

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib (Retsevmo®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 D

RET-Fusions-positive solide Tumoren

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

Stand: 15.05.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	14
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	17
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	31
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	33
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	38
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	38
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	40
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	43
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	45
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	48
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	49
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	50
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	51
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	51
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	58
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	58
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	59
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	61
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	61
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	62
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	64

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Inzidenz solider Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73) in den Jahren 2015-2019	18
Tabelle 3-2: 5-Jahres-Prävalenz solider Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73) in den Jahren 2015-2019	21
Tabelle 3-3: Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für solide Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73) in den Jahren 2023-2028	24
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	25
Tabelle 3-5: Verteilung solider Tumoren auf die UICC-Stadien III und IV bzw. WHO-ZNS-Grade 3 und 4	27
Tabelle 3-6: Prävalenz der RET-Fusions-positiven soliden Tumoren in verschiedenen soliden Tumorerkrankungen	28
Tabelle 3-7: Anteil an Patienten ab der Zweitlinientherapie in einer repräsentativen Stichprobe solider Tumorentitäten	30
Tabelle 3-8: Herleitung der Zielpopulation.....	31
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	32
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	44
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	45
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	46
Tabelle 3-21: Empfehlungen zur gewichtsabhängigen Dosisanpassung bei unerwünschten Ereignissen	52
Tabelle 3-22: Empfohlene Dosisanpassungen bei unerwünschten Ereignissen.....	53
Tabelle 3-23: Zusammenfassung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der Fachinformation.....	59

Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 62

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Entwicklung der Inzidenz (rohe Rate pro 100.000 Einwohner) in den Jahren 2010-2019 für solide Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73)....	19
Abbildung 3-2: Inzidenz (rohe Rate pro 100.000 Einwohner) solider Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73) im Jahr 2019 getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht	20
Abbildung 3-3: Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate pro 100.000 Einwohner) in den Jahren 2012-2019 (Frauen) bzw. 2010-2019 (Männer) für solide Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73).....	22
Abbildung 3-4: 5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate pro 100.000 Einwohner) solider Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73) im Jahr 2019 getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AACR	American Association for Cancer Research
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
BRAF	B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
BSC	Best-Supportive-Care
CCDC6	Coiled-Coil Domain Containing 6
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
CRISP	Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of Non-small Cell Lung Carcinoma Patients
CUP	Cancer of Unknown Primary
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GENIE	Genomics, Evidence, Neoplasia, Information, Exchange
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases)
ISO	International Organization for Standardization

Abkürzung	Bedeutung
JAK	Januskinase
kg	Kilogramm
KIF5B	Kinesin Family Member 5B
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Virus
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
mg	Milligramm
NCOA4	Nuclear Receptor Coactivator 4
NIH/3T3	Standardisierte Zelllinie aus embryonalen murinen Fibroblasten (Swiss Albino Mouse)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
NTRK	Neutrophe Tyrosin-Rezeptor Kinase
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
PZN	Pharmazentralnummer
RET	Rearranged During Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
ROS1	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS
SGB V	Sozialgesetzbuch V
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Selpercatinib (Retsevmo[®]) als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen Rearranged During Transfection (RET)-Fusions-positiven soliden Tumoren deren Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet ist gemäß des Beratungsgesprächs mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 14. September 2022 (Beratungsanforderung 2022-B-154) eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von tumorspezifischer Standardtherapie und Best-Supportive-Care (BSC) unter Berücksichtigung der Histologie und des jeweiligen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums [1]. Die Histologie wird hierbei über die zugrundeliegende Tumorentität beschrieben.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Nach § 8 Arzneimittel Nutzenbewertungsverordnung (AM NutzenV) fand zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer und dem G-BA am 14. September 2022 ein Beratungsgespräch statt (Beratungsanforderung 2022-B-154). Die Ergebnisse dieses Beratungsgesprächs wurden durch den G-BA in der finalen Niederschrift vom 2. November 2022 festgehalten.

