

# Selpercatinib (RET-Fusions-positives Schilddrüsenkarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A24-62

Version: 1.0

Stand: 08.08.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1840

DOI: 10.60584/A24-62

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Selpercatinib (RET-Fusions-positives Schilddrüsenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

15.05.2024

## Interne Projektnummer

A24-62

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-62>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selpercatinib (RET-Fusions-positives Schilddrüsenkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-62>.

### **Schlagwörter**

Selpercatinib, Schilddrüsentumoren, Genfusion, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Selpercatinib, Thyroid Neoplasms, Gene Fusion, Benefit Assessment

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

### **Beteiligung von Betroffenen**

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Harald Rimmel.

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

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Raphaela Gorris
- Nadia Abu-Rajab
- Florina Kerekes
- Maximilian Kind
- Katrin Nink
- Anke Schulz
- Dorothea Sow
- Katharina Wölke

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 4</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

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

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

### **Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung**

Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen, waren bereits Gegenstand der Dossierbewertung A21-29 [1]. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich somit ausschließlich auf Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren in der Erstlinientherapie sowie auf Jugendliche ab 12 Jahren nach einer Vortherapie mit Proteinkinase-Inhibitoren.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.05.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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



## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.9
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.11
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.14
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.15
I 6 Literatur .....	I.16
I Anhang A Suchstrategien.....	I.17
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.18

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Selpercatinib .....	I.6
Tabelle 3: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Selpercatinib .....	I.9
Tabelle 5: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.15

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RET	Rearranged during Transfection
SGB	Sozialgesetzbuch

## **I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.05.2024 übermittelt.

### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinientherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen rearranged-during-Transfection(RET)-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Jod ist (wenn radioaktives Jod angemessen ist) sowie für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.



Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Selpercatinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
1	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom, Erstlinientherapie <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sorafenib</li> <li>oder</li> <li>▪ Lenvatinib (nur für Erwachsene)</li> </ul>
2	Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor	<p>patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sorafenib,</li> <li>▪ Lenvatinib<sup>d</sup> und</li> <li>▪ Best-supportive-Care<sup>e</sup></li> </ul> <p>unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes</p>

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
 b. Es wird davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen und lokale Behandlungsoptionen nicht mehr in Betracht kommen.  
 c. Der G-BA geht davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer Symptomatik die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.  
 d. Lenvatinib ist für Jugendliche im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist gemäß G-BA festzustellen, dass für Jugendliche die zulassungsüberschreitende Anwendung von Lenvatinib im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes als ein Therapiestandard gilt und den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.  
 e. Als Best-supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RET: rearranged during Transfection

Der pU weicht von den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Er unterteilt die Patientenpopulation für Fragestellung 1 in weitere Subpopulationen (Jugendliche ab 12 Jahren, Erwachsene mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom sowie Erwachsene mit einem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom) und benennt jeweils separate zweckmäßige Vergleichstherapien. Dabei bezieht der pU sich auf das Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 13.07.2022 sowie den G-BA-Beschluss zum vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zu Selpercatinib bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen. Der pU gibt an, die vom G-BA im Beratungsgespräch bestimmten Patientenpopulationen um die Teilpopulation der Jugendlichen ab 12 Jahren einschließlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergänzt zu haben, da die Erweiterung des Anwendungsgebiets auf Jugendliche ab 12 Jahren im Nachgang des Beratungsgesprächs stattgefunden habe.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt, weder gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgenommen.

### **Ergebnisse**

Durch die Überprüfung der Informationsbeschaffung wurde für keine der beiden Fragestellungen eine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Selpercatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Da der pU selbst keine RCT zum direkten Vergleich von Selpercatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib durch. Dabei identifiziert er die beiden 1-armigen Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121, auf deren Basis die Zulassung von Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte, und zieht diese als bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens heran. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Bei den beiden vom pU eingeschlossenen Studien handelt es sich um nicht kontrollierte laufende, prospektive Basket-Studien zur Behandlung von Erwachsenen (LIBRETTO-001) bzw. Kindern und Jugendlichen im Alter bis 21 Jahre (LIBRETTO-121) mit Selpercatinib. Diese sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie aufgrund des jeweils fehlenden Vergleichsarms keinen Vergleich von Selpercatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Dies gilt für beide Fragestellungen.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies gilt für beide Fragestellungen.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

Tabelle 3: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom, Erstlinientherapie <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sorafenib</li> <li>oder</li> <li>▪ Lenvatinib (nur für Erwachsene)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sorafenib,</li> <li>▪ Lenvatinib<sup>d</sup> und</li> <li>▪ Best-supportive-Care<sup>e</sup></li> </ul> unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes	Zusatznutzen nicht belegt

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- b. Es wird davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen und lokale Behandlungsoptionen nicht mehr in Betracht kommen.
- c. Der G-BA geht davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer Symptomatik die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.
- d. Lenvatinib ist für Jugendliche im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist gemäß G-BA festzustellen, dass für Jugendliche die zulassungsüberschreitende Anwendung von Lenvatinib im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes als ein Therapiestandard gilt und den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.
- e. Als Best-supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RET: rearranged during Transfection

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinientherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen rearranged-during-Transfection(RET)-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Jod ist (wenn radioaktives Jod angemessen ist) sowie für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Selpercatinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
1	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom, Erstlinientherapie <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sorafenib</li> <li>oder</li> <li>▪ Lenvatinib (nur für Erwachsene)</li> </ul>
2	Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sorafenib,</li> <li>▪ Lenvatinib<sup>d</sup> und</li> <li>▪ Best-supportive-Care<sup>e</sup></li> </ul> unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
 b. Es wird davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen und lokale Behandlungsoptionen nicht mehr in Betracht kommen.  
 c. Der G-BA geht davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer Symptomatik die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.  
 d. Lenvatinib ist für Jugendliche im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist gemäß G-BA festzustellen, dass für Jugendliche die zulassungsüberschreitende Anwendung von Lenvatinib im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes als ein Therapiestandard gilt und den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.  
 e. Als Best-supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RET: rearranged during Transfection

Der pU weicht von den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Er unterteilt die Patientenpopulation für Fragestellung 1 in weitere Subpopulationen

(Jugendliche ab 12 Jahren, Erwachsene mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom sowie Erwachsene mit einem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom) und benennt jeweils separate zweckmäßige Vergleichstherapien. Dabei bezieht der pU sich auf das Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 13.07.2022 sowie den G-BA-Beschluss zum vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zu Selpercatinib bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen [3]. Der pU gibt an, die vom G-BA im Beratungsgespräch bestimmten Patientenpopulationen um die Teilpopulation der Jugendlichen ab 12 Jahren einschließlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergänzt zu haben, da die Erweiterung des Anwendungsgebiets auf Jugendliche ab 12 Jahren im Nachgang des Beratungsgesprächs stattgefunden habe.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt, weder gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Kapitel I 3). Da somit für keine der beiden Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung beider Fragestellungen nachfolgend in gemeinsamen Berichtsteilen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgenommen.

### **I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Selpercatinib (Stand zum 04.04.2024)
- bibliografische Recherche zu Selpercatinib (letzte Suche am 04.04.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Selpercatinib (letzte Suche am 04.04.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Selpercatinib (letzte Suche am 04.04.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Selpercatinib (letzte Suche am 31.05.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

#### **Direkter Vergleich**

Durch die Überprüfung wurde übereinstimmend mit der Einschätzung des pU keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Selpercatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert.

#### **Weitere Untersuchungen**

Da der pU selbst keine RCT zum direkten Vergleich von Selpercatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib durch. Dabei identifiziert er die beiden 1-armigen Studien LIBRETTO-001 [4] und LIBRETTO-121 [5], auf deren Basis die Zulassung von Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte, und zieht diese als bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens heran. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet, da die vom pU unter weiteren Untersuchungen vorgelegten Daten nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind. Im Folgenden werden die beiden Studien des pU beschrieben und ihre Nichteignung begründet.

#### **Vorgelegte Evidenz des pU**

Der pU schließt die beiden nicht kontrollierten 1-armigen Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 in seine Nutzenbewertung ein. Bei den beiden Studien handelt es sich jeweils um noch laufende, prospektive Basket-Studien zur Behandlung von Erwachsenen (LIBRETTO-001) bzw. Kindern und Jugendlichen im Alter bis 21 Jahre (LIBRETTO-121) mit Selpercatinib.

