtung, die auch in Abschnitt 3.2.4 für die Berechnung der Patientenzahlen in der Zielpopulation verwendet wird, ist der Unterschied zu einer getrennten Hochrechnung jedoch vernachlässigbar gering.

Extrapolation der Patientenzahlen

Aus den Daten der Jahre 1999–2019 werden die jeweiligen jährlichen Steigerungsraten mit untenstehender Formel ermittelt und hieraus anschließend der Mittelwert gebildet:

$$\frac{(\text{Fallzahl} - \text{Fallzahl vorheriges Jahr})}{\text{Fallzahl vorheriges Jahr}} \times 100 = \text{Steigerungsrate}$$

Daraus ergeben sich für die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz mittlere Steigerungsraten von 0,78% und 1,87% (92). Unter der Annahme einer gleichbleibenden Wachstumsrate werden die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz anschließend für die nächsten Jahre linear fortgeschrieben:

$$\begin{aligned} & \text{Fallzahl vorheriges Jahr} \times (1 + \text{mittlere jährliche Steigerungsrate}) \\ & = \text{Fallzahl des jeweils betrachteten Jahres} \end{aligned}$$

Tabelle 3-6: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Schilddrüsenkarzinoms (C73) in den Jahren 2024–2029

C73	Jahr	Inzidenz	5-Jahres-Prävalenz
Historische RKI-Daten (ZfKD) ^{a, b}	1999	5.123	-
	2000	4.880	-
	2001	5.360	-
	2002	5.080	-
	2003	5.290	-
	2004	5.216	22.594
	2005	5.507	23.308
	2006	5.631	23.600
	2007	6.544	24.935
	2008	7.015	26.549
	2009	7.134	28.268

C73	Jahr	Inzidenz	5-Jahres-Prävalenz
	2010	6.792	29.448
	2011	6.750	30.692
	2012	6.602	30.835
	2013	6.497	30.547
	2014	6.494	30.002
	2015	6.687	29.898
	2016	6.558	29.673
	2017	6.577	29.696
	2018	6.020	29.114
	2019	5.802	28.322
Prognose ^c	2020	5.847	28.852
	2021	5.893	29.391
	2022	5.938	29.941
	2023	5.984	30.501
	2024	6.031	31.071
	2025	6.078	31.652
	2026	6.125	32.244
	2027	6.173	32.847
	2028	6.221	33.462
	2029	6.269	34.087

RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten
a: (86); Datenstand: 13.09.2022; zuletzt abgerufen am: 10.04.2024
b: (88); Datenstand: 13.09.2022; zuletzt abgerufen am: 10.04.2024
c: Fortschreibung der historischen Zahlen des RKI mit Hilfe der mittleren jährlichen Steigerungsrate aus den Jahren 1999–2019 (Inzidenz: 0,78%, 5-Jahres-Prävalenz: 1,87%). Die prognostizierten Patientenzahlen wurden auf ganze Zahlen gerundet. Die Berechnungen sind jeweils mit den nicht-gerundeten Werten erfolgt.

Unter der Annahme einer mittleren jährlichen Steigerungsrate der Inzidenz von 0,78% ergeben sich 6.031 Neuerkrankungen für das Jahr 2024. Bis zum Jahr 2029 ist ein Anstieg der Anzahl der neuerkrankten Personen auf 6.269 zu erwarten (Tabelle 3-6) (92).

Unter der Annahme einer mittleren jährlichen Steigerungsrate der 5-Jahres-Prävalenz von 1,87% lässt sich für das Jahr 2024 eine 5-Jahres-Prävalenz von 31.071 Erkrankten und für das Jahr 2029 von 34.087 Erkrankten prognostizieren (92).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich

das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)		Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
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)	A1: Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions- positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie	3-34 ^a	3-30 ^a davon 0-1 Jugendliche von 12-17 Jahren ^b
	A2: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions- positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie		
	A3: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen anaplastischen RET-Fusions- positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie	1-5	1-4
	B: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET- Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib	8-40 ^c	7-35 ^c davon 0-1 Jugendliche von 12-17 Jahren ^b
<p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection a: Aufgrund der geringen Patientenzahlen der Jugendlichen von 12-17 Jahren (siehe Abschnitt 3.2.3) wird auf eine getrennte Darstellung verzichtet. b: Schätzung anhand des in Abschnitt 3.2.3 ermittelten Anteils von <1,8% minderjährigen Patienten c: Für Erwachsene der Teilpopulation B liegt bereits ein G-BA-Beschluss vom 02. September 2021 vor (Vorgangsnummer 2021-03-15-D-657) (93). Wie der G-BA im Beratungsgespräch vom 13. Juli 2022</p>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
(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.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für Deutschland liegen 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 vor. Daher werden die Teilpopulationen A1/A2 und A3 von Selpercatinib schrittweise hergeleitet. Für die Teilpopulation B berücksichtigte der G-BA die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen für Erwachsene (93). Im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier wird die Teilpopulation B basierend auf den aktuellen und neu identifizierten Daten zu der Schätzung der Patientenzahlen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren erneut hergeleitet.

Die prognostizierte Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms für das Jahr 2024, welche sowohl Neuerkrankungen von Erwachsenen als auch von Kindern/Jugendlichen umfasst, wird als Grundlage der Berechnungen herangezogen. Es ist anzumerken, dass unter Berücksichtigung der altersspezifischen Inzidenzen des Schilddrüsenkarzinoms in Deutschland für das Jahr 2018 die Anzahl der Fälle der unter 12-Jährigen vernachlässigbar gering ist (2). Eine Einschränkung auf Patienten ≥ 12 Jahre wird in der Herleitung daher nicht vorgenommen. Des Weiteren wird aufgrund der geringen Patientenzahl der 12-17-Jährigen (siehe Abbildung 3-2) auf eine getrennte Darstellung der Teilpopulationen A1 und A2 verzichtet.

Für das Jahr 2024 ergibt sich eine prognostizierte Anzahl von 6.031 Patienten, die neu an einem Schilddrüsenkarzinom erkranken (siehe Tabelle 3-6). Über mehrere Rechenschritte wird die Größe der Zielpopulation eingegrenzt (92). Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom (DTC) wird bei der Herleitung zwischen dem papillären Schilddrüsenkarzinom (PTC), dem follikulären Schilddrüsenkarzinom (FTC; inklusive OCA) sowie dem gering differenzierten Schilddrüsenkarzinom (PDTC) unterschieden. Die Herleitung der Patientenzahl des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms (ATC) erfolgt analog. Medulläre Schilddrüsenkarzinome werden bei der Herleitung der Zielpopulation im vorliegenden Modul

nicht berücksichtigt, da hier keine treibenden Fusionen der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase vorliegen.

- Schritt 1: Ermittlung des Anteils der DTC- (getrennt nach PTC, FTC und PDTC) und ATC-Patienten (**Teilpopulation A/B**)
- Schritt 2: Ermittlung des Anteils der fortgeschrittenen DTC- (getrennt nach PTC, FTC und PDTC) und ATC-Patienten (Stadium III/IV) (**Teilpopulation A/B**)
- Schritt 3: Ermittlung des Anteils der fortgeschrittenen Radiojodrefraktären DTC- und ATC-Patienten (**Teilpopulation A**)
- Schritt 4: Ermittlung des Anteils an DTC- (getrennt nach PTC, FTC und PDTC) und ATC-Patienten mit RET-Fusion (**Teilpopulation A/B**)
- Schritt 5: Umrechnung von inzidenten auf prävalente Patienten (getrennt nach PTC, FTC und PDTC) (**Teilpopulation B**)
- Schritt 6: Ermittlung des Anteils an Patienten nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib (**Teilpopulation B**)
- Schritt 7: Berechnung des Anteils der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Schritt 1: Ermittlung des Anteils der DTC- und ATC-Patienten

Entsprechend der Zulassung ist Selpercatinib zur Behandlung von Patienten mit RET-Fusionspositiven Schilddrüsenkarzinomen, worunter das ATC sowie das DTC fallen, indiziert. Zu den DTC wird sowohl das PTC als auch das FTC gezählt (94). Im Zuge der Herleitung der Patientenzahlen wird das PDTC ebenfalls zu den differenzierten Histologien gezählt. Zur Ermittlung des Anteils von Patienten mit ATC sowie den histologischen Subtypen des DTC wird auf verschiedene Publikationen und Registerdatenanalysen des Tumorregisters München (TRM) sowie des ZfKD des RKI zurückgegriffen. In der Nutzenbewertung von Selpercatinib im Anwendungsgebiet RET-mutiertes MTC vom 22. Dezember 2022 (95) wurde durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine Patientenzahl von 7.200 Schilddrüsenkarzinom-Patienten angenommen, welche der gemeinsamen Veröffentlichung des RKI und der GEKID. entnommen wurde (2). Da diese Prognose für das Jahr 2022 auf älteren Daten des RKI beruht als diejenigen, die zur Vorausberechnung der Patientenzahlen in Abschnitt 3.2.3 verwendet wurden (86), wird im Folgenden die ermittelte Patientenzahl von 6.031 Schilddrüsenkarzinom-Patienten verwendet. Wie bereits oben erläutert, führt die kumulative Vorausberechnung zu einer Unter- bzw. Überschätzung der jeweiligen Steigerungsraten für weibliche bzw. männliche Patienten. Der Unterschied in der absoluten Patientenzahl ist im Vergleich zu einer getrennten Hochrechnung jedoch vernachlässigbar gering.

In einer deutschen Übersichtsarbeit wird der Anteil von PTC an allen Schilddrüsenkarzinomen mit 80% bis 84% und der Anteil von FTC mit 6% bis 10% benannt (94). In einer

populationsbasierten europäischen Studie, in der 86.690 Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen analysiert wurden, wird für Deutschland der Anteil von PTC an allen Schilddrüsenkarzinomen mit 69% und der Anteil von FTC mit 17% beziffert. Der kumulative Anteil an ATC und PDTC betrug im Durchschnitt 5% (96).

Des Weiteren werden Auswertungen des TRM für den Erhebungszeitraum von 1998-2020 herangezogen. Von 7.978 Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und dokumentierter Histologie wiesen 79,2% (n=6.315) ein PTC und 9,8% (n=782) ein FTC auf. Der Anteil des ATC beläuft sich auf 2,5% (n=200) (97).

Aus den Daten des RKI können zusätzlich geschlechterspezifische Angaben für das PTC (männlich: 68%; weiblich: 77%), das FTC (männlich: 13%; weiblich: 10%) sowie das ATC (männlich: 3%; weiblich: 2%) abgeleitet werden. Das PDTC (unspezifische und ohne nähere Angaben) wird hierbei mit 7% für männliche und 6% für weibliche Patienten benannt (siehe Abbildung 3-1).

Aus den oben genannten Quellen ergibt sich eine Spanne für den Anteil von PTC an allen Schilddrüsenkarzinomen von 69% bis 84%. Bei einer prognostizierten Inzidenz von 6.031 Schilddrüsenkarzinom-Patienten im Jahr 2024 ergeben sich 4.161 bis 5.066 Patienten mit einem PTC in Deutschland.

Für das FTC wird aufgrund der oben genannten Quellen eine Spanne von 6% bis 17% angenommen. Bei einer prognostizierten Inzidenz von 6.031 Schilddrüsenkarzinom-Patienten im Jahr 2024 ergeben sich 362 bis 1.025 Patienten mit einem FTC in Deutschland.

Für das PDTC wird in einer aktuellen Übersichtsarbeit eine Spanne der Inzidenz von 4 bis 7% in Europa angenommen (9). Dies bestätigt den literaturberichteten Anteil (5%) sowie die Daten des RKI (6-7%), daher wird die Spanne von 4% bis 7% für die weitere Berechnung übernommen. Bei einer prognostizierten Inzidenz von 6.031 Patienten im Jahr 2024 ergeben sich 241 bis 422 Patienten mit einem PDTC in Deutschland.