Ein zentraler Aspekt des Beratungsgesprächs war die Festlegung der ZVT. Der G-BA legte hierfür eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von tumorspezifischer Standardtherapie und BSC unter Berücksichtigung der Tumorentität und des jeweiligen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums fest. Dieser Festlegung wird gefolgt.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet sind der Fachinformation zu Selpercatinib entnommen [2]. Die Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2022-B-154) zu Selpercatinib liegt dem Dossier bei [1].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-154. 2022.
2. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: April 2024.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Pathologie der Erkrankung

Das RET-Proto-Onkogen wurde erstmals 1985 im Rahmen von Versuchen identifiziert, bei denen Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA) aus einem humanen T-Zell-Lymphom auf Fibroblasten von NIH/3T3-Mäusen übertragen wurde, welche daraufhin eine maligne Transformation erfuhren [1]. Während der Embryonalentwicklung wird RET stark exprimiert und ist an der Steuerung der Differenzierung und Proliferation verschiedener Zelltypen beteiligt. Später, im adulten Gewebe, ist die Expression des RET-Gens im Vergleich zu embryonalem Gewebe verringert [2]. Das RET-Gen konnte dem Chromosom 10q11.2 zugeordnet werden und kodiert für ein Transmembranprotein mit einer intrazellulären Tyrosinkinaseaktivität. Aktivierende genetische Veränderungen der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase treten als onkogene Treibermutationen bei verschiedenartigen Malignomen auf. Genetische Veränderungen im RET-Gen sind von Bedeutung für die Entstehung verschiedener solider Tumoren und können im Wesentlichen über zwei Mechanismen aktiviert werden, welche das Krebszellwachstum begünstigen [2, 3]:

- über chromosomale Translokationen, die Fusionsgene erzeugen, die die RET-Kinase-Domäne einschließen (im Folgenden bezeichnet als RET-Fusionen): Dadurch werden onkogene Hybridproteine produziert, welche die RET-Kinase-Domäne mit der dimerisierbaren Domäne eines Partnerproteins fusionieren (z. B. CCDC6/PTC1, KIF5B, NCOA4/PTC3). Dies führt zu einer ligandenunabhängigen, konstitutiven Aktivierung der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase [4]. Bisher wurden mehr als 35 verschiedene onkogene RET-Fusionsproteine identifiziert [5].
- über Punktmutationen (im Folgenden bezeichnet als RET-Mutationen) und Indels (Insertionen und Deletionen) [3].

Die konstitutive Aktivierung der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase führt zu einer Aktivierung der nachgeschalteten Signaltransduktionswege, u. a. Mitogen-Activated Protein Kinasen (MAPK), Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K), den Januskinase (JAK) und Signal Transducers and Activators of Transcriptome (STAT) Signalweg, Proteinkinase A (PKA), und Proteinkinase C (PKC), welche ihrerseits unkontrolliertes Wachstum und zelluläre Entdifferenzierung zur Folge haben [3]. In entarteten Zellen wird zunehmend beobachtet, dass der Einfluss von RET-

Alterationen weit über die Verstärkung proliferativer Signalkaskaden hinausgeht. So beeinflusst RET weitere Prozesse auf zellulärer Ebene durch direkten oder indirekten Eingriff in intrazelluläre Netzwerke [6].

Die genauen Ursachen für die Entstehung von RET-Fusionen sind noch nicht abschließend geklärt, allerdings vermuten Forscher eine fehlerhafte Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen über nichthomologe Rekombination von Strangenden, bruchinduzierter Replikation oder andere komplexe Rekombinationsprozesse [7, 8]. DNA-Doppelstrangbrüche können durch verschiedene biotische und abiotische Einflussfaktoren entstehen, z. B. durch ionisierende Strahlung oder der Induktion chromosomaler Lücken und Brüche („Fragile Sites“), die durch genotoxische Chemikalien oder Stressoren (z. B. Hypoxie oder replikativer Stress) verursacht werden können [9, 10].

Das vorliegende Anwendungsgebiet für Selpercatinib umfasst ausschließlich solide Tumoren mit RET-Fusionen. Für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) sowie das differenzierte und anaplastische Schilddrüsenkarzinom ist die Wirkung von RET-Fusionen als onkogener Treiber bereits länger bekannt [11-13]. Für diese Indikationen liegen bereits Zulassungen für Selpercatinib vor [14], daher sind diese Indikationen nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

Häufigkeit und Vorkommen von RET-Fusions-positiven soliden Tumoren

Verschiedene Studien zeigen, dass ca. 1% aller untersuchten Tumoren eine RET-Fusion aufweisen, wobei das NSCLC (ca. 1%) und das papilläre Schilddrüsenkarzinom (ca. 2,3-8,7%) am häufigsten betroffen sind [6, 15-18]. Daneben konnten RET-Fusionen auch in weiteren soliden Tumoren in deutlich niedrigeren Anteilen nachgewiesen werden, z. B. im Mammakarzinom, im Kolonkarzinom, im Pankreaskarzinom, im spitzoiden Melanom und in Spitz-Tumoren u. v. m. [6, 19-22]. Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren (ausgenommen NSCLC und Schilddrüsenkarzinome) bilden somit eine prozentual sehr kleine Population an Krebspatienten. Diesen Patienten stand bislang keine spezifische Therapieoption zur Verfügung, die gezielt die Ursache der Krebserkrankung bekämpft.