### *Studie LIBRETTO-001*

In die Studie LIBRETTO-001 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren eingeschlossen, die einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorhergehender Standardtherapie hatten oder für die keine kurative Standardtherapie existierte, für die nach prüfärztlicher Einschätzung eine Standardtherapie nicht geeignet war oder die eine Standardtherapie ablehnten. In einigen Studienzentren (nicht so in Deutschland, Südkorea und Kanada) war nach Genehmigung auch der Einschluss von Patientinnen oder Patienten ab einem Alter von 12 Jahren möglich. Die Studie besteht aus 2 Phasen. In der ersten, bereits abgeschlossenen Phase erfolgte eine Dosisescalation zur Ermittlung der maximal tolerierbaren Dosis von Selpercatinib. In der noch laufenden Phase 2 der Studie erfolgt die Anwendung der maximal tolerierbaren Dosis von Selpercatinib bei Patientinnen und Patienten mit einer Alteration im RET-Gen, darunter RET-Fusionen, in mehreren Kohorten. Der Einschluss in die unterschiedlichen Kohorten erfolgte dabei in Abhängigkeit vom vorliegenden Primärtumor, der Vorbehandlung, der möglichen Behandlung und dem RET-Status. Die Behandlung in Phase 2 der Studie erfolgte für alle Patientinnen und Patienten 2-mal täglich mit 160 mg Selpercatinib bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität oder bis zum Abbruch aus anderen Gründen. Eine gewichtsabhängige Dosierung gemäß Fachinformation [6] war nicht vorgesehen. Primärer Endpunkt der 2. Studienphase war die objektive Ansprechrates. In der Studie LIBRETTO-001 wurden fortlaufend Patientinnen und Patienten eingeschlossen und die Ergebnisse in mehreren Datenschnitten ausgewertet. Bis zum aktuellsten 6. Datenschnitt vom 13.01.2023 wurden insgesamt 968 Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

In seine Nutzenbewertung schließt der pU für Fragestellung 1 (Erstlinientherapie) Daten zum 4. Datenschnitt vom 15.06.2021 ein. Dafür legt er Ergebnisse einer Teilpopulation von 18 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom vor, die abgesehen von einer Radiojod-Therapie keine Vortherapie erhalten haben. Patientinnen und Patienten mit einem Alter von < 18 Jahren mit einem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom waren, unabhängig von einer Vortherapie, in der Studie LIBRETTO-001 nicht eingeschlossen. Somit umfasst die Studie LIBRETTO-001 auch keine Patientinnen und Patienten aus Fragestellung 2. Ergänzend legt der pU Auswertungen zum aktuellsten 6. Datenschnitt vom 13.01.2023 für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom in der Erstlinientherapie (Fragestellung 1; N = 24), sowie für diejenigen, die nach einer Vortherapie mit Sorafenib und / oder Lenvatinib eine weitere systemische Therapie benötigen, vor. Letztere sind nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung (siehe Kapitel I 2).

### *Studie LIBRETTO-121*

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

primären Tumoren des Zentralnervensystems eingeschlossen, die einen Rückfall oder einen Progress unter verfügbaren Therapien aufwiesen, bei denen verfügbare Therapien nicht angesprochen haben und für die keine Standardtherapie oder eine verfügbare kurative systemische Therapie existiert. Wie die Studie LIBRETTO-001 besteht auch die Studie LIBRETTO-121 aus 2 Studienphasen, von denen die erste Phase (Dosisescalation zur Ermittlung der maximal tolerierbaren Dosis) abgeschlossen ist und die 2. Studienphase (Anwendung der ermittelten maximal tolerierbaren Dosis von Selpercatinib bei Patientinnen und Patienten mit einer Alteration im RET-Gen, darunter RET-Fusionen, in mehreren Kohorten abhängig vom Primärtumor) noch andauert. Die Behandlung erfolgte für alle Patientinnen und Patienten der Phase 2 mit einer Dosierung von 92 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (mit einer maximalen Dosis von 160 mg) 2-mal täglich. Dies weicht von den Vorgaben der Fachinformation [6] ab, die eine körperrgewichtabhängige Dosierung von Selpercatinib vorsieht. Primärer Endpunkt der 2. Studienphase der Studie LIBRETTO-121 war analog zur Studie LIBRETTO-001 die objektive Ansprechrate.

In seiner Nutzenbewertung beschreibt der pU für Fragestellung 1 zusammenfassend die Ergebnisse der zum bislang einzigen Datenschnitt der Studie LIBRETTO-121 (erste Interimsanalyse vom 13.01.2023) eingeschlossenen 8 Patientinnen und Patienten im Alter von < 18 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven papillären Schilddrüsenkarzinom in der Erstlinientherapie. In die Studie LIBRETTO-121 wurden keine vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom eingeschlossen. Somit liegen aus der Studie keine Daten für Fragestellung 2 vor.

#### ***Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz***

Die vom pU in Modul 4 C vorgelegten nicht-kontrollierten Studien LIBRETTO-001 und LIBRETTO-121 sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie aufgrund des jeweils fehlenden Vergleichsarms keinen Vergleich von Selpercatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Dies gilt für beide Fragestellungen.



#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung von Selpercatinib für die Erstlinientherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Jod ist (wenn radioaktives Jod angemessen ist [Fragestellung 1]) sowie für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor (Fragestellung 2), liegen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom, Erstlinientherapie <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sorafenib</li> <li>oder</li> <li>▪ Lenvatinib (nur für Erwachsene)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor	patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sorafenib,</li> <li>▪ Lenvatinib<sup>d</sup> und</li> <li>▪ Best-supportive-Care<sup>e</sup></li> </ul> unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
 b. Es wird davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen und lokale Behandlungsoptionen nicht mehr in Betracht kommen.  
 c. Der G-BA geht davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer Symptomatik die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.  
 d. Lenvatinib ist für Jugendliche im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist gemäß G-BA festzustellen, dass für Jugendliche die zulassungsüberschreitende Anwendung von Lenvatinib im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes als ein Therapiestandard gilt und den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.  
 e. Als Best-supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RET: rearranged during Transfection

Die oben beschriebene Einschätzung weicht für Fragestellung 1 von der des pU ab. Der pU unterteilt die Patientenpopulation der Fragestellung 1 in weitere Subpopulationen (Jugendliche ab 12 Jahren, Erwachsene mit einem differenzierten Schilddrüsenkarzinom sowie Erwachsene mit einem anaplastischen Schilddrüsenkarzinom) und leitet jeweils einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren, aber mindestens geringen Zusatznutzen ab. Für Fragestellung 2 entspricht die oben beschriebene Einschätzung im Ergebnis der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selpercatinib (RET-Fusions-positives Schilddrüsenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-29\\_selpercatinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-29_selpercatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Selpercatinib (Schilddrüsenkarzinom, RET-Fusion+, nach Sorafenib und/oder Lenvatinib Vortherapie) [online]. 2021 [Zugriff: 18.03.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/666/#beschluesse>.
4. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. N Engl J Med 2020; 383(9): 825-835. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005651>.
5. A Study of Oral LOXO-292 (Selpercatinib) in Pediatric Participants With Advanced Solid or Primary Central Nervous System (CNS) Tumors (LIBRETTO-121) [online]. 2024. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03899792>.
6. Eli Lilly Nederland. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO). Stand: April 2024.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

<b>Suchstrategie</b>
selpercatinib OR LOXO-292 OR LY-3527723

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
selpercatinib* OR LOXO-292 OR LOXO292 OR (LOXO 292) OR LY-3527723 OR LY3527723 OR (LY 3527723)

## **I Anhang B    Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

*Es bestehen keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.*

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

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

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

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

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

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

*Spezielle Notfallmaßnahmen sind nicht vorgesehen.*

*Selpercatinib wird vorwiegend durch Cytochrom P450 (CYP) 3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte aufgrund des Risikos einer*

*verminderten Wirksamkeit von Selpercatinib vermieden werden. Eine parallele Verabreichung mit empfindlichen CYP2C8- und CYP3A4-Substraten sollte vermieden werden.*

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

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

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

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

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

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

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

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.7</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.7</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.17
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.21
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.21
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.22
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.23</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.24</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.25</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.26</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.26</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.27</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.29</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.33</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.34</b>



## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.22
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.29

## II **Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.10

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC	Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
NGS	Next-Generation-Sequencing
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom
PDTC	Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RAI	radioaktives Jod
RET	Rearranged during Transfection
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung des Schilddrüsenkarzinoms stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Gemäß der Fachinformation [1] wird Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Rearranged-during-Transfection(RET)-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Jod (RAI) ist (wenn radioaktives Jod angemessen ist).

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Fragestellungen:

- Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom, Erstlinientherapie (Fragestellung 1)
- Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor (Fragestellung 2)

Abweichend davon definiert der pU die Zielpopulation der Fragestellungen 1 und 2 im Rahmen seiner Herleitung wie folgt:

Zu Fragestellung 1:

- Patientengruppe A1: Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie
- Patientengruppe A2: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen differenzierten RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie
- Patientengruppe A3: Erwachsene mit einem fortgeschrittenen anaplastischen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie

Zu Fragestellung 2:

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

Dabei ist bei der Einteilung des pU folgendes zu beachten:

Die Bewertung seiner Patientengruppe A3 (Fragestellung 1) erfolgt unter der Annahme des pU, dass anaplastische Schilddrüsenkarzinome (ATC) vom Anwendungsgebiet umfasst sind. ATC haben in der vorgelegten Berechnung einen eher geringen Einfluss, weil RET-Fusionen bei dieser Entität sehr selten auftreten [2-4].

Das vorliegende Anwendungsgebiet stellt eine Erweiterung gegenüber der früheren Bewertung zu Selpercatinib aus dem Jahr 2021 [5,6] dar, wo es ausschließlich um Erwachsene mit einem fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom ging, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen. Vor dem Hintergrund, dass eine Bewertung zu den Erwachsenen nach Vorbehandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib bereits erfolgt ist, bezieht sich die vorliegende Bewertung der Fragestellung 2 ausschließlich auf die entsprechenden Angaben des pU zu Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren.

Darüber hinaus wird für die vorliegende Bewertung auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen und lokale Behandlungsoptionen nicht mehr in Betracht kommen. Zudem wird laut G-BA für Fragestellung 1 davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer Symptomatik die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.