Das ATC hat mit einer Spanne von 2,5% bis 5% den geringsten Anteil an Schilddrüsenkarzinomen. Es ist hierbei anzumerken, dass die Obergrenze aufgrund der kumulativen Erhebung von ATC und PDTC eine Überschätzung darstellt. Anhand der prognostizierten Inzidenz im Jahr 2024 errechnen sich 151 bis 302 Patienten mit ATC in Deutschland.

Schritt 2: Ermittlung des Anteils der fortgeschrittenen DTC- und ATC-Patienten

Entsprechend der Zulassung ist Selpercatinib zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom indiziert (Stadium III/IV). Da keine öffentlichen Daten zu Patienten mit einem fortgeschrittenen DTC identifiziert werden konnten, werden zur Bestimmung der Patientenzahl sowohl Angaben aus Publikationen als auch Angaben aus dem TRM zu Patienten mit einem Progressionsereignis herangezogen. Es ist anzumerken, dass hier Fälle, bei denen die Progression erst mit der Todesbescheinigung bekannt wurde, unberücksichtigt bleiben.

In einer retrospektiven monozentrischen niederländischen Studie wurden sowohl PTC-Patienten (n=628) als auch FTC-Patienten (n=164) analysiert, die zwischen den Jahren 2002 und 2016 diagnostiziert wurden. Von den eingeschlossenen PTC-Patienten wiesen 7,8% ein fortgeschrittenes Stadium auf (Stadium III: 3,7%, Stadium IV: 4,1%). Bei Betrachtung der FTC-Patienten ergab sich ein Anteil von Patienten im fortgeschrittenen Stadium von 23,8% (Stadium III: 4,3%, Stadium IV: 19,5%) (98).

Laut den Ergebnissen des TRM haben 7,1% der Patienten mit einem PTC (446 von 6.244 auswertbaren Personen) und 23,6% der Patienten mit einem FTC (209 von 887 ausgewerteten Personen) zwischen 1998 und 2020 ein Progressionsereignis im Krankheitsverlauf gehabt. Unter einem Progressionsereignis werden hier Lokalrezidive, regionäre Lymphknotenrezidive oder neu auftretende Metastasen verstanden (97, 99, 100).

In einer monozentrischen deutschen Studie wurden PDTC-Patienten zwischen 2005 und 2019 (n=47) analysiert. Der Anteil an Patienten mit Fernmetastasen betrug 38,3% (18 von 47) (101).

Es wird angenommen, dass Progressionsereignisse im Krankheitsverlauf (Fortschreiten der Erkrankung nach vorhergehender Therapie) eher in den fortgeschrittenen Stadien auftreten, sodass die Angaben des TRM als Untergrenze für Patienten mit einem fortgeschrittenen FTC bzw. PTC verwendet wird. Als Obergrenze werden die Angaben zum Anteil von Patienten in den fortgeschrittenen Stadien aus der oben vorgestellten retrospektiven monozentrischen Studie herangezogen (Spanne FTC: 23,6% bis 23,8%; Spanne PTC: 7,1% bis 7,8%). Für das PDTC wird in Ermangelung weiterer Daten der Anteil von 38,3% übernommen.

Werden diese Anteile auf die prognostizierten und geschätzten Patientenzahlen aus Schritt 1 angewandt, ergeben sich 295 bis 395 Patienten mit einem fortgeschrittenen PTC, 85 bis 244 Patienten mit fortgeschrittenem FTC sowie 92 bis 162 Patienten mit fortgeschrittenem PDTC.

Da das ATC aufgrund seines aggressiv progredienten Krankheitsverlaufs grundsätzlich als fortgeschritten klassifiziert wird (22), entfällt dieser Schritt für das ATC. Die Patientenzahl beträgt damit weiterhin 151 bis 302 Patienten mit fortgeschrittenem ATC.

Schritt 3: Ermittlung des Anteils an fortgeschrittenen Radiojodrefraktären DTC- und ATC-Patienten (Teilpopulation A)

Entsprechend der Zulassung ist Selpercatinib zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom indiziert das refraktär für radioaktives Jod ist (wenn radioaktives Jod angezeigt ist). Es wird davon ausgegangen, dass bei Patienten in der Zweitlinie (Teilpopulation B), die bereits mit MKI behandelt wurden, eine Refraktärität gegen Radiojod vorliegt. Daher wird dieser Berechnungsschritt nur für die Teilpopulation A durchgeführt. Da das ATC aufgrund seiner limitierten Aufnahme von Radiojod grundsätzlich als Radiojodrefraktär klassifiziert wird, entfällt dieser Schritt für das ATC (102, 103).

Patienten mit metastasiertem DTC können Radiojodrefraktär sein, wenn bereits initial keine Radiojodaufnahme erfolgt, die Fähigkeit zur Radiojodaufnahme verloren geht, eine selektive

Radiojodaufnahme nur in einigen Metastasen vorliegt oder deren Erkrankung trotz Radiojodaufnahme fortschreitet (104).

Da keine öffentlichen Daten zu Patienten mit einem Radiojodrefraktärem DTC identifiziert werden konnten, werden zur Bestimmung der Patientenzahl Angaben aus Publikationen herangezogen. In einer Erhebung von Kantar Health unter europäischen Ärzten zur Prävalenz des Radiojodrefraktären DTC wurde ein Anteil von 26-33% an der Prävalenz aller Patienten mit DTC ermittelt (105). In einer Studie aus dem Jahr 2006 mit 444 Patienten mit DTC und Fernmetastasen zeigten 295 eine Aufnahme von Radiojod (149 Patienten Radiojodrefraktär), von denen 43% (ca. 127 Patienten) eine Heilung erzielen konnten (ca. 168 Patienten Radiojodrefraktär) (23). Hieraus ergibt sich ein Anteil an Radiojodrefraktären Patienten von ca. 71% (317 Patienten). Die in der Nutzenbewertung des Dossiers von Cabozantinib anerkannten Quellen der Obergrenze beziehen sich ebenfalls auf die Studie von Durante et al. (106). Für die weitere Berechnung wird daher eine Spanne von 26% bis 71% zugrunde gelegt.

Werden diese Anteile auf die prognostizierten und geschätzten Patienten aus Schritt 2 angewandt, ergeben sich 77 bis 280 Patienten mit einem fortgeschrittenen Radiojodrefraktären PTC, 22 bis 173 Patienten mit FTC, sowie 24 bis 115 Patienten mit PDTC.

Da der Schritt für das ATC entfällt, verbleibt die Patientenzahl hier bei 151 bis 302 Patienten.

Schritt 4: Ermittlung des Anteils an DTC- und ATC-Patienten mit RET-Fusion

Selpercatinib ist zur Behandlung von RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinomen indiziert. Zur Bestimmung des Anteils von Patienten mit PTC, FTC, PDTC und ATC mit RET-Fusion wird auf verschiedene Publikationen zurückgegriffen.

In einem Übersichtsartikel zum RET-Proto-Onkogen wird die Häufigkeit von RET-Fusionen und Mutationen bei unterschiedlichen Indikationen und histologischen Subtypen dargestellt. Zurückgegriffen wurde dabei auf die Datenbank des Projekt Genie (n=70.679) und die TCGA (The Cancer Genome Atlas) PanCancer Atlas Studien (n=10.967). Für das PTC wird die Häufigkeit von RET-Fusionen mit 2,3% (13 von 560 analysierten Fällen) bis 7,2% (36 von 500 analysierten Fällen) benannt (42).

In einer weiteren Publikation werden die Ergebnisse einer genetischen Analyse von 4.871 Patienten mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) berichtet. RET-Fusionen wurden hier bei 8,7% der PTC-Proben detektiert (43). Ein ähnlicher RET-Fusionsanteil beim PTC von 6,8% bzw. 7% wird in Publikationen des Cancer Genome Atlas Research Networks sowie einer NGS-Analyse von 583 fortgeschrittenen DTC berichtet (44, 45). Daher wird für die folgende Berechnung eine Spanne von 2,3% bis 8,7% zugrunde gelegt.

In der oben vorgestellten Übersichtsarbeit wird für das onkozytische Schilddrüsenkarzinom (hier zu den FTC gezählt) eine RET-Fusionsrate von 1,85% angegeben (42). Allerdings wurde in Studien mit FTC-Patienten teilweise auch keine RET-Fusionen gefunden oder berichtet, dass RET-Fusionen generell nicht bei diesem histologischen Subtyp auftauchen (45, 107). Für die weitere Berechnung wird daher der Anteil von 1,85% zugrunde gelegt.

RET-Fusionen für das PDTC werden in den Datenbanken des Projekt Genie und der TCGA mit 4,5% quantifiziert (42). In NGS-Analysen von 84 PDTC konnten dagegen 6% mit einer RET-Fusion nachgewiesen werden (46). Für die folgende Berechnung wird daher eine Spanne von 4,5% bis 6% angelegt.

In NGS-Analysen, in denen Proben von 33 bzw. 196 ATC untersucht wurden, konnten RET-Fusionen in differenzierteren histologischen Subtypen identifiziert werden, waren jedoch nicht in ATC vorhanden (45, 46). In der bereits erwähnten Publikation von 2020 wird für das ATC dennoch eine Häufigkeit der RET-Fusion von 0,93% angegeben (42). In der COSMIC-Datenbank sind 660 Patienten mit ATC dokumentiert bei denen eine Testung auf RET-Alterationen durchgeführt wurde. Insgesamt konnten davon 1,5% (10 von 660) mit einer RET-Fusion identifiziert werden. Für die weitere Berechnung wird daher eine Spanne von 0,93% bis 1,5% zugrunde gelegt.

Werden diese Anteile auf die prognostizierten und geschätzten Patienten aus Schritt 3 angewandt, ergeben sich für die Teilpopulation A 2-24 Patienten mit einem PTC mit RET-Fusion, 0-3 Patienten mit FTC mit RET-Fusion, sowie jeweils 1-7 Patienten bzw. 1-5 Patienten mit RET-Fusions-positivem PDTC und ATC.

Somit betragen die maßgeblichen Zahlen für Patienten der **Teilpopulation A** in der Gesamtbevölkerung: **2–24** für das PTC, **0–3** für das FTC, **1–7** für das PDTC sowie **1–5** für das ATC. Die Berechnung der Prävalenz (Schritt 4) und die Berücksichtigung der jeweiligen Vortherapie (Schritt 5) ist ausschließlich für Teilpopulation B relevant.

Nachdem Schritt 3 nur für die Teilpopulation A relevant war, werden für die Teilpopulation B die Anteile auf die Patientenzahlen aus Schritt 2 angewandt. Hieraus ergeben sich 7-34 Patienten mit einem PTC mit RET-Fusion, 2-5 Patienten mit FTC mit RET-Fusion, sowie 4-10 Patienten mit RET-Fusions-positivem PDTC.

Schritt 5: Umrechnung von inzidenten auf prävalente Patienten (Teilpopulation B)

Für Erwachsene der Teilpopulation B liegt bereits ein G-BA-Beschluss vom 02. September 2021 vor (Vorgangsnummer 2021-03-15-D-657) (93). Wie der G-BA im Beratungsgespräch vom 13. Juli 2022 (Beratungsanforderung 2022-B-108 (108)) erörtert, ist bei einer erneuten Nutzenbewertung anlässlich einer Indikationserweiterung im Rahmen einer Typ 2-Variation nur die Indikationserweiterung Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens. Da die Teilpopulationen 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.