Seit der Erstzulassung von Selpercatinib hat die Bedeutung der diagnostischen Testung auf das Vorliegen von RET-Fusionen und -Mutationen vor allem in den Indikationen des Schilddrüsenkarzinoms, aber auch im NSCLC zugenommen [23, 24]. Bei allen weiteren soliden Tumoren ist die Testkultur abhängig von der jeweiligen Tumorentität. Trotzdem ist auch hier zu erwarten, dass mit der vorliegenden Indikationserweiterung auf alle RET-Fusions-positiven soliden Tumoren die standardmäßige Tumorgenanalyse auf die Testung von RET erweitert werden wird und die derzeit noch sehr geringen Testraten entsprechend übergreifend ansteigen können.

Die European Society for Medical Oncology (ESMO) empfiehlt in Abhängigkeit des Tumortyps und der Kosten der Diagnostik die Auswahl eines geeigneten Testverfahrens unter Berücksichtigung der Art der RET-Alteration (Fusion oder Mutation), dem Kontext der Testung (z. B. Theranostik), der Quantität und Qualität an verfügbarem Gewebe zur Testung und der Anzahl an verschiedenen Alterationen die gescreent werden sollen [25].

Symptome von RET-Fusions-positiven soliden Tumoren

Die Symptome von RET-Fusions-positiven soliden Tumoren orientieren sich an der Lokalisation des Tumors und dem Stadium der Erkrankung. Hierbei können allgemeine Symptome einer Krebserkrankung auftreten, wie beispielsweise anhaltende Appetitlosigkeit, unerklärlicher Gewichtsverlust, Schmerzen ungeklärter Herkunft, tastbare Schwellungen und Verhärtungen oder Knoten. Aber auch Blässe und Blutarmut, ständige Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsabfall, u. v. m. stellen typische Symptome einer Tumorerkrankung dar [26]. Im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium, in dem meist nur eine palliative Therapie infrage kommt, können zusätzlich Symptome wie z. B. Atemnot, Tumorschmerz, Fatigue, schlafbezogene Erkrankungen bzw. nächtliche Unruhe, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation und maligne Wunden auftreten [27].

Klassifikation und Stadieneinteilung von RET-Fusions-positiven soliden Tumoren

Für RET-Fusions-positive solide Tumoren liegt kein spezifisches Klassifikationssystem vor. Es gelten die in der jeweiligen Indikation gängigen bzw. typischen Klassifikationsschemata. Für die meisten soliden Tumoren ermöglicht das Klassifikationsschema der Union for International Cancer Control (UICC) eine Zuordnung des Tumors in ein spezifisches Krankheitsstadium anhand der Bestimmung der Ausdehnung des Tumors (T), der Anzahl befallener Lymphknoten (N) und dem Vorliegen von Fernmetastasen (M) [28]. Für Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) wird hingegen das Gradierungsschema der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) angewendet. Im Rahmen dieses Klassifikationssystems werden Tumoren in Abhängigkeit ihrer Aggressivität und des natürlichen Krankheitsverlaufs einem Grad von 1 bis 4 zugeordnet, wobei die Grade 1 und 2 im Allgemeinen gutartige bzw. langsam wachsende Tumoren kennzeichnen für die eine kurative Therapie indiziert sein kann, während Grad 3 und 4 das Vorliegen maligner Tumoren mit einer teils signifikanten Verkürzung der Überlebenszeit kennzeichnen [29]. Die WHO-ZNS-Gradierung wurde im Jahr 2021 überarbeitet. Wesentliche Änderungen des Klassifikationssystems umfassen eine Gradierung innerhalb jedes einzelnen Tumortyps, wohingegen früher jeder Tumortyp nur einem bestimmten WHO-ZNS-Grad zugeordnet wurde [30].

Da Selpercatinib für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren zugelassen ist, ist im Allgemeinen das Vorliegen eines Tumors im UICC-Stadium III oder IV bzw. des WHO-ZNS-Grades 3 oder 4 maßgeblich für die Anwendung.