## **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

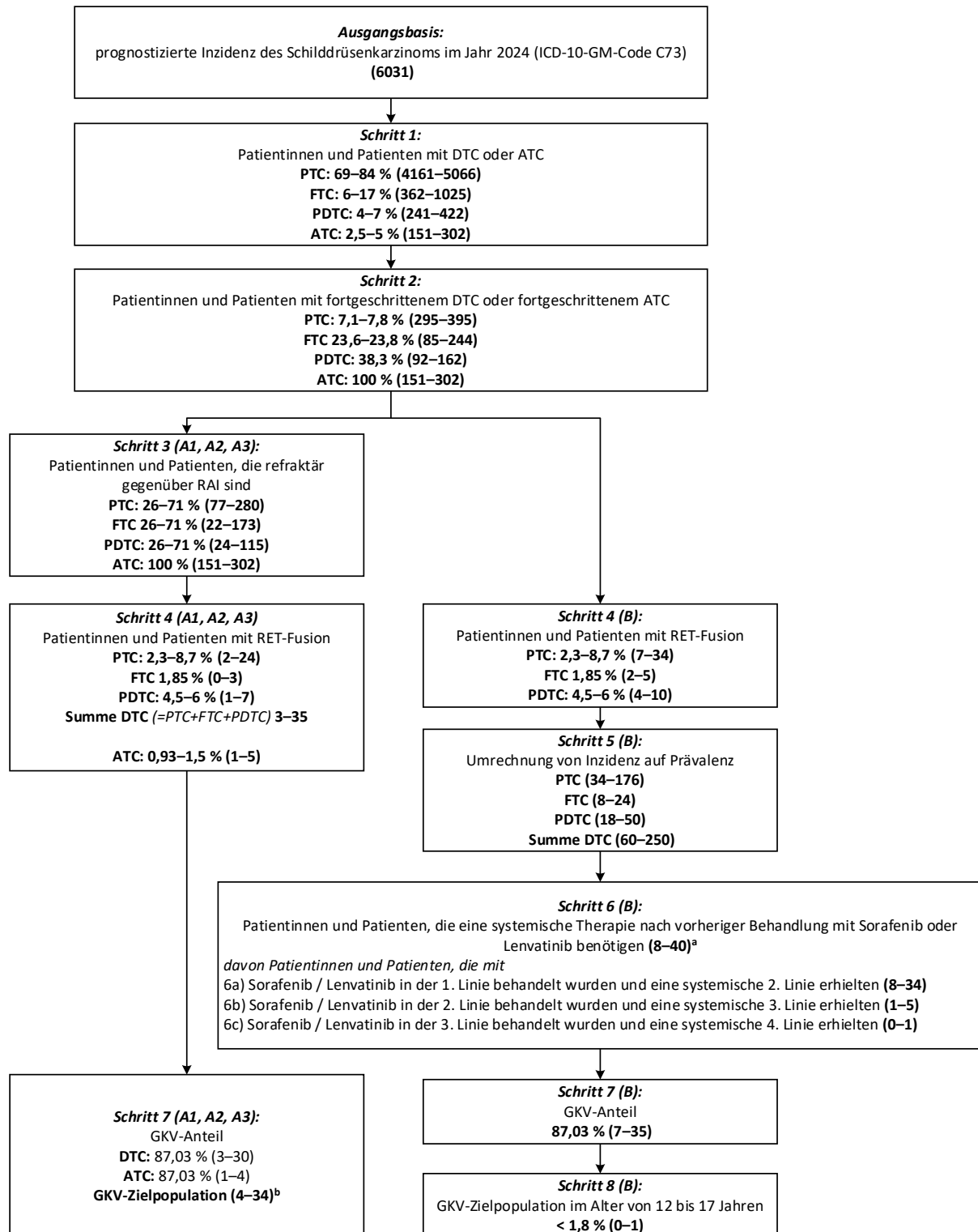
Laut pU besteht für fortgeschrittene Schilddrüsenkarzinome eine medizinische Notwendigkeit, die Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten zu erweitern bzw. eine spezifische Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion in der Erstlinie zu schaffen und das Fortschreiten der Erkrankung durch neue und gezielte Behandlungsansätze so lange wie möglich zu verzögern.

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

### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU liefert zu den Patientenzahlen der Fragestellung 1 (Angabe des pU: A1, A2 und A3) und der Fragestellung 2 (Angabe des pU: B) in Teilen separate Stränge (A und B) zur Herleitung der

Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Beide Stränge basieren auf derselben Ausgangsbasis sowie denselben ersten 2 Herleitungsschritten. Dabei umfasst Strang A einerseits das differenzierte Schilddrüsenkarzinom (DTC), zu denen der pU papilläre Schilddrüsenkarzinome (PTC), follikuläre Schilddrüsenkarzinome (FTC) und gering differenzierte Schilddrüsenkarzinome (PDTC) zählt sowie andererseits das ATC als eigenständige Entität. In Strang B bezieht der pU in seiner Berechnung die Subtypen des DTC, jedoch keine ATC mit ein. Alle Schritte sind in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt und werden anschließend beschrieben.



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

a. Die Untergrenze entspricht der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Untergrenze eine 2. Linie erhalten haben (6a), die Obergrenze entspricht der Summe der jeweiligen Obergrenzen von 6a, 6b und 6c.

b. Summe auf Basis der Angaben des pU

ATC: anaplastisches Schilddrüsenkarzinom, DTC: differenziertes Schilddrüsenkarzinom; FTC: follikuläres Schilddrüsenkarzinom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; PTC: papilläres Schilddrüsenkarzinom; PDTC: gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom; RAI: radioaktives Jod; RET: Rearranged during Transfection

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

### **Ausgangsbasis: prognostizierte Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms für das Jahr 2024**

Für die Ausgangsbasis der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom zieht der pU Angaben auf Basis einer Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) (Datenstand 13.09.2022) heran. Unter Verwendung des Diagnosecodes C73 (Bösartige Neubildung der Schilddrüse) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM), betrachtet der pU die Fallzahlen zur Inzidenz des Schilddrüsenkrebses in den Jahren 1999 bis 2019 [7]. Hieraus ermittelt er die jeweiligen jährlichen Steigerungsraten und bildet anschließend eine mittlere jährliche Steigerungsrate der Inzidenz in Höhe von 0,78 %. Schließlich extrapoliert er die Fallzahlen auf Basis der in der Datenbank zuletzt verfügbaren Angabe zur Inzidenz im Jahr 2019 (n = 5802) und prognostiziert seinen Angaben zufolge 6031 Neuerkrankungen mit Schilddrüsenkarzinom für das Jahr 2024.

Der pU führt aus, dass er einen Ausschluss von Patientinnen und Patienten unter 12 Jahren in seiner Herleitung nicht vornimmt. Hierzu verweist er auf die gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. („Krebs in Deutschland für 2019/2020“ [8]) und gibt an, dass die altersspezifischen Inzidenzen des Schilddrüsenkarzinoms für die unter 12-Jährigen vernachlässigbar gering seien.

### **Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit DTC oder ATC**

Der pU entnimmt aus mehreren Publikationen Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit DTC (separat für PTC, FTC und PDTC) oder ATC an allen Schilddrüsenkarzinomen. Demnach legt er für das PTC eine Spanne von 69 % bis 84 %, für das FTC eine Spanne von 6 % bis 17 % und für das PDTC eine Spanne von 4 % bis 7 % zugrunde. Für das ATC weist der pU eine Spanne von 2,5 % bis 5 % aus.

Die Angaben zum PTC und FTC stammen zum einem aus einer Übersichtsarbeit von Paschke et al. (2015) [9], aus der zu entnehmen ist, dass der Anteil von PTC an allen Schilddrüsenkarzinomen bei 80 % bis 84 % und für FTC bei 6 % bis 10 % liegt. Zum anderen entnimmt der pU eine populationsbasierte europäische Studie von Dal Maso et al., in der 86 690 Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom aus 87 Krebsregistern im



Zeitraum von 2000 bis 2007 eingeschlossen wurden [10], einen Anteil für PTC an allen Schilddrüsenkarzinomen von 69 % und für FTC von 17 %.

Für das PDTC entnimmt der pU einer Übersichtsarbeit von Dettmer et al. (2019) [11] eine Spanne von 4 % bis 7 %.

Mit Bezug auf das ATC entnimmt der pU für die Untergrenze einer Auswertung des Tumorregisters München (TRM) zu Schilddrüsenkarzinomen, dass der Anteil des Vorkommens eines ATC bei den 7978 ausgewerteten Patientinnen und Patienten aus den Diagnosejahren 1998 bis 2020 bei 2,5 % lag [12]. Die Obergrenze des ATC in Höhe von 5 % entnimmt der pU erneut der europäischen Studie von Dal Maso et al. [10].

Unter Berücksichtigung der genannten Spannen je Tumorentität und übertragen auf die prognostizierte Inzidenz ergeben sich 4161 bis 5066 Patientinnen und Patienten mit PTC, 362 bis 1025 Patientinnen und Patienten mit FTC, 241 bis 422 Patientinnen und Patienten mit PDTC und 151 bis 302 Patientinnen und Patienten mit ATC.

## **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem DTC oder fortgeschrittenem ATC**

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom als Patientinnen und Patienten im Union for International Cancer Control (UICC)-Stadium III oder IV.

### ***Fortgeschrittenes DTC***

Für die Anteilswerte des PTC und FTC legt der pU für die entsprechenden Untergrenzen die jeweiligen Auswertungen des TRM zugrunde [13,14]. Unter der Annahme, dass Progressionsereignisse im Krankheitsverlauf in fortgeschrittenen Stadien auftreten, entnimmt der pU der Auswertung des TRM zum PTC, dass 7,1 % der Patientinnen und Patienten mit PTC (446 von 6244 auswertbaren Betroffenen aus den Diagnosejahren 1998 bis 2020) ein Progressionsereignis im Krankheitsverlauf gehabt haben [13]. Der Auswertung zum FTC entnimmt er einen Anteilswert von 23,6 % (209 von 887 auswertbaren Betroffenen aus den Diagnosejahren 1998 und 2020) für diejenigen Patientinnen und Patienten ein Progressionsereignis im Krankheitsverlauf gehabt haben [14]. Progressionsereignisse wurden dabei als Lokalrezidive, regionäre Lymphknotenrezidive, neu auftretende Metastasen oder nicht spezifizierte Progressionen definiert. Die jeweilige Obergrenze entnimmt der pU einer retrospektiven monozentrischen niederländischen Studie von van Velsen et al. [15], in der zwischen 2002 und 2016 diagnostizierte Fälle von Patientinnen und Patienten mit PTC (n = 628) und FTC (n = 164) analysiert wurden. Demnach wiesen 7,8 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit PTC sowie 23,8 % mit FTC bei Diagnose eine fortgeschrittene Erkrankung – operationalisiert über Stadium III und IV gemäß UICC, 8. Auflage – auf.