Da keine Daten zur Prävalenz des DTC im Anwendungsgebiet von Selpercatinib vorliegen, wird zur Berechnung auf den Ansatz analog zur Herleitung im Rahmen der initialen Zulassung (91) bzw. Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 5b Sozialgesetzbuch (SGB) V von Lenvatinib (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-428) zurückgegriffen (109). Eine Umrechnung der Inzidenz auf die Prävalenz ist aufgrund der geringen 1-Jahres-Sterberaten beim PTC, FTC und PDTC erforderlich, da eine solitäre Herleitung der Zielpopulation über die jährliche Inzidenz die

Zielpopulation stark unterschätzen würde. Da das mediane Überleben bei Patienten mit ATC bei unter sechs Monaten liegt (11, 12, 32) und somit wesentlich geringer ist, wird hier angenommen, dass die Inzidenz die Prävalenz weitgehend widerspiegelt. Daher wird auf eine Umrechnung verzichtet.

Den nachfolgenden Berechnungen liegt sowohl die Anzahl der Patienten aus Schritt 3 (fortgeschrittene PTC-Patienten, FTC-Patienten und PDTC-Patienten mit einer RET-Fusion) zugrunde als auch eine 1-Jahres-Sterberate von rund 16%, die analog im Nutzenbewertungsverfahren von Lenvatinib gewählt wurde. Diese basiert auf der Annahme, dass das mediane Überleben von Patienten mit DTC nach der ersten Progression bei ca. vier Jahren liegt (109). Dieser Wert liegt auch innerhalb der Spanne, die das IQWiG im Nutzenbewertungsverfahren von Cabozantinib als geeignet erachtet (110).

Um die Entwicklung der Prävalenz (in Abhängigkeit von der Inzidenz und Sterberate) über die Zeit abzurechnen, wird nachfolgende Formel verwendet. Die Hochrechnung wird dabei so lange durchgeführt, bis sich konstante Grenzwerte für P (Schätzung für die Prävalenz) ergeben.

$$P_{n+1} = P_n + I - (P_n + I) \times \text{Sterberate}$$

(P_n =Prävalenz nach n Jahren; I = Jahresinzidenz)

Tabelle 3-8: Umrechnung auf die Prävalenz im Verlauf der Zeit (PTC)

Jahr (n)	Untere Grenze Inzidenz	Untere Grenze Prävalenz	Rechnung	Abs. Wert (P)	Obere Grenze Inzidenz	Obere Grenze Prävalenz	Rechnung	Abs. Wert (P)
1	7	7	$P_1=7+7 - (7+7) \times 0,16$	12	34	34	$P_1=34+34 - (34+34) \times 0,16$	57
2	7	12	$P_2=12+7 - (12+7) \times 0,16$	16	34	57	$P_2=57+34 - (57+34) \times 0,16$	76
...
14	7	34	$P_{14}=34+7 - (34+7) \times 0,16$	34	34	164	$P_{14}=164+34 - (164+34) \times 0,16$	166
...
23	7	34	$P_{23}=34+7 - (34+7) \times 0,16$	34	34	176	$P_{23}=176+34 - (176+34) \times 0,16$	176
n: Anzahl der Jahre; P: Schätzung für die Prävalenz; PTC: Papilläres Schilddrüsenkarzinom								

Tabelle 3-9: Umrechnung auf die Prävalenz im Verlauf der Zeit (FTC)

Jahr (n)	Untere Grenze Inzidenz	Untere Grenze Prävalenz	Rechnung	Abs. Wert (P)	Obere Grenze Inzidenz	Obere Grenze Prävalenz	Rechnung	Abs. Wert (P)
1	2	2	$P1=2+2$ $-(2+2)$ $\times 0,16$	3	5	5	$P1=5+5$ $-(5+5)$ $\times 0,16$	8
2	2	3	$P2=3+2$ $-(3+2)$ $\times 0,16$	4	5	8	$P2=8+5$ $-(8+5)$ $\times 0,16$	11
...
7	2	8	$P7=8+2$ $-(8+2)$ $\times 0,16$	8	5	18	$P7=18+5$ $-(18+5)$ $\times 0,16$	19
...
13	2	8	$P10=8+2$ $-(8+2)$ $\times 0,16$	8	5	24	$P10=24+5$ $-(24+5)$ $\times 0,16$	24

n: Anzahl der Jahre; FTC: Follikuläres Schilddrüsenkarzinom; P: Schätzung für die Prävalenz

Tabelle 3-10: Umrechnung auf die Prävalenz im Verlauf der Zeit (PDTC)

Jahr (n)	Untere Grenze Inzidenz	Untere Grenze Prävalenz	Rechnung	Abs. Wert (P)	Obere Grenze Inzidenz	Obere Grenze Prävalenz	Rechnung	Abs. Wert (P)
1	4	4	$P1=4+4$ $-(4+4)$ $\times 0,16$	7	10	10	$P1=10+10$ $-(10+10)$ $\times 0,16$	17
2	4	7	$P2=7+4$ $-(7+4)$ $\times 0,16$	9	10	17	$P2=17+10$ $-(17+10)$ $\times 0,16$	23
...
10	4	18	$P10=18+4$ $-(18+4)$ $\times 0,16$	18	10	44	$P10=44+10$ $-(44+10)$ $\times 0,16$	45
...
16	4	18	$P16=18+4$ $-(18+4)$ $\times 0,16$	18	10	50	$P16=50+10$ $-(50+10)$ $\times 0,16$	50

n: Anzahl der Jahre; P: Schätzung für die Prävalenz; PDTC: Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom

Bei der Hochrechnung ergeben sich laut Tabelle 3-8 bei der unteren Grenze der Prävalenz ab n=14 und bei der oberen Grenze der Prävalenz ab n=23 konstante Grenzwerte für P beim PTC und somit eine Spanne von 34 bis 176 Patienten in der Zielpopulation.

Bei der Hochrechnung ergeben sich laut Tabelle 3-9 bei der unteren Grenze der Prävalenz ab $n=7$ und bei der oberen Grenze der Prävalenz ab $n=13$ konstante Grenzwerte für P beim FTC und somit eine Spanne von 8 bis 24 Patienten in der Zielpopulation.

Bei der Hochrechnung ergeben sich laut Tabelle 3-10 bei der unteren Grenze der Prävalenz ab $n=10$ und bei der oberen Grenze der Prävalenz ab $n=16$ konstante Grenzwerte für P beim PDTC und somit eine Spanne von 18 bis 50 Patienten in der Zielpopulation.

Insgesamt ergibt sich für die Prävalenz fortgeschrittener RET-Fusions-positiver Schilddrüsenkarzinome (PTC, FTC und PDTC zusammen) 60 bis 250 Patienten in der Zielpopulation.

Schritt 6: Ermittlung des Anteils an Patienten entsprechend der Vorbehandlung (Teilpopulation B)

Zur Ermittlung der Patienten, die nach vorheriger Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib eine weitere Therapie benötigen, wird der Anteil an Patienten herangezogen, die in der Erstlinientherapie oder in einer weiteren Therapielinie mit Sorafenib oder Lenvatinib therapiert wurden und eine weitere Therapie erhalten haben.

Im Rahmen des Arztsurveys von Kantar Health, welches 2020 in Westeuropa durchgeführt wurde, wurden Patienten mit DTC hinsichtlich ihrer Behandlungsmuster analysiert (111). Befragt wurden 100 Ärzte im April 2020 (22 Ärzte aus Deutschland, jeweils 21 aus Spanien und Frankreich, 20 aus Italien und 16 aus Großbritannien), die insgesamt 4.454 Schilddrüsenkarzinom-Patienten behandelt haben. Aufgrund der Ermangelung an spezifischen Daten und den Empfehlungen der ESMO-Leitlinie (22) wird angenommen, dass für das PDTC ein ähnliches Behandlungsmuster vorherrscht.

Sorafenib und/oder Lenvatinib in der Erstlinientherapie

Kantar Health liefert Daten zu metastasierten DTC-Patienten. In der Erstlinientherapie haben 14,9% der Patienten Sorafenib erhalten und 25,3% Lenvatinib. Dies ergibt 40,2% Patienten, die mit Sorafenib oder Lenvatinib in der Erstlinie therapiert wurden (111). Überträgt man diesen Anteil der Patienten auf die Patientenzahlen aus Schritt 4, ergeben sich 24 bis 101 Patienten.

Unabhängig einer spezifischen Therapie in der Erstlinie, erhalten 34% der metastasierten DTC-Patienten mit Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie (111). Aufgrund fehlender Daten zum Erhalt einer Zweitlinientherapie bei Patienten, die initial mit Sorafenib oder Lenvatinib behandelt wurden, wird dieser Wert für die weitere Berechnung herangezogen und auf die vorherige Spanne von 24 bis 101 Patienten übertragen.

Daraus ergibt sich eine Anzahl von 8 bis 34 Patienten, die in der Erstlinientherapie Sorafenib oder Lenvatinib erhalten und den Bedarf einer weiteren Therapie aufweisen (92).

Sorafenib und/oder Lenvatinib in der Zweitlinientherapie

Patienten, die zwar nicht in der Erstlinientherapie Sorafenib oder Lenvatinib erhalten haben, allerdings in späteren Therapielinien, sind für die Zielpopulation ebenso relevant. Der

Arztsurvey von Kantar Health liefert hierzu Daten. Diese beziehen sich allerdings nicht mehr allein auf Patienten mit metastasiertem DTC, sondern ebenso auf Patienten mit metastasiertem MTC und ATC. Aufgrund fehlender spezifischer Daten zu DTC-Patienten, werden diese Angaben dennoch berücksichtigt. Im Bericht wird angegeben, dass in der Zweitlinientherapie 11,8% der Patienten Sorafenib und 12,7% der Patienten Lenvatinib erhalten haben. Es wird angenommen, dass diese Patienten die entsprechenden Therapien nicht schon in der Erstlinie erhalten haben. Aus den Angaben des Arztsurveys ergeben sich 5 bis 21 Patienten, die in der Zweitlinientherapie mit Sorafenib oder Lenvatinib behandelt wurden. Des Weiteren wird in dem Report von Kantar Health angegeben, dass 24% aller metastasierter Patienten mit Schilddrüsenkarzinom mit einer Zweitlinientherapie eine Drittlinientherapie bekommen haben (111). Hieraus ergeben sich 1 bis 5 Patienten, die in der Zweitlinientherapie Sorafenib oder Lenvatinib erhalten haben und für eine Drittlinientherapie infrage kommen (92).

Sorafenib und/oder Lenvatinib in der Drittlinientherapie

Im Kantar Health Arztsurvey wird darüber hinaus angegeben, dass in der Drittlinientherapie 12% der Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom mit Sorafenib und 8,5% mit Lenvatinib behandelt wurden (111). Hieraus ergeben sich 1 bis 4 Patienten, die in der Drittlinientherapie mit den beiden genannten Wirkstoffen behandelt wurden. Des Weiteren wird angegeben, dass 17% aller metastasierter Schilddrüsenkarzinom-Patienten, die eine Drittlinientherapie erhalten haben, eine Viertlinientherapie bekommen haben. Bezogen auf die genannte Spanne ergibt dies 0 bis 1 Patient, der in der Drittlinientherapie Sorafenib oder Lenvatinib erhalten hat und für eine weitere Therapie infrage kommt (92).

Die Angaben zu den Patienten, die mit Sorafenib und/oder Lenvatinib in der Zweit- oder Drittlinie behandelt wurden, sind mit Unsicherheiten behaftet. Diese entstehen zum einen aus der fehlenden Spezifikation auf DTC-Patienten, zum anderen kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die Patienten mit den genannten Wirkstoffen in der Zweit- oder Drittlinientherapie diese nicht doch schon bereits in einer vorangegangenen Therapielinie erhalten haben. Daher fließen die Angaben zu den Patienten, die Sorafenib und/oder Lenvatinib in der Zweit- oder Drittlinie erhalten haben und für eine weitere Therapie infrage kommen, lediglich in die Obergrenze der Spanne der Zielpopulation ein.

Damit ergeben sich 8 bis 40 Patienten in der Teilpopulation B von Selpercatinib in Deutschland (92).