Prognose

Die Zulassung von Selpercatinib zur Behandlung des RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinoms und NSCLC hat das Bewusstsein für die Testung auf RET-Fusionen in den entsprechenden Indikationen geschärft. Für alle restlichen soliden Tumorerkrankungen wurde der RET-Fusionsstatus bisher aufgrund der Seltenheit dieses molekularen Ereignisses (ca. 1% aller Tumorerkrankungen [6, 15]) und des Fehlens von therapeutischen Maßnahmen, die gezielt die Ursache der Erkrankung bekämpfen, nicht regelhaft untersucht. Aus diesem Grund liegen für Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, mit Ausnahme des

Schilddrüsenkarzinoms oder NSCLC, keine Daten vor, die eine Aussage zur Prognose erlauben.

Für Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren deren Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, ist von einer vergleichbar ungünstigen Prognose auszugehen, wie dies generell bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren anzunehmen ist. Standardtherapien sind in der Regel aufgrund der eingeschränkten Wirksamkeit vergleichsweise schnell erschöpft, da sie im Gegensatz zu Selpercatinib die entartete RET-Kinase nicht zielgerichtet inhibieren, bzw. liegen in einigen Entitäten für dieses Krankheitsstadium keine Standardtherapien vor. In dieser Therapiesituation muss der behandelnde Arzt patientenindividuell, auf Basis des Gesundheitsstatus der Patienten, der Tumorentität, der Therapielinie und in Abhängigkeit der Vortherapie entscheiden, welche Therapieoption die bestverfügbare Therapie darstellt. Wenn unter den verbleibenden Therapieoptionen jedoch nicht mehr davon ausgegangen werden kann, dass der Patient von einem klinischen Nutzen profitieren kann, wird im Rahmen einer bestverfügbaren Therapie versucht, mit antineoplastischen Therapien, die über eine reine Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne einer BSC hinausgehen, positiv auf den Tumor einzuwirken. In einer solchen Situation kann generell von einer schlechten Prognose ausgegangen werden.

Diesen Patienten steht mit Selpercatinib nun erstmalig eine Arzneimitteloption zur Verfügung, die zielgerichtet die Ursache der Erkrankung bekämpft und zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens beitragen kann (siehe auch Abschnitt 3.2.2).

Zielpopulation

Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren deren Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind [14]. Die Bezeichnung „fortgeschrittener Tumor“ ist als Sammelbegriff zu verstehen, der die Gesamtheit an Tumoren im lokal fortgeschrittenen und metastasierten Stadium umfasst.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Bedeutung der Präzisionsonkologie

Basierend auf einem zunehmend besseren Verständnis der Krebsentstehung und der Entwicklung des Tumors bis hin zur metastasierten Erkrankung werden seit einigen Jahren große Fortschritte in der systemischen Therapie metastasierter Krebserkrankungen erzielt. Sowohl bei den klassischen Chemotherapien als auch bei Therapien wie den Angiogenese-Inhibitoren und den Immuntherapien blieben die der Krebserkrankung zugrundeliegenden genetischen Veränderungen, sog. onkogene Treibermutationen, bisher unberücksichtigt. Hochspezifische Substanzen, die exakt auf die Genprodukte onkogener Treibermutationen zugeschnitten sind und zielgerichtet am betroffenen Rezeptor der Tumorzelle ansetzen, stellen einen großen Therapiefortschritt dar. Diese zielgerichteten Therapien verfügen über eine sehr gute Wirksamkeit bei gleichzeitig günstigem Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu alternativen Therapien.

Für die zielgerichtete Behandlung von Tumoren stehen eine Vielzahl zugelassener Arzneimittel gegen die Produkte der genetischen Veränderungen in den Rezeptor für den epidermalen Wachstumsfaktor (Epidermal growth factor receptor, EGFR)-, Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS (ROS1)-, Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-, Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor Kinase (NTRK-), Kirsten Rat Sarcoma Virus (KRAS)-, und B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (BRAF)-Genen in zahlreichen Indikationen zur Verfügung, die mittlerweile auch Eingang in die Therapieleitlinien gefunden haben [23, 24, 31, 32].

Das Wissen um wichtige Treibermutationen wird ständig erweitert und weitere Zielstrukturen als mögliche Ansatzpunkte für eine selektive Therapie überprüft. So haben auch die Erkenntnisse über die selten vorkommenden RET-Alterationen, die in einer Vielzahl von Tumoren auftreten können und dort als Krebstreiber wirken, zu neuen, hochspezifischen Therapeutika mit günstigem Nebenwirkungsprofil geführt [18, 33].