Für den Anteilswert des PDTC greift der pU auf eine monozentrische Studie von Grawe et al. [16] zurück, in der 47 Patientinnen und Patienten mit pathologisch bestätigtem PDTC untersucht wurden, die im Zeitraum von 2005 bis 2019 in Deutschland eingeschlossen wurden. Bei 18 von 47 (38,3 %) Patientinnen und Patienten lagen bei initialer Vorstellung Fernmetastasen vor, die der pU bei dieser Entität für das Vorliegen einer fortgeschrittenen Erkrankung definiert.

Der pU überträgt die Anteilsspannen für das PTC (7,1 % bis 7,8 %) und für das FTC (23,6 % bis 23,8 %), sowie den Anteilswert für das PDTC in Höhe von 38,3 % auf die jeweiligen Angaben zu den Tumorentitäten aus Schritt 1 und berechnet somit eine Anzahl von 295 bis 395 Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen PTC, 85 bis 244 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem FTC sowie 92 bis 162 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem PDTC.

### ***Fortgeschrittenes ATC***

Der pU gibt mit Bezug auf die ESMO Clinical Practice Guidelines [17] an, dass ATC aufgrund des aggressiv progredienten Krankheitsverlaufs grundsätzlich als fortgeschritten klassifiziert werden. Demzufolge nimmt er an, dass sich alle (100 %) Patientinnen und Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium befinden und die Patientenzahl unverändert zu Schritt 1 bei 151 bis 302 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem ATC liegt.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten, die refraktär gegenüber RAI sind**

#### ***Fragestellung 1 (Strang A: A1, A2, A3)***

Der pU legt zunächst für das DTC einen Abstract von Nersesyan et al. (2015) [18] mit Angaben zur Refraktärität gegenüber RAI zugrunde. Dem Abstract ist zu entnehmen, dass in einer Untersuchung unter anderem in 5 europäischen Ländern (Deutschland, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Italien und Spanien) Patientinnen und Patienten mit DTC beobachtet wurden, die refraktär gegenüber RAI sind. Diese Daten wurden aus der Kantar Health CancerMPact Datenbank gewonnen und analysiert. Dem Abstract zufolge lag der Anteil der RAI-refraktären Patientinnen und Patienten über die analysierten Länder hinweg bei 26 % bis 33 %. Daraus legt der pU den Anteil von 26 % als Untergrenze einer Spanne fest. Für die Obergrenze des DTC legt der pU eine monozentrische Studie aus Frankreich von Durante et al. (2006) [19] zugrunde, in welche 444 Patientinnen und Patienten über den Zeitraum von 1953 bis 1994 eingeschlossen wurden, die aufgrund von Fernmetastasen ihres PTC, FTC oder PDTC behandelt wurden. Von den 444 Patientinnen und Patienten lag bei 317 (71 %) eine RAI-Refraktärität vor (operationalisiert über Patientinnen und Patienten, die kein RAI aufgenommen haben und solche, bei denen RAI aufgenommen wurde, allerdings keine Remission vorlag).

Für das ATC gibt der pU an, dass dieses aufgrund der limitierten Aufnahme von RAI als RAI-refraktär klassifiziert wird [20,21]. Demnach geht der pU davon aus, dass 100 % der Patientinnen und Patienten mit ATC, RAI-refraktär sind.

Der pU überträgt die Anteilspanne (DTC: 26 % bis 71 %) bzw. den Anteilswert (ATC: 100 %) auf die Ergebnisse von Schritt 2 und weist somit eine Anzahl von

- 77 bis 280 Patientinnen und Patienten mit einem RAI-refraktären PTC,
- 22 bis 173 Patientinnen und Patienten mit einem RAI-refraktären FTC,
- 24 bis 115 Patientinnen und Patienten mit einem RAI-refraktären PDTC und
- 151 bis 302 Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen RAI-refraktären ATC aus.

### ***Fragestellung 2 (Strang B)***

Der pU gibt an, dass bei den Patientinnen und Patienten aus Fragestellung 2 (nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor) aufgrund ihrer vorherigen Behandlung bereits eine Refraktärität gegenüber RAI vorliegt. Demnach entfällt laut pU dieser Herleitungsschritt für Fragestellung B.

## **Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit DTC oder ATC und einer RET-Fusion**

### ***Fragestellung 1: (Strang A: A1, A2, A3)***

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit DTC oder ATC und einer RET-Fusion zu bestimmen, greift der pU auf mehrere Publikationen zurück [2-4,22,23].

In einem Review von Kohno et al. [2] wurde die Häufigkeit von RET-Fusionen und Mutationen bei unterschiedlichen Indikationen und histologischen Subtypen dargestellt. Hierbei wurden Angaben aus der Datenbank des Projekts Genie (n = 70 679) sowie die The Cancer Genome Atlas PanCancer Atlas-Studien (n = 10 967) analysiert. Für das PTC wird die Häufigkeit von RET-Fusionen mit ca. 2,3 % bis 7,2 % aufgeführt. Für das Hürthle-Zell-Karzinom, einer ehemaligen Unterform des FTC, wird eine RET-Fusionsrate von 1,85 % angegeben. Außerdem wurde bei ca. 4,5 % der PDTC eine RET-Fusion nachgewiesen. Bei dem ATC lag der RET-Fusionsanteil bei 0,93 %.

In der Publikation von Kato et al. [4] wurden 4871 Proben mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) im Hinblick auf ihren RET-Status von Oktober 2011 bis November 2013 analysiert. Von den insgesamt 23 Patientinnen und Patienten mit PTC, lag bei 2 (8,7 %) eine RET-Fusion vor. In einer Studie von Landa et al. [23] wurden Proben von fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen (darunter Proben von 84 PDTC und 33 ATC) ebenfalls mittels NGS untersucht. In 5 der 84 PDTC-Proben wurde dabei der Publikation zufolge ein RET/PTC Rearrangement detektiert. Der pU ermittelt hieraus einen Anteil von 6 % für Patientinnen und

Patienten mit PDTC und RET-Fusion. Schließlich seien laut pU in der COSMIC-Datenbank 660 Patientinnen und Patienten mit ATC dokumentiert worden, bei denen eine Testung auf RET-Alterationen durchgeführt wurde. Hierbei lag laut pU bei 10 Patientinnen und Patienten mit ATC eine RET-Fusion (1,5 %) vor.

Mit Bezug auf die oben aufgeführten Quellen bildet der pU abschließend folgende Spannen:

- PTC und Vorliegen einer RET-Fusion: 2,3 % [2] bis 8,7 % [4]
- FTC und Vorliegen einer RET-Fusion: 1,85 % [2]
- PDTC und Vorliegen einer RET-Fusion: 4,5 % [2] bis 6 % [23]
- ATC und Vorliegen einer RET-Fusion: 0,93 % [2] bis 1,5 % (keine Referenz angegeben)

Übertragen auf die Patientenzahlen aus Schritt 3 ergeben sich 2 bis 4 Patientinnen und Patienten mit PTC und RET-Fusion, 0 bis 3 Patientinnen und Patienten mit FTC und RET-Fusion, und 1 bis 7 Patientinnen und Patienten mit PDTC und RET-Fusion. Insgesamt ermittelt der pU somit eine Anzahl von 3 bis 35 Patientinnen und Patienten mit DTC (PTC + FTC + PDTC) und RET-Fusion. Für das ATC ergeben sich 1 bis 5 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion.

### ***Fragestellung 2 (Strang B)***

Bezogen auf Fragestellung 2 überträgt der pU dieselben Anteilswerte zum Vorliegen einer RET-Fusion für das PTC, FTC und PDTC auf die Angaben aus Schritt 2. Hierdurch ergeben sich 7 bis 34 Patientinnen und Patienten mit PTC und RET-Fusion, 2 bis 5 Patientinnen und Patienten mit FTC und RET-Fusion, sowie 4 bis 10 Patientinnen und Patienten mit PDTC und RET-Fusion.

### **Schritt 5: Umrechnung von Inzidenz auf Prävalenz (Fragestellung 2: Strang B)**

Für die Schätzung des gesamten Umfangs der Zielpopulation für Fragestellung 2 bestimmt der pU in diesem Schritt die Zahl der prävalenten Fälle. Da laut pU für Deutschland keine Daten zur Prävalenz des DTC vorliegen, greift er auf den methodischen Ansatz des vergangenen Dossiers zu Lenvatinib in einem ähnlichem Anwendungsgebiet [24] zurück. Demnach verwendet der pU die Formel  $P_{n+1} = P_n + I - (P_n + I) * 1\text{-Jahres-Sterberate}$ . Dabei steht  $P_n$  für die Prävalenz nach  $n$  Jahren und  $I$  für die Inzidenz. Dazu werden eine konstante Sterberate sowie eine konstante Inzidenz angenommen. Für das 1. Jahr wird die Inzidenz mit der Prävalenz gleichgesetzt.