Schritt 7: Berechnung des Anteils der Patienten in der GKV

Zur Berechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation in der GKV, die für eine Behandlung mit Selpercatinib infrage kommen, wurde die Anzahl der GKV-Versicherten zum Stand August 2023 in Relation zur Bevölkerungszahl im selben Jahr gestellt. Bei 73.630.000 GKV-Versicherten (112) und 84.607.016 Einwohnern in der Bundesrepublik Deutschland zum 30. September 2023 (113) ergibt sich ein GKV-Anteil von 87,03%. Dieser Anteil von GKV-Versicherten wird auch für das Jahr 2024 angenommen.

Die prognostizierte Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2024 für die Behandlung mit Selpercatinib in der durch den G-BA definierten Population infrage kommen, beträgt somit:

- a) **Teilpopulation A1 und A2:** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie

3 bis 30 Patienten

- b) **Teilpopulation A3:** Erwachsene mit einem fortgeschrittenen anaplastischen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie

1 bis 4 Patienten

- c) **Teilpopulation B:** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib

7 bis 35 Patienten

Die Berechnungen sind der beigefügten Excel-Tabelle zu entnehmen (92). Die nachfolgende Tabelle 3-11 fasst die Herleitung der Zielpopulation von Selpercatinib in Deutschland zusammen.

Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation von Selpercatinib in Deutschland

Bezugsjahr 2023		Untergrenze	Obergrenze
Inzidente Schilddrüsenkarzinom-Patienten	6.031	6.031	6.031
Teilpopulation A1 und Teilpopulation A2			
Schritt 1:	Anteil PTC-Patienten	69,0-84,0%	4.161
	Anteil FTC-Patienten	6,0-17,0%	362
	Anteil PDTC-Patienten	4,0-7,0%	241
Schritt 2:	Anteil Stadium III/IV: PTC	7,1-7,8%	295
	Anteil Stadium III/IV: FTC	23,6-23,8%	85
	Anteil Stadium III/IV: PDTC	38,3%	92
Schritt 3:	Anteil Radiojodrefraktär: PTC		77
	Anteil Radiojodrefraktär: FTC	26-71%	22
	Anteil Radiojodrefraktär: PDTC		24
Schritt 4:	Anteil RET-Fusion: PTC	2,3-8,7%	2
	Anteil RET-Fusion: FTC	1,85%	0
	Anteil RET-Fusion: PDTC	4,5-6%	1
Schritt 5:	Entfällt in der Erstlinie	-	3
Schritt 6:	Entfällt in der Erstlinie	-	3
Schritt 7a:	Anteil GKV-Versicherter	87,03%	3
Teilpopulation A3			
Schritt 1:	Anteil ATC-Patienten	2,5-5,0%	151
Schritt 2:	Anteil Stadium III/IV	100%	151

Bezugsjahr 2023		Untergrenze	Obergrenze	
Schritt 3:	Anteil Radiojodrefraktär	100%	151	302
Schritt 4:	Anteil RET-Fusion	0,93%-1,5%	1	5
Schritt 5:	Entfällt in der Erstlinie	-	1	5
Schritt 6:	Entfällt in der Erstlinie	-	1	5
Schritt 7b:	Anteil GKV-Versicherter	87,03%	1	4
Teilpopulation B^{a,b}				
Schritt 4:	Anteil RET-Fusion: PTC	2,3-8,7%	7	34
	Anteil RET-Fusion: FTC	1,85%	2	5
	Anteil RET-Fusion: PDTC	4,5-6%	4	10
Schritt 5:	Bestimmung der Prävalenz PTC	Umrechnung gem. Tabelle 3-8	34	176
	Bestimmung der Prävalenz FTC	Umrechnung gem. Tabelle 3-9	8	24
	Bestimmung der Prävalenz PDTC	Umrechnung gem. Tabelle 3-10	18	50
Schritt 6:	Anteil Patienten nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib	Alle Linien ^a	8	40
	- Patienten in der Erstlinie	Patientenzahlen gem. Schritt 4	60	250
	- davon mit MKI-Therapie	40,2%	24	101
	- davon Bedarf Zweitlinientherapie	34,0%	8	34
	- Patienten in der Zweitlinie	34,0%	20	85
	- davon mit MKI-Vortherapie	24,5%	5	21
	- davon Bedarf Drittlinientherapie	24,0%	1	5
	- Patienten in der Drittlinie	24,0%	5	20
	- davon mit MKI-Vortherapie	20,5%	1	4
	- davon Bedarf Viertlinientherapie	17,0%	0	1
Schritt 7c:	Anteil GKV-Versicherter	87,03%	7	35
<p>ATC: Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom; FTC: Follikuläres Schilddrüsenkarzinom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MKI: Multikinaseinhibitor; PDTC: Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom; PTC: Papilläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection; SGB: Sozialgesetzbuch</p> <p>a: Die Angaben zu den Patienten, die mit Sorafenib und/oder Lenvatinib in der Zweit- oder Drittlinie behandelt wurden, sind mit Unsicherheiten behaftet. Daher fließen die Angaben zu den Patienten, die Sorafenib und/oder Lenvatinib in der Zweit- oder Drittlinie erhalten haben und für eine weitere Therapie infrage kommen, lediglich in die Obergrenze der Spanne der jeweiligen Zielpopulation ein.</p> <p>b: Erwachsene der Teilpopulation B waren bereits Gegenstand eines Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V (Verfahrensnummer 2021-03-15-D-657), zu dem der G-BA am 02. September 2021 seinen Beschluss veröffentlicht hat (114). 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> <p>Die Berechnung erfolgte mit gerundeten Zahlen (92).</p>				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
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).	A1: Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie	Nicht quantifizierbar, aber mindestens geringer Zusatznutzen	3-34
	A2: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie	Nicht quantifizierbar, aber mindestens geringer Zusatznutzen	
	A3: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen anaplastischen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie	Nicht quantifizierbar, aber mindestens geringer Zusatznutzen	1-4
	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.</i>) ^{a,b} Population der Jugendlichen von 12-17 Jahren: Kein Zusatznutzen	7-35 ^c
<p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection a: Beschluss des G-BA vom 02. September 2021 (114) b: Angaben aus den Tragenden Gründen des vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens (93) c: 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>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis der epidemiologischen Herleitung (siehe Abschnitt 3.2.4) wurden die in Tabelle 3-12 dargestellten GKV-versicherten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem differenziertem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom in der

Erstlinie (Teilpopulation A1/A2), Erwachsenen mit fortgeschrittenem anaplastischem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom (Teilpopulation A3) sowie Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib (Teilpopulation B) ermittelt. Alle zur Herleitung verwendeten Quellen sind in Abschnitt 3.2.4 beschrieben und zitiert.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Ermittlung der epidemiologischen Daten erfolgte über eine Datenbankabfrage beim ZfKD am RKI sowie auf Basis der gemeinsam mit der GEKID zweijährlich publizierten Berichte „Krebs in Deutschland“. Darüber hinaus wurden Veröffentlichungen des TRM und über eine orientierende Recherche identifizierte Publikationen herangezogen. Des Weiteren wurden auch Quellen aus anderen Verfahren in der Indikation Schilddrüsenkarzinom herangezogen. Der Anteil, der in der GKV versicherten Patienten, wurde der GKV-Statistik KM8/23 entnommen. Die Angaben zu den Bevölkerungszahlen wurden von der Webseite des Statistischen Bundesamtes abgerufen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Dralle H, Machens A. Surgical approaches in thyroid cancer and lymph-node metastases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(6):971-87.
2. Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. 2023.
3. 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.
4. Juhlin C, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr Relat Cancer.* 2023;30(2):e220293.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI). Schilddrüsenkrebs. ICD-10 C73. 2024. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Schilddruesenkrebs/schilddruesenkrebs_node.html. [Zugriff am: 12.02.2024]
6. Tiedje V, Schmid K, Weber F, Bockisch A, Führer D. Differenzierte Schilddrüsenkarzinome. *Der Internist.* 2015;56(2):153-68.
7. Oluic B, Paunovic I, Loncar Z, Djukic V, Diklic A, Jovanovic M, et al. Survival and prognostic factors for survival, cancer specific survival and disease free interval in 239 patients with Hurthle cell carcinoma: a single center experience. *BMC Cancer.* 2017;17(1):371.
8. Lirov R, Worden FP, Cohen MS. The treatment of advanced thyroid cancer in the age of novel targeted therapies. *Drugs.* 2017;77(7):733-45.
9. Dettmer MS, Schmitt A, Komminoth P, Perren A. Poorly differentiated thyroid carcinoma : An underdiagnosed entity. German version. *Pathologe.* 2019;40(3):227-34.
10. Tong J, Ruan M, Jin Y, Fu H, Cheng L, Luo Q, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: a clinician's perspective. *Eur Thyroid J.* 2022;11(2).
11. Smallridge RC, Copland JA. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010;22(6):486-97.
12. Wendler J, Kroiss M, Gast K, Kreissl MC, Allelein S, Lichtenauer U, et al. Clinical presentation, treatment and outcome of anaplastic thyroid carcinoma: results of a multicenter study in Germany. *European Journal of Endocrinology.* 2016;175(6):521-9.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.

17. Wächter S, Vorländer C, Schabram J, Mintziras I, Fülber I, Manoharan J, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: changing trends of treatment strategies and associated overall survival. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020;277(5):1507-14.
18. Accardo G, Conzo G, Esposito D, Gambardella C, Mazzella M, Castaldo F, et al. Genetics of medullary thyroid cancer: an overview. *International journal of surgery*. 2017;41:S2-S6.
19. Fagin JA, Wells Jr SA. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(11):1054-67.
20. Kuhlen M, Frühwald MC, Dunstheimer DP, Vorwerk P, Redlich A. Revisiting the genotype-phenotype correlation in children with medullary thyroid carcinoma: a report from the GPOH-MET registry. *Pediatric Blood & Cancer*. 2020;67(4):e28171.
21. Karges W, Brabant G. Schilddrüsenkarzinom–Klinik und Diagnostik. *Der Onkologe*. 2010;16(7):657-65.
22. 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.
23. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2892-9.
24. Besic N, Gazic B. Sites of Metastases of Anaplastic Thyroid Carcinoma: Autopsy Findings in 45 Cases from a Single Institution. *Thyroid*. 2013;23(6):709-13.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Christison-Lagay ER, Baertschiger RM, Dinauer C, Francis GL, Malek MM, Lautz TB, et al. Pediatric differentiated thyroid carcinoma: An update from the APSA Cancer Committee. *J Pediatr Surg*. 2020;55(11):2273-83.
29. Vaisman F, Corbo R, Vaisman M. Thyroid carcinoma in children and adolescents-systematic review of the literature. *J Thyroid Res*. 2011;2011:845362.
30. Sharma SC, Sakthivel P, Raveendran S, Singh CA, Nakra T, Agarwal S. Anaplastic Carcinoma Thyroid in a Young Child - an Extremely Rare Occurrence. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2018;61(4):150-2.
31. 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.
32. Kebebew E. Anaplastic thyroid cancer: rare, fatal, and neglected. *Surgery*. 2012;152(6):1088-9.
33. Ruegemer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(3):501-8.