Bedeutung der RET-Alterationen für die Behandlung

Selpercatinib stellt einen der Wirkstoffe der Präzisionsonkologie dar und richtet sich gezielt gegen Genprodukte einer veränderten RET-Kinase durch zugrundeliegende RET-Fusionen bzw. RET-Mutationen. RET-Fusionen sind bekannte onkogene Treiber vor allem beim NSCLC und dem Schilddrüsenkarzinom und, wenn auch seltener, in einer Vielzahl weiterer solider Tumoren [14, 19, 34]. RET-Fusionen sind nicht charakteristisch für nur eine bestimmte Tumorentität, da sie bei sehr vielen unterschiedlichen Tumoren als Tumortreiber auftreten. Bei den RET-Kinase-Inhibitoren handelt es sich um zielgenau entwickelte Arzneimittel, die die RET-Kinase hemmen und dies unabhängig von Histologie oder Organbezug bei allen Tumorentitäten, die diese spezifische RET-Alteration tragen. Es handelt sich in diesem Sinn also um einen „tumoragnostischen“ Therapieansatz.

Zielgerichtete Therapieoptionen für Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren die kein NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom sind, standen bisher nicht zur Verfügung. Oft können Patienten nur noch mit unspezifischen Chemotherapieprotokollen behandelt werden. Dadurch erhöht sich bei mehrfach vorthera-pierten Patienten mit Fortschreiten der Therapielinie und Abnahme der Therapiewirksamkeit das Risiko für die

Entwicklung neuer Resistenzmechanismen durch den Tumor. Auch das Risiko für die Entstehung von Sekundärtumoren, wodurch der weitere Therapieverlauf deutlich erschwert wird, steigt mit jeder weiteren Therapielinie an. Hinzu kommt, dass Patienten mit zunehmender Anzahl an durchlaufenen Therapien einem höheren Risiko für das Auftreten von Toxizität und kumulativen unerwünschten Ereignissen ausgesetzt sind. Das hat zur Folge, dass Patienten ggf. nicht gewillt oder im Zustand sind, die therapiebedingten Nebenwirkungen weiter zu tolerieren, was die Fortführung einer Antitumorthherapie nicht mehr oder nur bedingt ermöglicht [35]. Des Weiteren kann sich das Toxizitätsprofil von Chemotherapien kurz- oder langfristig auf die Fertilität der Patienten auswirken. Auch Depressionen sind möglich [36].

Zusammenfassend besteht für fortgeschrittene RET-Fusions-positive solide Tumoren eine große medizinische Notwendigkeit, die Therapieoptionen zu erweitern und das Fortschreiten der Erkrankung durch neue und gezielte Behandlungsansätze so lange wie möglich zu verzögern.

Deckung des medizinischen Bedarfs durch Selpercatinib

Bei Selpercatinib handelt es sich um einen hoch-selektiven RET-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor [37].

In der Studie LIBRETTO-001 *"Phase 1/2 Study of LOXO-292 in Patients With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer"* zeigt sich für Patienten, deren Tumor eine RET-Fusion oder RET-Mutation aufweist, eine hohe Wirksamkeit von Selpercatinib bei günstigem Nutzen/Risiko-Profil, das sich deutlich von den bereits vorhandenen systemischen Therapien abhebt. Die Monotherapie mit Selpercatinib ermöglicht so bei schnellem Ansprechen gleichzeitig die bekannten Toxizitäten bisher eingesetzter Therapieoptionen zu vermeiden [38]. Zudem zeigt ein intraindividueller Vergleich der Ansprechraten, dass die Ansprechraten der Patienten unter einer Therapie mit Selpercatinib deutlich höher ausfallen als unter der Vortherapie [38].

Insgesamt bietet der hochspezifische RET-Kinase-Inhibitor Selpercatinib

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

eine relevante Behandlungsoption für Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, unabhängig von deren Lokalisation und deren Histologie, für die es sonst keine wirksamen Therapiealternativen geben würde.

Mit Selpercatinib steht nun für diese Patienten eine wirksame und verträgliche Therapieoption aus der Präzisionsonkologie zur Verfügung, die hoch-selektiv die konstitutiv aktivierte RET-Rezeptor-Tyrosinkinase inhibiert und das Fortschreiten der Erkrankung verzögert.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das Anwendungsgebiet von Selpercatinib umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren deren Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind. Ausgenommen vom Anwendungsgebiet sind das NSCLC und Schilddrüsenkarzinome, für die bereits separate Zulassungen vorliegen [14].