Analog zum Vorgehen des oben genannten Dossiers [24] legt der pU eine 1-Jahres-Sterberate von 16 % zugrunde. Diese wurde basierend auf einer damaligen Auswertung des Tumorregisters München ermittelt, aus der die Annahme resultierte, dass das mediane Überleben der Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom nach einer Krankheitsprogression ca. 4 Jahre beträgt [24,25].

Der pU berechnet die Prävalenz über die oben genannte Formel bis zur Stabilisierung der Unter- und Obergrenze der Prävalenz separat für das PTC, FTC und PDTC und berechnet somit 34 bis 176 Patientinnen und Patienten mit PTC, 8 bis 24 Patientinnen und Patienten mit FTC und 18 bis 50 Patientinnen und Patienten mit PDTC. Insgesamt weist er für die Prävalenz fortgeschrittener RET-Fusions-positiver DTC (PTC, FTC, PDTC) eine Spanne von 60 bis 250 Patientinnen und Patienten aus.

**Schritt 6: Patientinnen und Patienten, die eine systemische Therapie nach vorheriger Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen (Fragestellung 2: Strang B)**

Der pU operationalisiert die Fragestellung 2 als Patientengruppe, die eine vorherige Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib erhalten hat.

Dazu ermittelt der pU den Anteil an Patientinnen und Patienten, die in der 1. Linie oder einer weiteren Therapielinie mit Sorafenib oder Lenvatinib therapiert wurden und anschließend eine weitere systemische Therapie erhalten haben. Hierfür greift er auf die Ergebnisse eines Ärztesurveys von Kantar Health [26] zurück, in welchem im April 2020 100 Ärztinnen und Ärzte aus Westeuropa (davon unter anderem 22 aus Deutschland) befragt wurden. Insgesamt wurden dabei Daten von 4454 behandelten Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ausgewertet und hinsichtlich ihrer Behandlungsmuster analysiert.

***Schritt 6a: Patientinnen und Patienten, die mit Sorafenib oder Lenvatinib in der 1. Linie behandelt wurden und eine systemische 2. Linie erhielten***

Der pU entnimmt dem Ärztesurvey von Kantar Health [26], dass von den Patientinnen und Patienten mit metastasiertem DTC in der 1. Linie 14,9 % mit Sorafenib und 25,3 % mit Lenvatinib behandelt wurden. Er wendet die Summe beider Anteilswerte (40,2 %) auf die Patientenzahlen aus Schritt 5 an.

Zudem entnimmt er dem Ärztesurvey, dass 34 % aller Patientinnen und Patienten mit metastasiertem DTC, die unabhängig von der spezifischen Therapie eine systemische 1. Linie erhalten haben, sich anschließend einer systemischen 2. Linie unterzogen haben. Diesen Anteilswert überträgt der pU auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der 1. Linie mit Sorafenib oder Lenvatinib behandelt wurden (siehe vorherigen Absatz) und ermittelt so eine Anzahl von 8 bis 34 Patientinnen und Patienten, die eine systemische 2. Linie erhalten haben.

***Schritt 6b: Patientinnen und Patienten, die mit Sorafenib oder Lenvatinib in der 2. Linie behandelt wurden und eine systemische 3. Linie erhielten***

Laut pU sind ebenso diejenigen Patientinnen und Patienten relevant, die Sorafenib oder Lenvatinib nicht bereits in der 1. Linie, sondern in späteren Therapielinien erhalten haben. Die Angaben des Ärztesurveys [26] beziehen sich in den späteren Therapielinien nicht allein auf

Patientinnen und Patienten mit metastasiertem DTC, sondern ebenso auf Patientinnen und Patienten mit metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom sowie ATC. Da spezifische Daten fehlen, berücksichtigt der pU diese Angaben dennoch für die Herleitung. Demnach wurden 11,8 % mit Sorafenib und 12,7 % mit Lenvatinib in der 2. Linie behandelt. Der pU trifft dabei zusätzlich die Annahme, dass diese Therapien nicht schon in der 1. Linie erhalten worden sind. Er überträgt die Summe der beiden Anteilswerte (24,5 %) auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die sich in der 2. Linie (34 % derjenigen, die sich in 1. Linie befinden – entsprechend 20 bis 85 Patientinnen und Patienten) befinden.

Anschließend entnimmt der pU dem Ärztesurvey [26], dass 24 % aller Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische 2. Linie erhalten haben, sich anschließend einer systemischen 3. Linie unterzogen. Er überträgt den Anteilswert auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der 2. Linie mit Sorafenib oder Lenvatinib behandelt wurden und ermittelt daraus 1 bis 5 Patientinnen und Patienten, die in der 2. Linie mit Sorafenib oder Lenvatinib behandelt wurden und im Anschluss eine systemische 3. Linie erhalten haben.

***Schritt 6c: Patientinnen und Patienten, die mit Sorafenib oder Lenvatinib in der 3. Linie behandelt wurden und eine systemische 4. Linie erhielten***

Schließlich entnimmt der pU dem Ärztesurvey [26], dass in der systemischen 3. Linie 12 % der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom mit Sorafenib und 8,5 % mit Lenvatinib behandelt wurden. Der pU überträgt die Summe der beiden Anteilswerte (20,5 %) auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die sich in der 3. Linie (24 % derjenigen, die sich in 2. Linie befinden – entsprechend 5 bis 20 Patientinnen und Patienten) befinden.

Dem Ärztesurvey entnimmt der pU, dass 17 % der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom und systemischer 3. Linie anschließend eine systemische 4. Linie erhielten. Übertragen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der 3. Linie mit Sorafenib oder Lenvatinib behandelt wurden, ergeben sich 0 bis 1 Patientinnen und Patienten, die in der 3. Linie mit Sorafenib oder Lenvatinib behandelt wurden und danach eine systemische 4. Linie erhalten haben.

Abschließend weist der pU eine Spanne von 8 bis 40 Patientinnen und Patienten aus, die eine systemische Therapie nach vorheriger Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen. Die Untergrenze umfasst die Untergrenze des Schrittes 6a, die Obergrenze stellt die Summe aus den Obergrenzen der Schritte 6a, 6b und 6c dar.

## **Schritt 7: GKV-Anteil**

### **Fragestellung 1 (Strang A: A1, A2, A3)**

Der pU überträgt einen GKV-Anteil von 87,03 % [27,28] zunächst auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in Schritt 4 und ermittelt für die GKV-Zielpopulation der Fragestellung 1 insgesamt 3 bis 30 Patientinnen und Patienten mit DTC, sowie 1 bis 4 Patientinnen und Patienten mit ATC. Basierend darauf ergeben sich insgesamt für Fragestellung 1 4 bis 34 (Summe auf Basis von Angaben des pU) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **Fragestellung 2 (Strang B)**

Für Fragestellung 2 überträgt der pU seinen erwarteten GKV-Anteil von 87,03 % [27,28] auf die Anzahl aus Schritt 6. Es ergeben sich 7 bis 35 Patientinnen und Patienten in der GKV.

## **Schritt 8: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Fragestellung 2: Strang B)**

Bei der in Schritt 7 für Fragestellung 2 ausgewiesenen Patientenzahl handelt es sich um Patientinnen und Patienten jeglichen Alters. Da die vorliegende Fragestellung 2 ausschließlich Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 bis 17 Jahren umfasst (vergleiche Abschnitt II 1.1), liefert der pU in Modul 3 C eine zusätzliche altersspezifische Angabe:

Dem pU zufolge liegt die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms bei Patientinnen und Patienten unter 20 Jahren bei weniger als 1,8 % [7]. Diese Angabe entnimmt der pU einer Datenbankabfrage des ZfKD (Datenstand 13.09.2022), in der die Fallzahlen zur Inzidenz von Schilddrüsenkrebs in den Jahren 1999 bis 2019 geschlechtsspezifisch und nach Altersgruppen sortiert zu entnehmen ist. Der pU überträgt diesen Anteil von 1,8 % auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 in Schritt 7 und ermittelt so eine Anzahl von 0 bis 1 Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren in der GKV-Zielpopulation.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Im Folgenden werden die maßgeblichen kritischen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert.

#### **Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit DTC oder ATC**

Aufgrund der Berücksichtigung separater Anteilsspannen für die Subtypen des Schilddrüsenkarzinoms (PTC, FTC, PDTC, ATC) auf Grundlage verschiedener Quellen mit teils unklarer Datengrundlage addieren sich die Obergrenzen der Anteilsspannen zu einem Wert von mehr als 100 %. Aus diesem Grund liegt die Summe der Fallzahlen der Subtypen höher als die Fallzahl der Inzidenz in der Ausgangsbasis. In Summe führen die Obergrenzen der Anteilswerte – bezogen auf die Inzidenz – demnach zu einer Überschätzung.

Auch ist in der Obergrenze für das ATC – wie der pU selbst anmerkt – von einer potenziellen Überschätzung auszugehen, da in dem Anteilswert neben Patientinnen und Patienten mit ATC auch Fälle mit PDTC enthalten sind [10].