34. 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.
35. 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.
36. Belli C, Penault-Llorca F, Ladanyi M, Normanno N, Scoazec JY, Lacroix L, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. *Ann Oncol*. 2021;32(3):337-50.
37. Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell*. 1985;42(2):581-8.
38. Bronte G, Ulivi P, Verlicchi A, Cravero P, Delmonte A, Crinò L. Targeting RET-rearranged non-small-cell lung cancer: future prospects. *Lung Cancer (Auckl)*. 2019;10:27-36.
39. 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.
40. Mulligan LM. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(3):173-86.
41. Subbiah V, Yang D, Velcheti V, Drilon A, Meric-Bernstam F. State-of-the-Art Strategies for Targeting RET-Dependent Cancers. *J Clin Oncol*. 2020;38(11):1209-21.
42. Kohno T, Tabata J, Nakaoku T. REToma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. *Carcinogenesis*. 2020;41(2):123-9.
43. 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.
44. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-90.
45. Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES, Hartmaier R, Deaver KE, Davis S, et al. Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. *Clin Cancer Res*. 2018;24(13):3059-68.
46. 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.
47. Romei C, Ciampi R, Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):192-202.
48. Fenton CL, Lukes Y, Nicholson D, Dinauer CA, Francis GL, Tuttle RM. The ret/PTC mutations are common in sporadic papillary thyroid carcinoma of children and young adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1170-5.
49. Unger K, Zitzelsberger H, Salvatore G, Santoro M, Bogdanova T, Braselmann H, et al. Heterogeneity in the distribution of RET/PTC rearrangements within individual post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4272-9.
50. Ricarte-Filho JC, Li S, Garcia-Rendueles ME, Montero-Conde C, Voza F, Knauf JA, et al. Identification of kinase fusion oncogenes in post-Chernobyl radiation-induced thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2013;123(11):4935-44.
51. Eli Lilly Nederland BV. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: April 2024.

52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, Krajewska J, Lin C-C, Vaisman F, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(8):1126-38.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Platini F, Cavalieri S, Alfieri S, Bergamini C, Resteghini C, Bottiglieri A, et al. Late toxicities burden in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer treated with lenvatinib. *Endocrine*. 2021;73(3):641-7.
63. Padovani R, Robenshtok E, Brokhin M, Tuttle R. 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;22:778-83.
64. Verburg F, Biko J, Diessl S, Demidchik Y, Drozd V, Rivkees S, et al. 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-E71.
65. Howard SR, Freeston S, Harrison B, Izatt L, Natsu S, Newbold K, et al. Paediatric differentiated thyroid carcinoma: a UK National Clinical Practice Consensus Guideline. *Endocrine-Related Cancer*. 2022;29(11):G1-G33.

66. Moyer KF, Marcadis AR, Shaha AR. Airway management, symptom relief and best supportive care in anaplastic thyroid cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;28(2):74-8.
67. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40 / 80 mg Filmtabletten (Osimertinib). Stand: Februar 2024.
68. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Lorviqua® 25 mg/ 100 mg Filmtabletten (Lorlatinib). Stand: Dezember 2023.
69. Roche Registration GmbH. Fachinformation Alecensa® 150 mg Hartkapseln (Alectinib). Stand: August 2022.
70. Vodopivec DM, Hu MI. RET kinase inhibitors for RET-altered thyroid cancers. *Ther Adv Med Oncol.* 2022;14:17588359221101691.
71. 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.
72. 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.
73. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma Version 2.2024 - March 12 2024.
74. Gild ML, Tsang VHM, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. Multikinase inhibitors in thyroid cancer: timing of targeted therapy. *Nature Reviews Endocrinology.* 2021;17(4):225-34.
75. Ullmann TM, Thiesmeyer JW, Lee YJ, Beg S, Mosquera JM, Elemento O, et al. RET Fusion-Positive Papillary Thyroid Cancers are Associated with a More Aggressive Phenotype. *Annals of Surgical Oncology.* 2022;29(7):4266-73.
76. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(1):7-13.
77. Subbiah V, Velcheti V, Tuch BB, Ebata K, Busaidy NL, Cabanillas ME, et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1869-76.
78. 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.
79. Eli Lilly and Company. Regulatory Response to D120 List of Questions. LY3527723(selpercatinib). 2020.
80. Dias-Santagata D, Lennerz JK, Sadow PM, Frazier RP, Govinda Raju S, Henry D, et al. Response to RET-Specific Therapy in RET Fusion-Positive Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2020;30(9):1384-9.
81. Europäische Kommission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 29.2.2024 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2021)1034(final) erteilten bedingten Zulassung des Humanarzneimittels „Retsevmo - Selpercatinib“. 2024.
82. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM Version (Stand: 15.09.2023). Verfügbar unter: <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2024/index.htm>. [Zugriff am: 11.04.2024]
83. International Agency for Research on Cancer. Thyroid. Source: Globocan 2022. Thyroid. 2022. Verfügbar unter: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/32-Thyroid-fact-sheet.pdf>. [Zugriff am: 11.04.2024]

84. Wiltshire JJ, Drake TM, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic Review of Trends in the Incidence Rates of Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(11):1541-52.
85. Li M, Brito JP, Vaccarella S. Long-Term Declines of Thyroid Cancer Mortality: An International Age-Period-Cohort Analysis. *Thyroid*. 2020;30(6):838-46.
86. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage: Schilddrüse (C73). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Datenstand: 13.09.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. [Zugriff am: 10.04.2024]
87. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage: Schilddrüse (C73). Mortalität, Fallzahlen in Deutschland. Datenstand: 13.09.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. [Zugriff am: 10.04.2024]
88. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage: Schilddrüse (C73). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. Datenstand: 13.09.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. [Zugriff am: 10.04.2024]
89. Pisani T, Bononi M, Pantellini F, Vecchione A, Giovagnoli MR. Thyroiditis and oncocytic carcinoma: incidental association? A case report. *Anticancer Res*. 2002;22(6B):3525-7.
90. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI). Wie wurde die 5-Jahres-Prävalenz berechnet? Stand: 17.12. 2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Praevalenzsschaetzung/praevalenzschaetzung_node.html. [Zugriff am: 11.04.2024]
91. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Selpercatinib (Retsevmo®). Modul 3C. Fortgeschrittene Schilddrüsenkarzinome mit RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib (Stand: 12. März 2021). 2021.
92. Lilly Deutschland GmbH. Berechnungsschritte der Angaben in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 des Moduls 3C im Rahmen der Nutzenbewertung von Selpercatinib. 2024.
93. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Schilddrüsenkarzinom, RET-Fusion+, nach Sorafenib und/oder Lenvatinib Vortherapie) vom 2. September 2021. 2021.
94. Paschke R, Lincke T, Müller SP, Kreissl MC, Dralle H, Fassnacht M. The Treatment of Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(26):452-8.
95. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1479 Selpercatinib (RET-mutiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom, Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022.
96. Dal Maso L, Tavilla A, Pacini F, Serraino D, van Dijk BAC, Chirilaque MD, et al. Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: A population-based study in 29 European countries from EUROCARE-5. *European Journal of Cancer*. 2017;77:140-52.
97. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C73: Schilddrüsenkarzinom. Survival. Stand: 03.01.2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.tumorregister->

- [muenchen.de/facts/surv/sC73_G-ICD-10-C73-Schilddruesenkarzinom-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73_G-ICD-10-C73-Schilddruesenkarzinom-Survival.pdf). [Zugriff am: 10.04.2024]
98. van Velsen EFS, Stegenga MT, van Kemenade FJ, Kam BLR, van Ginhoven TM, Visser WE, Peeters RP. Comparing the Prognostic Value of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer/Tumor Node Metastasis Staging System Between Papillary and Follicular Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2018;28(8):976-81.
 99. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C73: Papilläres Schilddrüsenkarzinom Survival. Stand: 03.01.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73P_G-ICD-10-C73-Papillaeres-Schilddruesenca.-Survival.pdf. [Zugriff am: 10.04.2024]
 100. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C73: Follikuläres Schilddrüsenkarzinom Survival. Stand: 03.01.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73F_G-ICD-10-C73-Follikulaeres-Schilddruesenca.-Survival.pdf. [Zugriff am: 10.04.2024]
 101. Grawe F, Cahya A, Fabritius MP, Beyer L, Wenter V, Ruebenthaler J, et al. Course of Disease and Clinical Management of Patients with Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancers*. 2021;13(21):5309.
 102. American Thyroid Association. Anaplastic Thyroid Cancer. 2017. Verfügbar unter: <https://www.thyroid.org/wp-content/uploads/patients/brochures/anaplastic-thyroid-cancer-brochure.pdf>. [Zugriff am: 10.04.2024]
 103. Choi YJ, Lee J-E, Ji HD, Lee B-R, Lee SB, Kim KS, et al. Tunicamycin as a Novel Redifferentiation Agent in Radioiodine Therapy for Anaplastic Thyroid Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(3):1077.
 104. Berdelou A, Lamartina L, Klain M, Leboulleux S, Schlumberger M. Treatment of refractory thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2018;25(4):R209-R23.
 105. Nersesyan K, Robinson D, Wolfe G, Pelletier C, Forsythe A, Pomerantz D. Epidemiology And Treatment Of Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer In The Eu5. *Value in Health*. 2015;18(3):A194.
 106. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1409 Cabozantinib (Schilddrüsenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022.
 107. Santoro M, Moccia M, Federico G, Carlomagno F. RET Gene Fusions in Malignancies of the Thyroid and Other Tissues. *Genes*. 2020;11(4):424.
 108. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-108. 2022.
 109. Eisai GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lenvatinib (Lenvima®). Modul 3A. Erwachsene Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem / follikulärem / Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat. 2019.
 110. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Cabozantinib (Schilddrüsenkarzinom) – Addendum zum Auftrag A22-59. 2022.
 111. Kantar Health. CancerMPact® Treatment Architecture. Thyroid Framework EU5. 2020.
 112. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart Stand: August 2023. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis

- tiken/GKV/Kennzahlen Daten/KF2023Bund August 2023.pdf. [Zugriff am: 10.04.2024]
113. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand (Deutschland). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf (Stand: 30.09.2023). 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 10.04.2024]
114. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Schilddrüsenkarzinom, RET-Fusion+, nach Sorafenib und/oder Lenvatinib Vortherapie) vom 2. September 2021. 2021.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-13 bis 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib	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)	Kontinuierlich (zweimal täglich)	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation A1				
Sorafenib	Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie	Kontinuierlich (zweimal täglich)	365	1
Lenvatinib		Kontinuierlich	365	1
BSC		Patientenindividuell unterschiedlich ^a		
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	<i>Siehe Teilpopulation A1</i>		
Teilpopulation B				
Sorafenib	Erwachsene und Jugendliche ab	<i>Siehe Teilpopulation A1</i>		
Lenvatinib		<i>Siehe Teilpopulation A1</i>		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
BSC	12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib	<i>Siehe Teilpopulation A1</i>		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>BSC: Best Supportive Care; RET: Rearranged During Transfection</p> <p>a: Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie können patientenindividuell supportive Therapien bis hin zu Kinaseinhibitoren indiziert sein.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Selpercatinib

Selpercatinib als Monotherapie wird kontinuierlich zweimal täglich oral eingenommen (1). Für die Behandlungsdauer von Selpercatinib wird daher rechnerisch ein Jahr angenommen und der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von 365 Tagen zugrunde gelegt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie (Teilpopulation A1)

Sorafenib

Sorafenib als Monotherapie bei Patienten wird zweimal täglich oral eingenommen (2). Laut Fachinformation soll die Behandlung so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird, oder bis ein nicht mehr akzeptables Ausmaß an Toxizität auftritt. Für die Behandlungsdauer von Sorafenib wird daher rechnerisch ein Jahr angenommen und der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von 365 Tagen zugrunde gelegt.

Lenvatinib

Lenvatinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit DTC wird einmal täglich oral eingenommen (3). Laut Fachinformation soll die Behandlung so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird, oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt. Für die Behandlungsdauer von Lenvatinib bei erwachsenen Patienten wird daher rechnerisch ein Jahr angenommen und der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von 365 Tagen zugrunde gelegt.