Das o. g. Anwendungsgebiet umfasst eine Vielzahl unterschiedlicher Tumorentitäten, in denen RET-Fusionen zudem sehr selten auftreten, so dass eine herkömmliche (separate) Darstellung epidemiologischer Kenngrößen oder Patientenzahlen als nicht zielführend angesehen wird. Diese Thematik ist bereits aus älteren Nutzenbewertungsverfahren in tumoragnostischen Anwendungsgebieten bekannt [39]. Aus diesem Grund wird eine entitätsübergreifende Darstellung gewählt, sodass nur Angaben für die Gesamtpopulation gemacht werden, nicht jedoch für einzelne Tumorentitäten.

Um die Vergleichbarkeit der Daten zu den unterschiedlichen Tumoren zu gewährleisten, werden als Hauptquelle die epidemiologischen Maßzahlen der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) genutzt [40].

Für Deutschland liegen ausgewertete epidemiologische Daten gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases, ICD-10) für die Gesamtheit der Krebserkrankungen vor (ICD-10-C00 bis C97 ohne C44), nicht jedoch für die Gesamtheit solider Tumoren im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz solider Tumoren im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden die jeweiligen Fallzahlen und rohen Raten von nicht-kleinzelligen Karzinomen der Lunge (ICD-10-C33 bzw. C34), Karzinomen der Schilddrüse (ICD-10-C73), Morbus Hodgkin (ICD-10-C81), Non-Hodgkin-Lymphomen (ICD-10-C82 bis C88), des multiplen Myeloms (ICD-10-C90), von Leukämien (ICD-10-C91 bis C95) und sonstigen bzw. nicht näher bezeichneten bösartigen Neubildungen des lymphatischen/blutbildenden Gewebes (ICD-10-C96) von der Gesamtheit an Krebserkrankungen (ICD-10-C00 bis C97 ohne C44) abgezogen. Für die Bezifferung des Anteils des NSCLC an allen Karzinomen der Lunge in

Deutschland wurde annäherungsweise ein Durchschnittswert von 81,65% anhand von Daten aus dem deutschen Versorgungskontext berücksichtigt [41, 42].

Die Darstellung der Inzidenz und Prävalenz in den letzten Jahren sowie ihre Schätzung für die kommenden 5 Jahre erfolgt getrennt nach Geschlechtern, da das vorliegende Anwendungsgebiet auch geschlechtsspezifische Tumoren umfasst.

Inzidenz

Die Inzidenz solider Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73) in Deutschland ist in Tabelle 3-1 für die Jahre 2015-2019 dargestellt.

Tabelle 3-1: Inzidenz solider Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73) in den Jahren 2015-2019

Jahr	Geschlecht	Fallzahl	Rohe Rate
2015	Frauen	196.150	472,7
	Männer	205.823	512,5
2016	Frauen	193.104	462,5
	Männer	204.744	504,2
2017	Frauen	193.422	461,6
	Männer	207.312	508,5
2018	Frauen	194.251	462,4
	Männer	211.629	517,4
2019	Frauen	194.267	461,7
	Männer	213.718	521,2

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
Quelle: [40]

Bei den Frauen ist eine leichte Abnahme der Inzidenz (rohe Rate) in den letzten fünf verfügbaren Jahren zu beobachten. Dieser Trend verstärkt sich deutlich, wenn die letzten zehn verfügbaren Jahre (2010-2019) betrachtet werden. Es kann daher von einer linearen Abnahme ausgegangen werden (siehe Abbildung 3-1). Bei den Männern kam es in den letzten fünf Jahren zu einem leichten Anstieg der Inzidenz. Der 10-Jahres-Trend lässt aber auf eine schwankende Entwicklung deuten (siehe Abbildung 3-1). Eine lineare Zu- oder Abnahme der rohen Rate wird in diesem Fall ausgeschlossen.