### **Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem DTC oder fortgeschrittenem ATC**

Der pU operationalisiert das fortgeschrittene DTC bzw. ATC über das Tumorstadium III bis IV. Dieses Vorgehen führt für das DTC in der Obergrenze zu Unsicherheit, da bei jüngeren Patientinnen und Patienten (< 55 Jahren) das DTC entweder dem Stadium I (ohne Fernmetastasen) oder dem Stadium II (mit Fernmetastasen) zugeordnet wird. Bei älteren Patientinnen und Patienten (ab 55 Jahren) hingegen erfolgt die Zuteilung in Abhängigkeit der Ausdehnung des Primärtumors, des Lymphknotenstatus und des Vorliegens von Fernmetastasen in die Stadien I bis IV [17]. Durch die ausschließliche Berücksichtigung von Stadium III und IV resultiert für die Obergrenzen des PTC und FTC Unsicherheit, da zum einen unklar ist, in welchem Umfang Patientinnen und Patienten im Alter von < 55 Jahren in der monozentrischen niederländischen Studie von van Velsen et al. [15] enthalten sind, auf der die Obergrenze beruht. Mit Bezug auf Fragestellung 1 (zumindest für die Patientengruppen A1 und A2) bleiben auch durch die vorgenommene Operationalisierung des pU Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die erst im Verlauf ihrer Erkrankung ein fortgeschrittenes PTC oder FTC entwickeln. Hieraus ergibt sich eine potenzielle Unterschätzung in der Obergrenze.

Analog ist bei den zuvor genannten Fragestellungen auch für das PDTC von einer Unsicherheit auszugehen, da in der Anteilsermittlung des pU ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen [16] berücksichtigt wurden. Zusätzlich bleibt die Übertragbarkeit auf den vorherigen Schritt unklar, da der Anteilswert aus einer Population gewonnen wurde, die bereits eine RAI-Therapie erhalten hat.

Für die Untergrenzen, die der pU für das PTC und FTC aus den Auswertungen des TRM [13,14] entnimmt und bei denen die Progression im Krankheitsverlauf dokumentiert wurde, bleiben Fälle unberücksichtigt, bei denen die Progression erst mit der Todesbescheinigung bekannt wurde. Insgesamt ergibt sich dadurch für die Untergrenzen zum PTC und FTC eine leichte Unterschätzung für das fortgeschrittene Stadium.

Mit Bezug auf die Anteilswerte, die der pU sowohl für Erwachsene als auch Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren für das fortgeschrittene Stadium heranzieht, ist darauf hinzuweisen, dass der Anteil für das fortgeschrittene Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten auch abweichen kann [29]. Insgesamt führt die gemeinsame Ermittlung von Anteilswerten für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zu einer weiteren Unschärfe.



### **Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten, die refraktär gegenüber RAI sind (Fragestellung 1)**

Der Anteilswert für die Untergrenze aus dem Abstract von Nersesyanyan et al. [18] ist für die Fragestellung 1 (A1, A2) mit Unsicherheit versehen. Es geht weder aus dem Abstract hervor auf was für eine DTC-Population sich die prozentuale Angabe bezieht, noch ist klar, ob und zu welchen Anteilen PTC, FTC und PDTC im Rahmen der Untersuchung vertreten waren [18].

Auch die Obergrenze zu Fragestellung 1 (A1, A2) ist mit Unsicherheit versehen, da in der Studie von Durante et al. [19] ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen eingeschlossen wurden. Die Übertragbarkeit auf den vorherigen Schritt ist daher unsicher. Zur Unsicherheit trägt zudem bei, dass sich die Angaben aus der französischen Studie zusätzlich auf einen länger zurückliegenden Zeitraum beziehen (Ende der Studie: 31.10.2004).

Der pU nimmt in diesem Schritt mit Bezug auf das DTC implizit an, dass alle Patientinnen und Patienten, die refraktär gegenüber RAI sind, für eine systemische Therapie infrage kommen. Den ESMO Clinical Practice Guidelines [17] ist hingegen zu entnehmen, dass Patientinnen und Patienten mit RAI-refraktärer und fortgeschrittener / metastasierter Erkrankung, bei denen eine asymptomatische und gleichzeitig stabile Erkrankung vorliegt, zum Teil (in Abhängigkeit von der Tumorlast) keine systemische Therapie empfohlen wird. Dies führt zu Unsicherheit, da der pU diesen Aspekt in seiner Anteilsgewinnung unberücksichtigt lässt.

### **Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit DTC oder ATC und einer RET-Fusion (Fragestellung 1 und 2)**

Dem Review von Kohno et al. [2] entnimmt der pU die jeweiligen Untergrenzen zu PTC, PDTC, ATC und den Anteilswert für das FTC. Der Quelle ist dabei weder zu entnehmen, ob in der Untersuchung fortgeschrittene Karzinome bzw. RAI-refraktäre Karzinome betrachtet wurden, noch in welchem Umfang dies erfolgt ist. Die Übertragbarkeit auf den vorherigen Schritt 3 (A1, A2, A3) bzw. auf Schritt 2 (B) ist daher insgesamt fraglich. Auch die Obergrenzen, die der pU aus der Publikation von Kato et al. für das PTC [4] und Landa et al. für das PDTC [23] entnimmt ist unsicher, da auch hier keine Angaben dazu vorliegen, ob und in welchem Umfang bei den untersuchten Proben fortgeschrittene bzw. RAI-refraktäre Karzinome mitberücksichtigt wurden. Generell ist fraglich, inwiefern der Anteilswert zum FTC, welcher ausschließlich auf Basis von Hürthle-Zell-Karzinomen gewonnen wurde, auf das FTC übertragbar ist, unter anderem deshalb, da zumindest gemäß WHO das Hürthle-Zell-Karzinom mittlerweile nicht mehr zu den FTC gezählt wird [30]. Die Obergrenze für das ATC ist nicht bewertbar, da der pU keine Referenz zu dem Anteil von 1,5 % liefert.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass bezogen auf pädiatrische Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1 und 2) der Anteil mit positivem RET-Fusionsstatus im Vergleich zu erwachsenen Patientinnen und Patienten höher liegen kann [3,29,31].

### **Zu Schritt 5: Umrechnung von Inzidenz auf Prävalenz (Fragestellung 2: Strang B)**

Die im Berechnungsschritt 5 angesetzte Sterberate beeinflusst wesentlich das Gesamtergebnis der Zielpopulation in Fragestellung 2. Hierbei ist vor allem zu berücksichtigen, dass sich die vom pU verwendete Angabe zur 1-Jahres-Sterberate auf alle Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom bezieht, unabhängig von dem histologischen Subtyp. Dies führt zu Unsicherheit. Zudem ist bei der vom pU angesetzten Sterberate unklar, ob der Anteilswert repräsentativ für RET-Fusions-positiv DTC ist, die refraktär auf RAI sind und ob die Sterberate auf Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren übertragbar ist.

### **Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten, die eine systemische Therapie nach vorheriger Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen (Fragestellung 2, Strang B)**

Die Angaben aus dem Ärztesurvey von Kantar Health [26] sind aus folgenden Gründen mit Unsicherheiten behaftet:

- Die Angaben für die Therapien der 3. und 4. Linie beziehen sich nicht ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit DTC, sondern ebenso auf solche mit metastasiertem ATC sowie medullärem Schilddrüsenkarzinom.
- Es ist darauf hinzuweisen, dass sich die Angaben ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Schilddrüsenkarzinom beziehen, sodass Patientinnen und Patienten nicht einbezogen wurden, die sich in einem fortgeschrittenen Stadium befinden, jedoch noch keine Metastasen haben und ebenfalls in das Anwendungsgebiet fallen würden.
- Im Ärztesurvey finden sich für Patientinnen und Patienten mit Progress sowohl Angaben für solche, die eine Therapie erhalten haben als auch für diejenigen, die keine anschließende Therapie erhalten haben. Letztere kämen allerdings grundsätzlich für eine anschließende Therapie infrage und bleiben bei der Anteilsermittlung unberücksichtigt.
- Ferner bleibt fraglich, inwieweit die Anteilswerte des Ärztesurveys auf die in Schritt 5 geschätzte Prävalenz übertragbar sind.
- Schließlich bleibt die Übertragbarkeit der Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion (Schritt 4) fraglich. Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten aus dem Ärztesurvey von Kantar Health, bei denen eine RET-Fusion vorlag, legt der pU nicht vor.

### **Zu Schritt 8: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Fragestellung 2, Strang B)**

Der vom pU ausgewiesene Anteil von 1,8 %, welcher einer Datenbankabfrage des ZfKD [7], zu Patientinnen und Patienten unter 20 Jahren entnommen wurde, bezieht sich auf alle Formen

des Schilddrüsenkarzinoms. Zudem handelt es sich dabei um einen Anteil auf Basis der Inzidenz, den der pU auf eine Prävalenzschätzung überträgt. Hieraus resultiert Unsicherheit.

### **Gesamtbewertung**

#### ***Fragestellung 1 (Strang A: A1, A2, A3)***

In der Herleitung des pU für Fragestellung 1 liegen sowohl überschätzende als auch unterschätzende Faktoren vor, deren gegenläufige Auswirkungen sich nicht quantifizieren lassen. Zudem weisen mehrere Herleitungsschritte Unsicherheiten auf, die unter anderem zu einer fraglichen Übertragbarkeit auf die vorherigen Herleitungsschritte führen.

Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (4 bis 34 Patientinnen und Patienten, siehe oben) somit mit Unsicherheit behaftet.

#### ***Fragestellung 2 (Strang B)***

Die vom pU ausgewiesene Anzahl in der GKV-Zielpopulation umfasst ausschließlich Patientinnen und Patienten mit DTC. Analog zu Fragestellung 1 liegen auch hier kritische Aspekte vor, die zu gegenläufigen Abweichungen führen. Hinzu kommen maßgebliche Unschärfen in den Schritten 5 (Umrechnung von Inzidenz auf Prävalenz) und 6 (systemische Therapie nach vorheriger Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib). Hierbei ist insbesondere auf die vom pU zugrunde gelegten Anteilswerte hinzuweisen, die er sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren heranzieht. Es liegen in diesem Zusammenhang beispielsweise Angaben in der Literatur vor, die aufzeigen, dass der RET-Fusions-Anteil bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen höher liegt [2-4].