BSC

BSC beschreibt die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität. Hierbei können sowohl nicht-medikamentöse Therapien als auch Kinaseinhibitoren zum Einsatz kommen. Zu den Wirkstoffen mit dokumentierter Wirksamkeit in diesem Umfeld gehören Sorafenib, Sunitinib, Lenvatinib oder Pazopanib (4). Über Behandlungsart, -dauer und -verabreichung wird patientenindividuell entschieden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie (Teilpopulation A2)***Sorafenib***

Siehe Teilpopulation A1

Lenvatinib

Siehe Teilpopulation A1

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit einem fortgeschrittenen anaplastischen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie (Teilpopulation A3)**BSC**

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 (5). Hierbei können sowohl nicht-medikamentöse Therapien als auch Kinaseinhibitoren zum Einsatz kommen. Zu den Wirkstoffen mit dokumentierter Wirksamkeit in diesem Umfeld gehören Sorafenib, Sunitinib, Lenvatinib oder Pazopanib (4). Über Behandlungsart, -dauer und -verabreichung wird patientenindividuell entschieden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib (Teilpopulation B)**BSC**

Siehe Teilpopulation A3

Sorafenib

Siehe Teilpopulation A1

Lenvatinib

Siehe Teilpopulation A1

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Selpercatinib	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)	Kontinuierlich (zweimal täglich)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Teilpopulation A1			
Sorafenib	Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie	Kontinuierlich (zweimal täglich)	365
Lenvatinib		Kontinuierlich	365
BSC		Kontinuierlich	365
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	<i>Siehe Teilpopulation A1</i>	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie		
Teilpopulation B			
Sorafenib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib	Siehe Teilpopulation A1	
Lenvatinib		Siehe Teilpopulation A1	
BSC		Siehe Teilpopulation A1	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>BSC: Best Supportive Care; RET: Rearranged During Transfection</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Selpercatinib	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)	365	<p><i>Unter 50 kg:</i> 240 mg pro Tag (2 × 120 mg pro Gabe)</p> <p>entsprechend: 2 × 40 mg 2 × 80 mg</p> <p><i>Ab 50 kg:</i> 320 mg pro Tag (2 × 160 mg pro Gabe)</p> <p>entsprechend: 4 × 80 mg</p>	<p><i>Unter 50 kg:</i> 87.600 mg (730 × 40 mg + 730 × 80 mg)</p> <p><i>Ab 50 kg:</i> 116.800 mg (1.460 × 80 mg)</p>
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation A1				
Sorafenib	Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie	365	400 mg pro Gabe (800 mg täglich) entsprechend: 4 x 200 mg	292.000 mg (1.460 x 200 mg)
Lenvatinib	Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie	365	24 mg pro Gabe entsprechend: 2 x 10 mg 1 x 4 mg	8.760 mg (730 x 10 mg + 365 x 4 mg)
BSC		Patientenindividuell unterschiedlich		
Teilpopulation A2				
Sorafenib	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom;	<i>Siehe Teilpopulation A1</i>		
Lenvatinib		<i>Siehe Teilpopulation A1</i>		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Erstlinien- therapie			
Teilpopulation A3				
BSC	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen anaplastischen RET-Fusions- positiven Schilddrüsen- karzinom; Erstlinien- therapie	365	Einmal täglich	365 Tage pro Patient
Teilpopulation B				
Sorafenib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions- positiven Schilddrüsen- karzinom nach voran- gegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib	<i>Siehe Teilpopulation A1</i>		
Lenvatinib		<i>Siehe Teilpopulation A1</i>		
BSC		<i>Siehe Teilpopulation A3</i>		
BSC: Best Supportive Care; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; RET: Rearranged During Transfection				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Grundlagen der Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patient ergeben sich aus der eingesetzten Dosis des jeweiligen Arzneimittels, welche der aktuell gültigen Fachinformation entnommen wurde.

Zu bewertendes Arzneimittel***Selpercatinib***

Die empfohlene Dosis von Selpercatinib unter 50 kg Körpergewicht beträgt 120 mg zweimal täglich, entsprechend 2×40 mg und 2×80 mg (87.600 mg pro Patient pro Jahr). Ab 50 kg Körpergewicht beträgt die empfohlene Dosierung 160 mg zweimal täglich, entsprechend 4×80 mg (1). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 1.460×80 mg (116.800 mg pro Patient pro Jahr).

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie (Teilpopulation A1)***Sorafenib***

Die empfohlene Dosis von Sorafenib beträgt bei Erwachsenen 400 mg zweimal täglich, eingenommen als jeweils zwei 200 mg Kapseln (2). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 1.460×200 mg pro Jahr (292.000 mg pro Patient pro Jahr).

Lenvatinib

Die empfohlene Dosis von Lenvatinib beträgt 24 mg täglich, eingenommen als 2×10 mg und einmal 4 mg (3). Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 730×10 mg und 365×4 mg pro Patient pro Jahr (8.760 mg pro Patient pro Jahr).

BSC

Über die Behandlungsart, -dauer und -verabreichung wird patientenindividuell entschieden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie (Teilpopulation A2)***Sorafenib***

Siehe Teilpopulation A1

Lenvatinib

Siehe Teilpopulation A1

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit einem fortgeschrittenen anaplastischen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie (Teilpopulation A3)***BSC***

Gemäß § 37b SGB V erhalten die Patienten mit spezialisierter ambulanter Palliativversorgung an 365 Tagen im Jahr BSC (5). Diese Behandlung umfasst nicht-medikamentöse Therapien bis hin zum Einsatz von Kinaseinhibitoren (4). Über die Behandlungsart, -dauer und -verabreichung wird patientenindividuell entschieden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib (Teilpopulation B)

Sorafenib

Siehe Teilpopulation A1

Lenvatinib

Siehe Teilpopulation A1

BSC

Siehe Teilpopulation A3

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Apothekenabschlag und Herstellerrabatt) in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Apothekenabschlag und Herstellerrabatt) in Euro
Selpercatinib	Retsevmo (PZN 17533574) 168 Hartkapseln à 40 mg 2.863,93 € Retsevmo (PZN 17533597) 112 Hartkapseln à 80 mg 3.799,36 €	2.701,66 € (160,27 €; 2,00 €) 3.583,67 € (213,69 €; 2,00 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Teilpopulation A1		
Sorafenib	Sorafenib-ratiopharm (PZN 16831140) 112 Filmtabletten à 200 mg 371,26 €	352,18 € (17,08 €; 2,00 €)
Lenvatinib	Lenvima® (PZN 11010711) 30 Hartkapseln à 4 mg 1.192,69 € Lenvima® (PZN 11010728) 30 Hartkapseln à 10 mg 1.548,19 €	1.125,28 € (65,41 €; 2,00 €) 1.461,07 € (85,12 €; 2,00 €)
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich	
Teilpopulation A2		
Sorafenib	<i>Siehe Teilpopulation A1</i>	
Lenvatinib	<i>Siehe Teilpopulation A1</i>	
Teilpopulation A3		
BSC	Tagessatz für eine vollständige Versorgung gemäß SAPV: 225,00 € ^a	225,00 €
Teilpopulation B		
Sorafenib	<i>Siehe Teilpopulation A1</i>	
Lenvatinib	<i>Siehe Teilpopulation A1</i>	
BSC	<i>Siehe Teilpopulation A3</i>	
BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; SAPV: Spezialisierte ambulante Palliativversorgung		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Apothekenabschlag und Herstellerrabatt) in Euro
a: Kosten gemäß dem Vertrag über die Erbringung einer spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (5)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die angenommene Behandlungsdauer von einem Jahr wird grundsätzlich das wirtschaftlichste Arzneimittel in der entsprechenden Packungsgröße ausgewählt. Für alle nicht oral eingenommenen Arzneimittel wird pro Gabe ein Verwurf berücksichtigt. Für die oral verabreichten Arzneimittel, für die keine maximal vorgegebene Behandlungsdauer vorliegt, erfolgt die Berechnung der Jahrestherapiekosten tablettengenau, und es wird kein Verwurf berücksichtigt.

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, wie der Herstellerrabatt (§ 130a SGB V), wurden der Lauer-Steuer (Stand: 26. März 2024) entnommen (6). Vom AVP wurden anschließend die vom Hersteller zu gewährenden Rabatte (§ 130a SGB V, Abs. 1 und Abs. 1a) sowie der Apothekenabschlag für verschreibungspflichtige Arzneimittel in Höhe von derzeit 2,00 € (§ 130 Abs. 1 SGB V) abgezogen (7).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient

erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib	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)	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Teilpopulation A1				
Sorafenib	Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie	Monitoring des TSH-Spiegels	Vor Beginn der Behandlung, dann alle zwei Wochen für die ersten zwei Monate und anschließend monatlich	Im ersten Jahr der Behandlung 15-mal, in den folgenden Jahren 12-mal
Lenvatinib		Gesamteiweiß Liquor/Harn	Vor Beginn der Behandlung, dann alle zwei Wochen für die ersten zwei Monate und anschließend monatlich	Im ersten Jahr der Behandlung 15-mal, in den folgenden Jahren 12-mal
		Monitoring des TSH-Spiegels		
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>		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Teilpopulation A3				
BSC	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen anaplastischen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie	<i>Siehe Teilpopulation A1</i>		
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 A1</i>		
BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden anhand der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen ermittelt. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels im Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt und das nur, sofern regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. 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.

Testung auf eine RET-Fusion

Die Testung des Mutationsstatus stellt eine generelle Voraussetzung für die Einleitung einer Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Von der ESMO sind kürzlich detaillierte Empfehlungen für den routinemäßigen klinischen Nachweis von Alterationen des RET-Gens publiziert worden (8). Die Testung des Alterationsstatus kann somit als Routineuntersuchung vor Beginn jedweder Therapie bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom angesehen werden, die dafür zusätzlich notwendigen GKV-Kosten werden im nachfolgenden nicht aufgeführt.

Zu bewertendes Arzneimittel***Selpercatinib***

Für Selpercatinib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie (Teilpopulation A1)***Sorafenib***

Laut Fachinformation von Nexavar® (9) sollte der Spiegel des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) engmaschig kontrolliert werden.

Lenvatinib

Laut Fachinformation von Lenvima® (3) sollte der Urin während der Behandlung regelmäßig auf Proteine untersucht werden sowie eine regelmäßige Kontrolle des TSH-Spiegels erfolgen.

BSC

BSC ist patientenindividuell unterschiedlich. Durch die individuelle Variabilität der Behandlungsoptionen ist eine Darstellung der zusätzlichen GKV-Leistungen nicht möglich.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie (Teilpopulation A2)***Sorafenib***

Siehe Teilpopulation A1

Lenvatinib

Siehe Teilpopulation A1

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit einem fortgeschrittenen anaplastischen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie (Teilpopulation A3)***BSC***

Siehe Teilpopulation A1

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib (Teilpopulation B)***Sorafenib***

Siehe Teilpopulation A1

Lenvatinib*Siehe Teilpopulation A1***BSC***Siehe Teilpopulation A1*

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Selpercatinib	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Teilpopulation A1	
Gesamteiweiß Liquor/Harn	6,30 € (EBM-Ziffer: 32237)
Monitoring des TSH-Spiegels	3,00 € (EBM-Ziffer: 32101)
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich
Teilpopulation A2	
<i>Siehe Teilpopulation A1</i>	
Teilpopulation A3	
<i>Siehe Teilpopulation A1</i>	
Teilpopulation B	
<i>Siehe Teilpopulation A1</i>	
BSC: Best Supportive Care; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon a: Auch Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) genannt b: Auch Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) genannt	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-18 dargestellten Kosten pro zusätzlich notwendige GKV-Leistung wurden anhand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) für das 1. Quartal 2024 erhoben (10).