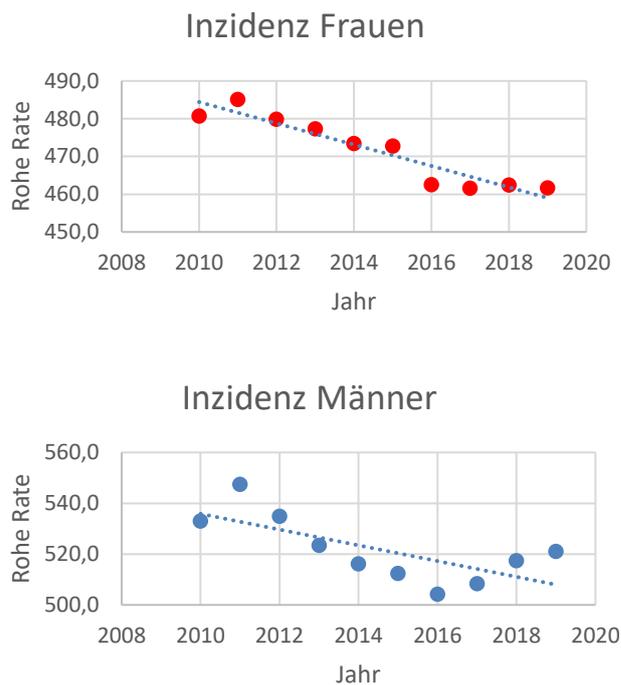


Abbildung 3-1: Entwicklung der Inzidenz (rohe Rate pro 100.000 Einwohner) in den Jahren 2010-2019 für solide Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73)

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)

Quelle: Eigene Abbildung nach [40]

Solide Tumoren treten unabhängig vom Geschlecht verstärkt mit zunehmendem Alter auf. Darüber hinaus sind die Raten der Neuerkrankungen bei Männern generell höher als bei Frauen, wobei sich der Unterschied mit zunehmendem Alter verstärkt. Betrachtet man beispielsweise die Verteilung der rohen Rate für solide Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73) auf die verschiedenen Altersgruppen und Geschlechter im Jahr 2019, so treten solide Tumoren bis zu einem Alter von 60-64 Jahren gleichermaßen unter beiden Geschlechtern auf. Ab einem Alter von 65 Jahren ist der Anteil bei den Männern jedoch höher. Für beide Geschlechter nahm die Rate an Neuerkrankungen im Jahr 2019 mit zunehmendem Alter zu (siehe Abbildung 3-2).

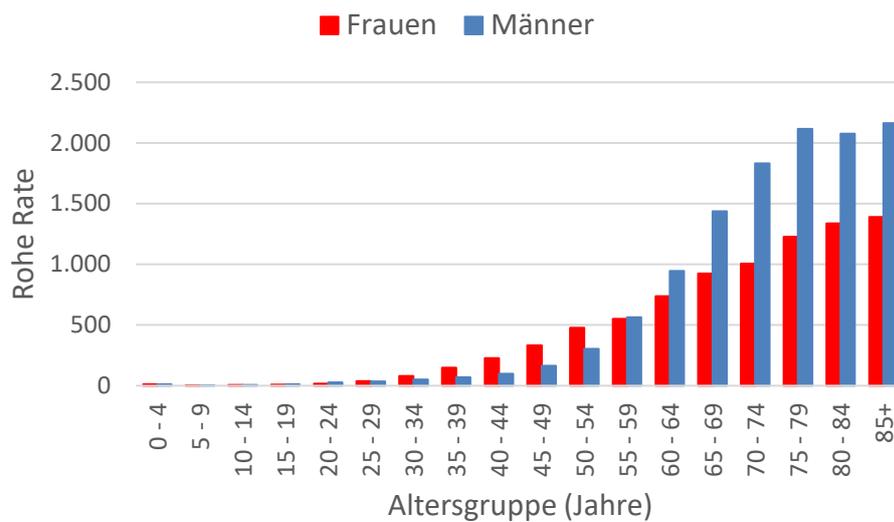


Abbildung 3-2: Inzidenz (rohe Rate pro 100.000 Einwohner) solider Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73) im Jahr 2019 getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht
 ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)

Quelle: Eigene Abbildung nach [40]

Prävalenz

Die 5-Jahres-Prävalenz solider Tumorerkrankungen (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73) in Deutschland ist in Tabelle 3-2 für die Jahre 2015-2019 dargestellt.