Insgesamt ist die vom pU ausgewiesene Anzahl von 0 bis 1 Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Es ist abschließend nicht auszuschließen, dass die Patientenzahl auch höher liegen kann.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU extrapoliert die Ergebnisse der Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms im Jahr 2019 (n = 5801) unter der Annahme einer mittleren jährlichen Steigerungsrate von 0,78 % (siehe

Ausgangsbasis im Abschnitt II 1.3.1) und berechnet so eine Anzahl von 6296 neu erkrankten Patientinnen und Patienten im Jahr 2029.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Selpercatinib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom, Erstlinientherapie (Fragestellung 1) <sup>a, b</sup>	4–34 <sup>c</sup>	Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet.
	Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor (Fragestellung 2) <sup>a</sup>	0–1 <sup>d</sup>	Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Es ist abschließend nicht auszuschließen, dass die Anzahl auch höher liegen kann.
<p>a. Es wird davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen und lokale Behandlungsoptionen nicht mehr in Betracht kommen.</p> <p>b. Der G-BA geht davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer Symptomatik die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch &amp; Wait“) nicht in Betracht kommt.</p> <p>c. Summe auf Basis von Angaben des pU</p> <p>d. Angabe des pU</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged during Transfection</p>			

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

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

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt:

- Fragestellung 1 (Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom, Erstlinientherapie):
  - Sorafenib oder
  - Lenvatinib (nur für Erwachsene)
- Fragestellung 2 (Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor):

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Sorafenib,
- Lenvatinib und
- Best supportive Care (BSC)

unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes

Abweichend davon unterteilt der pU – analog zu seinem Vorgehen in Abschnitt II 1.1 – die Angaben zu den Kosten folgendermaßen: Fragestellung 1 umfasst die von ihm formulierten Patientengruppen A1, A2 und A3; Fragestellung 2 umfasst die von ihm formulierte Patientengruppe B. Hierbei ist auf folgende Aspekte hinzuweisen:

- Für die Patientengruppe A1 (Jugendliche ab 12 Jahren mit DTC) und A3 (ATC) weist der pU abweichend von den Angaben des G-BA BSC als zVT aus. Diese Angaben werden nicht kommentiert, da sie nicht Bestandteil der zVT zu Fragestellung 1 sind.
- Für Patientengruppe A1 (Jugendliche ab 12 Jahren mit DTC) weist der pU Kosten für Lenvatinib aus. Diese werden nicht bewertet, da Lenvatinib im Rahmen der Fragestellung 1 nur für Erwachsene benannt ist.
- Für Fragestellung 2 werden bei der Bewertung der Kosten lediglich die Angaben für Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren berücksichtigt, da diese durch die Zulassungserweiterung neu hinzugekommen sind (siehe Kapitel II 1).

Gemäß den Angaben des G-BA ist Lenvatinib in Fragestellung 2 für Jugendliche im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, jedoch gilt eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Lenvatinib im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie

unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustands als ein Therapiestandard. Der pU zieht dazu für seine Kostenberechnung die Fachinformation von Lenvatinib [32] heran. Der Fachinformation ist ausschließlich ein Behandlungsmodus für Erwachsene zu entnehmen. Die vorliegende Bewertung erfolgt unter Vorbehalt, da unklar ist, ob im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung bei Jugendlichen ab 12 Jahren regelhaft der Behandlungsmodus von Lenvatinib wie bei Erwachsenen erfolgen kann.

Der G-BA hat für die Fragestellung 2 BSC als zVT benannt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU gibt an, dass für BSC die Anzahl der Behandlungen, der Verbrauch und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten II 2.1, II 2.2 und II 2.4.

## **II 2.1 Behandlungsdauer**

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Gemäß Fachinformation [1] wird Selpercatinib 2-mal täglich verabreicht und die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden. In der vorliegenden Bewertung wird rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

### **zVT**

#### ***Fragestellung 1***

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Lenvatinib (Erwachsene) und Sorafenib (Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren) entsprechen größtenteils den Fachinformationen [32,33]. Gemäß den Fachinformationen [32,33] sollte die Behandlung so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt. In der vorliegenden Bewertung wird rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Für Sorafenib ist darauf hinzuweisen, dass sich unter Abschnitt 4.2 der Fachinformation [33] ausschließlich Angaben zum Behandlungsmodus von Erwachsenen entnehmen lassen. Zudem lässt sich der Fachinformation (Abschnitt 4.2) [33] entnehmen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Sorafenib bei Kindern und Jugendlichen im Alter < 18 Jahren bisher noch nicht erwiesen ist und keine Daten hierzu vorliegen. Daher erfolgt die vorliegende Bewertung unter Vorbehalt, da unklar ist, ob im Rahmen der Anwendung bei Jugendlichen ab 12 Jahren regelhaft der Behandlungsmodus von Sorafenib wie bei Erwachsenen erfolgen kann.

## ***Fragestellung 2***

Der pU legt für Sorafenib und Lenvatinib ebenfalls rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde. Dabei ist folgendes zu beachten:

Für Sorafenib ist – analog zu den Angaben in Fragestellung 1 – zu beachten, dass sich der Fachinformation lediglich Angaben zum Behandlungsmodus von Erwachsenen entnehmen lassen und zu einer Behandlung bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren keine Daten vorliegen [33].

Für Lenvatinib geht der pU von einer identischen Behandlungsdauer sowohl für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren als auch für Erwachsene aus. Dabei ist zu beachten, dass laut Fachinformation (Abschnitt 4.2) [32] die Sicherheit und Wirksamkeit von Lenvatinib bei Kindern im Alter von 2 bis < 18 Jahren nicht erwiesen sei und keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden könne. Wie oben beschrieben, erfolgt die Bewertung unter Vorbehalt auf Grundlage der Angaben der Fachinformation zu Erwachsenen [32].

## **II 2.2 Verbrauch**

### **Zu bewertende Therapie**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Selpercatinib entsprechen der Fachinformation und sind plausibel [1].

Der Verbrauch von Selpercatinib richtet sich nach dem Körpergewicht [1]. Für die Untergrenze des Verbrauchs legt der pU die Dosierungsangaben gemäß Fachinformation [1] für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg zugrunde (120 mg 2-mal täglich). Dies entspricht dem Verbrauch unter Zugrundelegung des durchschnittlichen Körpergewichts von 12-Jährigen (47,1 kg) [34]. Für die Obergrenze des Verbrauchs legt der pU die Dosierungsangaben gemäß Fachinformation [1] für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 50 kg oder mehr zugrunde (160 mg 2-mal täglich). Dies entspricht dem Verbrauch unter Zugrundelegung des durchschnittlichen Körpergewichtes von Erwachsenen (77,7 kg) gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2021 [35].

### **zVT**

#### ***Fragestellung 1***

Die Angabe des pU zu Lenvatinib (Erwachsene) entspricht der Fachinformation und ist plausibel [32].

Für Sorafenib setzt der pU pro Behandlungstag eine Tagesgesamtdosis von 800 mg an. Diese ist für erwachsene Patientinnen und Patienten auf Grundlage der Fachinformation [33] plausibel. Dieselbe Dosierung setzt er auch für Jugendliche ab 12 Jahren an. Dabei ist zu

beachten, dass der Fachinformation keine Dosierungsangaben für Jugendliche ab 12 Jahren zu entnehmen sind. Wie oben beschrieben, erfolgt die Bewertung unter Vorbehalt auf Grundlage der Angaben der Fachinformation zu Erwachsenen.

### ***Fragestellung 2***

Für Sorafenib setzt der pU analog zur Fragestellung 1 eine Tagesgesamtdosis von 800 mg pro Behandlungstag an. Auch hier veranschlagt er die empfohlene Dosierung von Erwachsenen gemäß Fachinformation [33] für Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren. In Anlehnung an Fragestellung 1, erfolgt die Bewertung unter Vorbehalt auf Grundlage der Angaben der Fachinformation zu Erwachsenen.

Für Lenvatinib geht der pU für Jugendliche ab 12 Jahren ebenfalls von der Dosierung bei Erwachsenen gemäß der Fachinformation [34] aus. Es ist zu beachten, dass laut Fachinformation (Abschnitt 4.2) [32] die Sicherheit und Wirksamkeit von Lenvatinib bei Kindern im Alter von 2 bis < 18 Jahren nicht erwiesen ist und keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden können. Wie oben beschrieben, erfolgt die Bewertung unter Vorbehalt auf Grundlage der Angaben der Fachinformation zu erwachsenen Patientinnen und Patienten.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Selpercatinib und Lenvatinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2024 wieder.

Für Sorafenib legt der pU die Kosten eines Präparats zugrunde [36], welches nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen ist. Unter Berücksichtigung eines Präparats für Sorafenib, welches zugelassen ist [33] ergeben sich höhere Arzneimittelkosten pro Jahr als vom pU veranschlagt.

Der pU stellt die Kosten für BSC mithilfe der Tagespauschale (225,00 €) für eine vollständige spezialisierte ambulante palliative Versorgung der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein dar [37]. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell verschieden.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU setzt für Selpercatinib keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Jedoch sollte gemäß Fachinformation z. B. die Schilddrüsenfunktion [1] während der Behandlung mit Selpercatinib in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Abweichend davon setzt der pU für Sorafenib und Lenvatinib Kosten für das Monitoring des TSH-Spiegels an und beziffert diese mit 12 Einheiten pro Jahr. Es ist vor diesem Hintergrund unklar, weshalb der pU hierbei eine Unterscheidung zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT vornimmt.