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus

Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Selpercatinib	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)	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Teilpopulation A1			
Sorafenib	Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie	Monitoring des TSH-Spiegels	Im ersten Jahr: 45,00 € [15 x 3,00 €] Im Folgejahr: 36,00 € [12 x 3,00 €]
Lenvatinib		Gesamteiweiß Liquor/Harn	Im ersten Jahr: 94,50 € [15 x 6,30 €] Im Folgejahr: 75,60 € [12 x 6,30 €]
		Monitoring des TSH-Spiegels	Im ersten Jahr: 45,00 [15 x 3,00 €] Im Folgejahr: 36,00 € [12 x 3,00 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
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	<i>Siehe Teilpopulation A1</i>	
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 A1</i>	
BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib	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)	<i>Unter 50 kg:</i> 35.097,21 € <i>Ab 50 kg:</i> 46.715,70 €	-	-	<i>Unter 50 kg:</i> 35.097,21 € <i>Ab 50 kg:</i> 46.715,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Teilpopulation A1					
Sorafenib	Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom;	4.590,92 €	36,00 € ^a	-	4.626,92 €
Lenvatinib	Erstlinientherapie	49.243,61 €	111,60 € ^a	-	49.355,21 €
BSC		Patientenindividuell unterschiedlich			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Teilpopulation A2					
Sorafenib	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusionspositiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie	<i>Siehe Teilpopulation A1</i>			
Lenvatinib		<i>Siehe Teilpopulation A1</i>			
Teilpopulation A3					
BSC	Erwachsene mit einem fortgeschrittenen anaplastischen RET-Fusionspositiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie	82.125,00 € ^b	-	-	82.125,00 € ^b
Teilpopulation B					
Sorafenib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusionspositiven 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; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; RET: Rearranged During Transfection</p> <p>a: Zur Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurde der Preis für Folgejahre herangezogen.</p> <p>b: Kosten gemäß dem Vertrag über die Erbringung einer spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (5)</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation

Die Zielpopulation von Selpercatinib umfasst erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom. Aufgrund der verschiedenen Therapieoptionen für Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen sind derzeit die zu erwartenden Marktanteile von Selpercatinib nicht zuverlässig abzuschätzen. Bei der Herleitung der Patientenzahlen wurde darüber hinaus nicht berücksichtigt, dass nicht alle Patienten vor Beginn einer systemischen Therapie auf den RET-Fusions-Status ihres Tumorgewebes getestet werden.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Selpercatinib nicht angezeigt, wenn eine Überempfindlichkeit gegen Selpercatinib oder eines der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels besteht. Die Behandlung mit Selpercatinib wird während einer Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne effektive Maßnahmen zur Kontrazeption nicht empfohlen (1). Die Rate an Therapieabbrüchen in der Versorgungsrealität ist zum jetzigen Zeitpunkt schwierig einzuschätzen. In der zulassungsrelevanten Studie LIBRETTO-001 brachen insgesamt 8% der Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Studienmedikation ab (11).

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Es ist zu erwarten, dass die Patienten in der Zielpopulation sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich mit Selpercatinib behandelt werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da zum aktuellen Zeitpunkt eine zuverlässige Schätzung zu den zu erwartenden Versorgungsanteilen nicht möglich ist, können auch keine Änderungen von Jahrestherapiekosten plausibel dargelegt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationen bezüglich des Anwendungsmodus und der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen. Für Informationen zu Preisen wurden die Lauer-Taxe (Stand: 26. März 2024) (6) sowie der EBM (Stand: 1. Quartal 2024) (10) herangezogen. Die Berechnungen wurden in Excel mit nicht-gerundeten Zahlen durchgeführt (7).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland BV. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: April 2024.
2. ratiopharm GmbH. Fachinformation Sorafenib-ratiopharm® 200 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2023.
3. Eisai GmbH. Fachinformation Lenvatinib (Lenvima®). Stand: November 2023.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma Version 2.2024 - March 12 2024.

5. 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.
6. WEBAPO Infosystem - Lauer - Fischer. Auszüge aus der Lauer-Taxe für das Nutzendossier Selpercatinib. 2024. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>. [Zugriff am: 10.04.2024]
7. Lilly Deutschland GmbH. Herleitungsschritte der Angaben im Abschnitt 3.3. des Moduls 3C im Rahmen der Nutzenbewertung von Selpercatinib. 2024.
8. Belli C, Penault-Llorca F, Ladanyi M, Normanno N, Scoazec JY, Lacroix L, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. *Ann Oncol.* 2021;32(3):337-50.
9. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2023.
10. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 2. Quartal 2024 (01.04.2024). 2024. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. [Zugriff am: 11.04.2024]
11. Eli Lilly and Company. INTERIM CLINICAL STUDY REPORT LOXO-RET-17001 (J2G-OX-JZJA) (TC; 15 Jun 2021): A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001) - (Approval Date: 07-Oct-2022 GMT). 2022.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Selpercatinib wurden der Zusammenfassung der Fachinformation entnommen ((1); Stand: April 2024).

Diagnostik

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

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals

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

Infrastruktur

Dieses Arzneimittel bedarf keiner besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung. Es bestehen keine weiteren Anforderungen an die Infrastruktur.

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene, gewichtsabhängige Dosis von Retsevmo ist:

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

Retsevmo ist zum Einnehmen bestimmt. Die Kapseln sollen als Ganzes geschluckt werden (Patienten sollen die Kapsel vor dem Schlucken nicht öffnen, zerbrechen oder kauen) und können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Patienten sollten die Kapseln jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit einnehmen. Im Fall einer gleichzeitigen Therapie mit einem Protonenpumpen-Inhibitor muss Retsevmo mit Nahrung eingenommen werden. Retsevmo sollte 2 Stunden vor oder 10 Stunden nach der Einnahme von Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten verabreicht werden.

Behandlungsdauer

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

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn der Patient sich erbricht oder eine Dosis auslässt, sollte er angewiesen werden, die nächste Dosis wie ursprünglich geplant einzunehmen; eine zusätzliche Dosis sollte nicht eingenommen werden.

Überdosierung

Symptome einer Überdosierung wurden nicht festgestellt. Im Falle einer vermuteten Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung durchgeführt werden.

Dosisanpassungen

Die jeweils vorgesehene Selpercatinib Dosis sollte um 50% reduziert werden, wenn sie parallel mit einem starken Cytochrom P450 (CYP) 3A-Inhibitor verabreicht wird. Wenn der CYP3A-Inhibitor abgesetzt wird, sollte Selpercatinib auf die Dosis erhöht werden, die vor Einnahme des Inhibitors verwendet wurde (nach 3-5 Halbwertszeiten des CYP3A-Inhibitors).

Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion erforderlich machen. Die Retsevmo Dosisanpassungen sind in Tabelle 3-21 und Tabelle 3-22 zusammengefasst.

Tabelle 3-21: Empfehlungen zur gewichtsabhängigen Dosisanpassung bei unerwünschten Ereignissen

Dosisanpassung	Erwachsene und Jugendliche ≥50 kg	Erwachsene und Jugendliche <50 kg
Startdosis	160 mg zweimal täglich oral	120 mg zweimal täglich oral
Erste Dosisreduktion	120 mg zweimal täglich oral	80 mg zweimal täglich oral
Zweite Dosisreduktion	80 mg zweimal täglich oral	40 mg zweimal täglich oral
Dritte Dosisreduktion	40 mg zweimal täglich oral	Nicht zutreffend
kg: Kilogramm; mg: Milligramm Quelle: (1)		

Tabelle 3-22: Empfohlene Dosisanpassungen bei unerwünschten Ereignissen

Unerwünschte Arzneimittelwirkung		Dosisanpassung
Erhöhung von ALT oder AST	Grad 3 oder Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung unterbrechen bis zum Rückgang der Toxizität auf den Ausgangswert. Wiedereinnahme mit einer um 2 Stufen reduzierten Dosis. • Wenn Selpercatinib mindestens 2 Wochen ohne wiederkehrende Erhöhung von ALT oder AST vertragen wurde, Erhöhung der Dosis um 1 Stufe. • Wenn Selpercatinib mindestens 4 Wochen ohne wiederkehrende Erhöhung vertragen wurde, Erhöhung der Dosis auf die Dosis, die vor dem Auftreten der Grad 3 oder Grad 4 AST- oder ALT-Erhöhung eingenommen wurde. • Dauerhaftes Absetzen von Selpercatinib, wenn ALT- oder AST-Erhöhung Grad 3 oder 4 wiederholt auftritt trotz Dosisanpassungen.
Überempfindlichkeit	Alle Grade	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung unterbrechen und Beginn einer Corticosteroid-Gabe von 1 mg/kg bis zum Rückgang der Toxizität. Neustart der Selpercatinib-Gabe mit 40 mg zweimal täglich unter Weiterführung der begleitenden Steroid-Behandlung. Abbruch der Selpercatinib-Einnahme bei wiederkehrender Überempfindlichkeit. • Wenn Selpercatinib nach mindestens 7 Tagen ohne wiederkehrende Überempfindlichkeit vertragen wird, wird die Selpercatinib-Dosis jede Woche schrittweise um 1 Dosis-Level erhöht, bis die Dosis erreicht ist, die vor Auftreten der Überempfindlichkeit eingenommen wurde. Ausschleichen der Steroid-Dosis, nachdem die Selpercatinib Ziel-Dosis für mindestens 7 Tage vertragen wurde.
QT-Intervall-Verlängerung	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Bei einem QTcF-Intervall von >500 ms wird die Behandlung unterbrochen, bis das QTcF-Intervall <470 ms ist oder zum Ausgangswert zurückkehrt. • Fortsetzen der Selpercatinib Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosis
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Dauerhaftes Absetzen von Selpercatinib, wenn die QT-Verlängerung nach zwei Dosisreduktionen inakzeptabel bleibt oder der Patient Anzeichen oder Symptome einer schweren Arrhythmie zeigt.
Hypertonie	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Vor Beginn der Behandlung sollte der Blutdruck des Patienten kontrolliert sein. • Selpercatinib sollte bei klinisch relevanter Hypertonie vorübergehend abgesetzt werden, bis diese mit einer antihypertensiven Therapie kontrolliert ist. Wenn klinisch indiziert, kann die Selpercatinib-Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Selpercatinib sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn der klinisch signifikante Bluthochdruck nicht kontrolliert werden kann.

Unerwünschte Arzneimittelwirkung		Dosisanpassung
Hämorrhagische Ereignisse	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> Bis zur Wiederherstellung sollte die Selpercatinib-Behandlung unterbrochen werden. Wiedereinnahme mit einer reduzierten Dosis. Bei erneutem Auftreten von Ereignissen 3. Grades nach einer Dosisanpassung muss Selpercatinib dauerhaft abgesetzt werden.
	Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> Selpercatinib dauerhaft absetzen.
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> Selpercatinib bis zum Abklingen aussetzen. Wiedereinnahme mit einer reduzierten Dosis. Selpercatinib bei rezidivierender ILD/Pneumonitis absetzen.
	Grad 3 oder Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> Selpercatinib absetzen.
Andere Nebenwirkungen	Grad 3 oder Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> Bis zur Wiederherstellung sollte die Selpercatinib-Behandlung unterbrochen werden. Wiedereinnahme mit einer reduzierten Dosis. Bei erneutem Auftreten von Ereignissen 4. Grades nach einer Dosisanpassung muss Selpercatinib dauerhaft abgesetzt werden.
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; EKG: Elektrokardiogramm; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; ms: Millisekunde; QT: EKG-Parameter; QTcF: QT Interval Corrected According to Fridericia's Formula Quelle: (1)		

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Dosisanpassungen aufgrund des Alters sind nicht erforderlich.

Es wurden keine relevanten Unterschiede bei den unerwünschten Ereignissen oder der Wirksamkeit von Selpercatinib zwischen ≥ 65 -jährigen und jüngeren Patienten beobachtet. Bei den ≥ 75 -jährigen Patienten sind nur begrenzt Daten verfügbar.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionseinschränkung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder für dialysepflichtige Patienten liegen keine Daten vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die engmaschige Überwachung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist wichtig. Es ist keine Dosisanpassung für Patienten mit leichter (Child-Pugh Klasse A) oder moderater (Child-Pugh Klasse B) Leberfunktionseinschränkung erforderlich. Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh Klasse C) sollten mit 80 mg Selpercatinib zweimal täglich behandelt werden.

Kinder und Jugendliche

Retsevmo 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. Retsevmo ist für eine Behandlung von RET-mutiertem MTC und RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom bei Patienten ab 12 Jahren vorgesehen (siehe Abschnitt 5.1). Zu RET-mutiertem MTC und RET Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom sind bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nur sehr begrenzt Daten verfügbar. Patienten sollten gewichtsabhängig behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2). Basierend auf den Ergebnissen einer präklinischen Studie (siehe Abschnitt 5.3) müssen offene Wachstumsfugen bei jugendlichen Patienten überwacht werden. Eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Therapie sollte auf Grundlage des Schweregrads jeglicher Anomalien der Wachstumsfugen und einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung abgewogen werden.

Überwachungsmaßnahmen

Die engmaschige Überwachung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist wichtig. ALT und AST sollten vor Beginn der Selpercatinib-Therapie überprüft werden, alle 2 Wochen während der ersten 3 Monate der Behandlung, monatlich für die nächsten 3 Monate der Behandlung und ansonsten wenn klinisch indiziert.

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

Bevor eine Selpercatinib-Therapie 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: nach 1 Woche Selpercatinib-Therapie, mindestens monatlich für die ersten 6 Monate und anderenfalls, wie klinisch indiziert, angepasst an die Häufigkeit von Risikofaktoren wie Durchfall, Erbrechen und/oder Übelkeit. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalzämie sollten vor der Einleitung und während der Behandlung von Selpercatinib korrigiert werden. Das QT-Intervall sollte mit Hilfe von EKGs häufiger bei Patienten überwacht werden, die eine Behandlung mit Begleitmedikamenten benötigen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern.

Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Nicht zutreffend.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Selpercatinib

Selpercatinib wird über CYP3A4 metabolisiert. Deshalb können Arzneimittel, die die CYP3A4-Enzymaktivität beeinflussen, die Pharmakokinetik von Selpercatinib verändern. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte aufgrund des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Selpercatinib 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, da seine orale Bioverfügbarkeit 73% beträgt und seine Exposition durch die parallele Verabreichung des P-gp-Inhibitors Rifampicin nur minimal erhöht wurde (Erhöhung der Selpercatinib Area Under the Curve [AUC]₀₋₂₄ um etwa 6,5% und des maximalen Serumkonzentrations [C_{\max}]-Wertes um 19%).

Wirkstoffe, die die Selpercatinib-Plasmakonzentrationen erhöhen können

Die parallele Verabreichung einer Einzeldosis 160 mg Selpercatinib mit Itraconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte C_{\max} um 30% und die AUC von Selpercatinib um 130%, verglichen mit der alleinigen Selpercatinib-Gabe. Wenn starke CYP3A- und/oder P-gp-Inhibitoren parallel verabreicht werden müssen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Posaconazol und Nefazodon, sollte die Selpercatinib-Dosis reduziert werden.

Wirkstoffe, die die Selpercatinib-Plasmakonzentrationen vermindern können

Die parallele Verabreichung von Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor, führte zu einem Rückgang der Selpercatinib-AUC um etwa 87% und C_{\max} um etwa 70% im Vergleich zur alleinigen Gabe von Selpercatinib. Deshalb sollte der gleichzeitige Einsatz von starken CYP3A4-Induktoren, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) vermieden werden.

Auswirkungen von Selpercatinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel (Anstieg der Plasmakonzentration)

Empfindliche CYP2C8-Substrate

Selpercatinib erhöhte bei Repaglinid (einem CYP2C8-Substrat) die C_{\max} um etwa 91% und die AUC um etwa 188%. Daher sollte eine parallele Verabreichung mit empfindlichen CYP2C8-Substraten (z. B. Odisson, Cerivastatin, Enzalutamid, Paclitaxel, Repaglinid, Torasemid, Sorafenib, Rosiglitazon, Buprenorphin, Selexipag, Dasabuvir and Montelukast) vermieden werden.

Empfindliche CYP3A4-Substrate

Selpercatinib erhöhte bei Midazolam (einem CYP3A4-Substrat) die C_{\max} um etwa 39% und die AUC um etwa 54%. Daher sollte eine gleichzeitige Anwendung mit empfindlichen CYP3A4-Substraten (z. B. Alfentanil, Avanafil, Buspiron, Conivaptan, Darifenacin, Darunavir, Ebastin, Lomitapid, Lovastatin, Midazolam, Naloxegol, Nisoldipin, Saquinavir, Simvastatin, Tipranavir, Triazolam, Vardenafil) vermieden werden.

Gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die den Magen-pH beeinflussen

Selpercatinib weist eine pH-abhängige Löslichkeit auf mit geringerer Löslichkeit bei höheren pH-Werten. Bei Gabe mehrfacher täglicher Ranitidin-Dosen (H_2 -Rezeptor-Antagonist), die

2 Stunden nach der Selpercatinib-Dosis gegeben wurden, wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede der Selpercatinib-Pharmakokinetik beobachtet.

Gleichzeitige Gabe von Protonenpumpen-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von mehrfachen täglichen Omeprazol-Dosen (einem Protonenpumpen-Inhibitor) verringerte die Selpercatinib AUC_{0-12h} und C_{max} , wenn Selpercatinib auf nüchternen Magen eingenommen wurde. Die parallele Gabe von mehrfachen täglichen Omeprazol-Dosen hat die Selpercatinib AUC_{0-12h} und C_{max} , bei Einnahme von Retsevmo mit Nahrung nicht wesentlich verändert.

Gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die Transporter-Substrate sind

Selpercatinib inhibiert den renalen Transporter MATE1 (Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1). In vivo können Selpercatinib-Interaktionen mit klinisch relevanten MATE1-Substraten, wie zum Beispiel Kreatinin, auftreten. Selpercatinib ist ein in vitro Inhibitor von P-gp und BCRP. Die Einnahme eines P-gp-Substrates (z. B. Fexofenadin, Dabigatran, Etexilol, Digoxin, Colchicin, Saxagliptin) sollte vermieden werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen und Männern

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens eine Woche nach der letzten Selpercatinib-Dosis eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollen eine effektive Kontrazeption während der Behandlung und für mindestens eine Woche nach der letzten Selpercatinib-Dosis anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Selpercatinib bei Schwangeren vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Der Einsatz von Retsevmo in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne Anwendung eines Verhütungsmittels wird nicht empfohlen. Es darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Selpercatinib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für gestillte Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Retsevmo und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis eingestellt werden.

Fertilität

Beim Menschen sind keine Daten zum Effekt von Selpercatinib auf die Fertilität verfügbar.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patientengruppe liegen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Selpercatinib ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (Summary of Product Characteristics, SmPC, Anhang IIB (2)).

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (Periodic Safety Update Report, PSUR) für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG (Europäische Gemeinschaft) vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates, EURD) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt (SmPC, Anhang IIC (2)).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor (2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patientengruppe liegen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risk-Management-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (SmPC, Anhang IID (2)).

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patientengruppe liegen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risk-Management-Plan (RMP) ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen (3). Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Selpercatinib sieht der RMP routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung vor sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation (1), siehe Tabelle 3-23.

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der Fachinformation

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Keine	
Wichtige potenzielle Risiken	
Leberschädigung	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Empfehlungen zu spezifischen klinischen Maßnahmen, um das Risiko zu beherrschen: <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zur Überwachung der Leberfunktion (Abschnitt 4.2 der Fachinformation) • Empfehlungen zum Management von erhöhten Transaminasen (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)
Herzrhythmusstörung aufgrund einer Verlängerung des QT-	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitte 4.2 und 4.4 der

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Intervalls	Fachinformation Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Empfehlungen zu spezifischen klinischen Maßnahmen, um das Risiko zu beherrschen: <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zur Überwachung des Elektrokardiogramms (Abschnitt 4.4 der Fachinformation) • Empfehlungen zum Management einer Verlängerung des QT-Intervalls (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Empfehlungen zu spezifischen klinischen Maßnahmen, um das Risiko zu beherrschen: <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen für Frauen und Männer im gebärfähigen Alter (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)
Anomalien der Wachstumsplatte bei pädiatrischen Patienten	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitt 4.2 der Fachinformation <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)
Fehlende Information	
Exposition und Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation Eine Studie zur klinischen Pharmakologie, in der der Effekt einer Leberfunktionseinschränkung auf die Pharmakokinetik von Selpercatinib untersucht wurde, ist abgeschlossen. Die Fachinformation wurde in Bezug auf die Daten zu Sicherheit und Pharmakokinetik aktualisiert.
Exposition und Sicherheit bei Patienten mit kardiologischen Einschränkungen	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Nicht zutreffend
QT: EKG-Parameter Quellen: (1, 3)	

Es sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung geplant (3).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patientengruppe liegen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere

bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen als die in Abschnitt 3.4.1 genannten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen als die in Abschnitt 3.4.1 genannten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben wurden der Fachinformation, der SmPC und dem RMP zu Selpercatinib entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland BV. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: April 2024.
2. Eli Lilly Nederland B. V. EPAR Product Information Selpercatinib. 2024.
3. Eli Lilly and Company. EU Risk Management Plan (RMP) - Version 8.1 - Approval Date: 25 January 2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-24 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Gezielte Untersuchung einer/eines krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden Translokation/Fusionsgens z. B. GOP 19452 (weitere GOP-Ziffern vorhanden)	Das Vorhandensein einer RET-Gen Fusion oder Mutation sollte vor Beginn der Behandlung mit Retsevmo durch einen validierten Test bestätigt werden. Abschnitt 4.2, Seite 1	Ja
2	Messen des Blutdrucks (enthalten in Versichertenpauschale)	Der Blutdruck des Patienten sollte vor und während der Selpercatinib-Behandlung überwacht [werden]. Abschnitt 4.4, Seite 1 und 2	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3	Überprüfung Blutbild und Gerinnungsparameter <ul style="list-style-type: none"> • GPT (=ALT) (GOP 32070) • GOT (=AST) (GOP 32069) 	ALT und AST sollten vor Beginn der Selpercatinib-Therapie überprüft werden, alle 2 Wochen während der ersten 3 Monate der Behandlung, monatlich für die nächsten 3 Monate der Behandlung und ansonsten, wenn klinisch indiziert. Abschnitt 4.4, Seite 1	Ja
4	EKG-Monitoring (enthalten in Versichertenpauschale) Quantitative Bestimmung von Elektrolyten <ul style="list-style-type: none"> • Kalium (GOP 32081) • Calcium (GOP 32082) • Natrium (GOP 32083) • Chlorid (GOP 32084) • Eisen (GOP 32085) • Phosphor anorganisch (GOP 32086) • Magnesium (GOP 32248) 	Elektrokardiogramme und Serum-Elektrolyte sollten bei allen Patienten überwacht werden: nach 1 Woche Selpercatinib-Therapie, mindestens monatlich für die ersten 6 Monate und anderenfalls, wie klinisch indiziert, angepasst an die Häufigkeit von Risikofaktoren wie Durchfall, Erbrechen und/oder Übelkeit. [...] Überwachen Sie das QT-Intervall mit Hilfe von EKGs häufiger bei Patienten, die eine Behandlung mit Begleitmedikamenten benötigen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern. Abschnitt 4.4, Seite 2	Ja
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; EKG: Elektrokardiogramm; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; QT-Intervall: Elektrokardiogramm-Parameter; RET: Rearranged During Transfection			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

April 2024 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen

Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24 sind bereits vollständig im aktuell gültigen einheitlichen Bewertungsmaßstab abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

2. Quartal 2024 (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Eli Lilly Nederland BV. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: April 2024.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 2. Quartal 2024 (01.04.2024). 2024. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. [Zugriff am: 11.04.2024]