Für Selpercatinib können für einen Teil der Patientinnen und Patienten Kosten für die Testung auf RET-Fusions-Positivität anfallen, die der pU nicht veranschlagt. Für Selpercatinib, Sorafenib und Lenvatinib können zudem weitere GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt [1,32,33].

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

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

### **Zu bewertende Therapie**

Der pU ermittelt für Selpercatinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 35 097,21 € (für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg) bzw. 46 715,70 € (für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 50 kg oder mehr), die ausschließlich aus Arzneimittelkosten bestehen. Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Allerdings fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

### **zVT**

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zVT für Lenvatinib und Sorafenib bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

### ***Fragestellung 1***

Die Angabe zu den Arzneimittelkosten von Lenvatinib ist plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt werden.

Die Angabe zu den Arzneimittelkosten von Sorafenib ist unter Vorbehalt basierend auf der Annahme eines identischen Behandlungsmodus von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (siehe Abschnitt II 2.1 und Abschnitt II 2.2) aufgrund der Zugrundelegung eines nicht zugelassenen Präparats (siehe Abschnitt II 2.3) unterschätzt. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt werden, die der pU nicht veranschlagt.

### ***Fragestellung 2***

Die Angabe zu den Arzneimittelkosten von Lenvatinib steht unter Vorbehalt. Unter der Annahme eines identischen Behandlungsmodus von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (siehe Abschnitt II 2.1 und Abschnitt II 2.2) ist die Angabe des pU plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt werden, die der pU nicht veranschlagt.

Die Angabe zu den Arzneimittelkosten von Sorafenib ist unter Vorbehalt basierend auf der Annahme eines identischen Behandlungsmodus von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (siehe Abschnitt II 2.1 und Abschnitt II 2.2) aufgrund der Zugrundelegung eines nicht

zugelassenen Präparats (siehe Abschnitt II 2.3) unterschätzt. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt werden, die der pU nicht veranschlagt.

Der pU weist für BSC Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 82 125,00 € pro Patientin bzw. Patient aus. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Selpercatinib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom, Erstlinientherapie (Fragestellung 1) und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor (Fragestellung 2)	35 097,21–46 715,70	0	0	35 097,21–46 715,70 <sup>b</sup>	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Sorafenib	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinom, Erstlinientherapie (Fragestellung 1)	4590,92	36,00	0	4626,92	Die Angabe zu den Arzneimittelkosten ist unter Vorbehalt basierend auf der Annahme eines identischen Behandlungsmodus von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (siehe Abschnitt II 2.1 und Abschnitt II 2.2) aufgrund der Zugrundelegung eines nicht zugelassenen Präparats (siehe Abschnitt II 2.3) unterschätzt. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt werden, die der pU nicht veranschlagt.
Lenvatinib <sup>c</sup>		49 243,61	111,60	0	49 355,21	Die Angabe zu den Arzneimittelkosten ist plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt werden, die der pU nicht veranschlagt.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
patienten-individuelle Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sorafenib</li> <li>▪ Lenvatinib<sup>e</sup></li> <li>▪ BSC<sup>f</sup></li> </ul> unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes	Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor (Fragestellung 2)	4590,92	36,00	0	4626,92 <sup>d</sup>	Die Angabe zu den Arzneimittelkosten ist unter Vorbehalt basierend auf der Annahme eines identischen Behandlungsmodus von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (siehe Abschnitt II 2.1 und Abschnitt II 2.2) aufgrund der Zugrundelegung eines nicht zugelassenen Präparats (siehe Abschnitt II 2.3) unterschätzt. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt werden, die der pU nicht veranschlagt.
		49 243,61	111,60	0	49 355,21 <sup>d</sup>	Die Angabe zu den Arzneimittelkosten steht unter Vorbehalt. Unter der Annahme eines identischen Behandlungsmodus von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (siehe Abschnitt II 2.1 und Abschnitt II 2.2) ist die Angabe plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt werden, die der pU nicht veranschlagt.
		82 125,00	0	0	82 125,00 <sup>d</sup>	Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Die Untergrenze gibt die Kosten für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg und die Obergrenze für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 50 kg oder mehr an.</p> <p>c. nur für Erwachsene</p> <p>d. Die Angaben beziehen sich ausschließlich auf die Angaben des pU basierend auf der Indikationserweiterung auf Jugendliche im Alter ab 12 bis 17 Jahren.</p> <p>e. Lenvatinib ist für Jugendliche im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist gemäß G-BA festzustellen, dass für Jugendliche die zulassungsüberschreitende Anwendung von Lenvatinib im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes als ein Therapiestandard gilt und den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</p> <p>f. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged during Transfection</p>						

## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass zu erwartende Versorgungsanteile von Selpercatinib nicht zuverlässig abzuschätzen seien. Er verweist in diesem Zusammenhang darauf, dass bei der Herleitung der Patientenzahlen nicht berücksichtigt wurde, dass nicht alle Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom vor Beginn einer systemischen Therapie auf ihren RET-Fusions-Status getestet werden. Zusätzlich macht er Angaben zu Kontraindikationen und Therapieabbrüchen und erwartet, dass die Patientinnen und Patienten sowohl im ambulanten als auch stationären Bereich behandelt werden.

### II 3 Literatur

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

1. Lilly. Retsevmo [online]. 2024 [Zugriff: 28.05.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Kohno T, Tabata J, Nakaoku T. REToma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. *Carcinogenesis* 2020; 41(2): 123-129. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgz184>.
3. Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES et al. Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. *Clin Cancer Res* 2018; 24(13): 3059-3068. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0373>.
4. Kato S, Subbiah V, Marchlik E et al. RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients. *Clin Cancer Res* 2017; 23(8): 1988-1997. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1679>.
5. Lilly Deutschland. Selpercatinib (Retsevmo); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/666/#dossier>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selpercatinib (RET-Fusions-positives Schilddrüsenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-29\\_selpercatinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-29_selpercatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
7. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage: Schilddrüse (C73); Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland; Datenstand: 13.09.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 10.04.2024]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
8. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020; 14. Ausgabe. 2023.
9. Paschke R, Lincke T, Müller SP et al. The Treatment of Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(26): 452-458. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0452>.
10. Dal Maso L, Tavilla A, Pacini F et al. Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: A population-based study in 29 European countries from EURO CARE-5. *Eur J Cancer* 2017; 77: 140-152. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.023>.
11. Dettmer MS, Schmitt A, Komminoth P et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma : An underdiagnosed entity. German version. *Pathologe* 2019; 40(3): 227-234.



12. Tumorregister München. ICD-10 C73: Schilddrüsenkarzinom. Survival. Stand: 03.01.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 10.04.2024]. URL: [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).
13. Tumorregister München. ICD-10 C73: Papilläres Schilddrüsenkarzinom Survival; Stand: 03.01.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 10.04.2024]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73P\\_G-ICD-10-C73-Papillaeres-Schilddruesenca.-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73P_G-ICD-10-C73-Papillaeres-Schilddruesenca.-Survival.pdf).
14. Tumorregister M. ICD-10 C73: Follikuläres Schilddrüsenkarzinom Survival. Stand: 03.01.2022. 2022. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73F\\_G-ICD-10-C73-Folikulaeres-Schilddruesenca.-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73F_G-ICD-10-C73-Folikulaeres-Schilddruesenca.-Survival.pdf).
15. van Velsen EFS, Stegenga MT, van Kemenade FJ et al. 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): 976-981. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0066>.
16. Grawe F, Cahya A, Fabritius MP et al. Course of Disease and Clinical Management of Patients with Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2021; 13(21): 5309.
17. Filetti S, Durante C, Hartl D et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30(12): 1856-1883. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400>.
18. Nersesyan K, Robinson D, Wolfe G et al. Epidemiology And Treatment Of Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer In The Eu5. *Value Health* 2015; 18(3): A194. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.03.1123>.
19. Durante C, Haddy N, Baudin E 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): 2892-2899. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2838>.
20. Amercian Thyroid Association. Anaplastic Thyroid Cancer [online]. 2017 [Zugriff: 10.04.2024]. URL: <https://www.thyroid.org/wp-content/uploads/patients/brochures/anaplastic-thyroid-cancer-brochure.pdf>.
21. Choi YJ, Lee J-E, Ji HD et al. Tunicamycin as a Novel Redifferentiation Agent in Radioiodine Therapy for Anaplastic Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci* 2021; 22(3): 1077.
22. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014; 159(3): 676-690. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.050>.
23. Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest* 2016; 126(3): 1052-1066. <https://doi.org/10.1172/jci85271>.

24. Eisai. Lenvatinib (Lenvima); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 17.05.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/442/#dossier>.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lenvatinib (Schilddrüsenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a19-19\\_lenvatinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a19-19_lenvatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
26. Kantar Health. CancerMPact Treatment Architecture; Thyroid Framework EU5. 2020.
27. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart Stand: August [online]. 2023 [Zugriff: 10.04.2024]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2023Bund\\_August\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf).
28. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand (Deutschland). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf (Stand: 30.09.2023) [online]. 2023 [Zugriff: 10.04.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
29. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A 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. <https://doi.org/10.1530/etj-22-0146>.
30. 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. <https://doi.org/10.1530/erc-22-0293>.
31. Romei C, Ciampi R, Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12(4): 192-202. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.11>.
32. Eisai. Fachinformation Lenvatinib (Lenvima); Stand: November 2023.
33. Bayer. Nexavar 200 mg Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 28.05.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
34. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2017. URL: <https://www.g-be.de>.

35. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.

36. ratiopharm. Fachinformation Sorafenib-ratiopharm 200 mg Filmtabletten; Stand: Juni 2023.

37. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. Vertrag über die Erbringung Spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132 d SGB V i. V. m. § 37 b SGB V.