Tabelle 3-2: 5-Jahres-Prävalenz solider Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73) in den Jahren 2015-2019

Jahr	Geschlecht	Fallzahl	Rohe Rate
2015	Frauen	689.002	1.653,7
	Männer	684.373	1.689,1
2016	Frauen	683.836	1.634,9
	Männer	674.177	1.656,7
2017	Frauen	679.466	1.619,7
	Männer	670.206	1.640,9
2018	Frauen	674.470	1.604,0
	Männer	672.160	1.640,9
2019	Frauen	669.567	1.589,4
	Männer	675.756	1.646,7

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Disease); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
Quelle: [40]

Bei den Frauen ist eine lineare Abnahme der 5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate) nicht nur in den letzten fünf verfügbaren Jahren, sondern über die letztverfügbaren acht Jahre zu beobachten (siehe Abbildung 3-3). Bei den Männern lässt sich im Gegensatz zur Inzidenz ein einigermaßen linearer Abnahmetrend bei der 5-Jahres-Prävalenz über die zehn letzten verfügbaren Jahre hinweg deuten (siehe Abbildung 3-3).

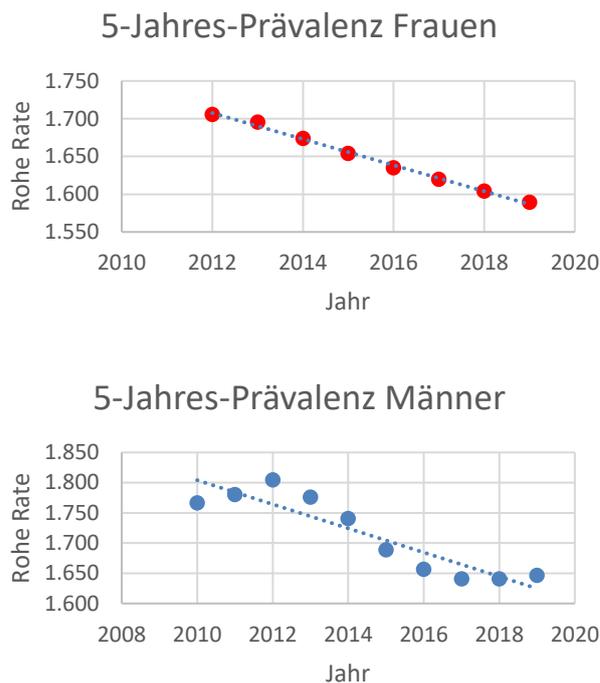


Abbildung 3-3: Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate pro 100.000 Einwohner) in den Jahren 2012-2019 (Frauen) bzw. 2010-2019 (Männer) für solide Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73)

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)

Quelle: Eigene Abbildung nach [40]

Solide Tumoren sind unabhängig vom Geschlecht verstärkt in den höheren Altersklassen prävalent. Betrachtet man beispielsweise die Verteilung der rohen Rate für solide Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73) auf die verschiedenen Altersgruppen und Geschlechter im Jahr 2019, so treten solide Tumoren ab einem Alter von 65 Jahren verstärkt bei Männern auf. Für beide Geschlechter nimmt die Prävalenz mit zunehmendem Alter zu (siehe Abbildung 3-4).

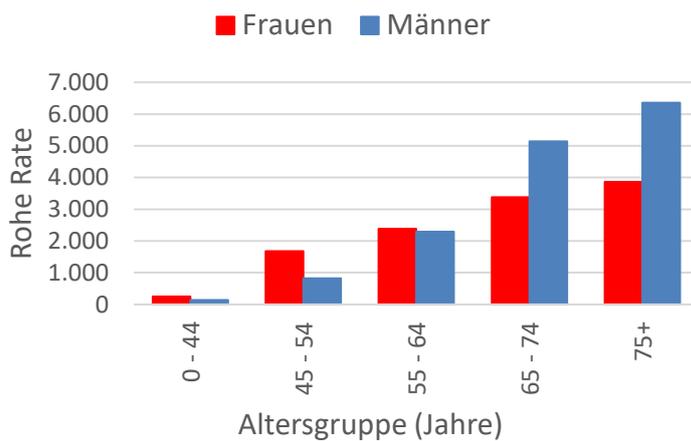


Abbildung 3-4: 5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate pro 100.000 Einwohner) solider Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73) im Jahr 2019 getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)

Quelle: Eigene Abbildung nach [40]

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

Um die zu erwartende Änderung der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz für die nächsten fünf Jahre zu prognostizieren, werden die Angaben des ZfKD am RKI herangezogen. Basierend auf den derzeit verfügbaren Daten der Jahre 2010-2019 erfolgt eine Extrapolation der rohen Rate der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz bis zum Jahr 2028, wenn die Daten dies ermöglichen, anhand linearer Regression.

Inzidenz

Für Frauen wurde folgende Regressionsgerade ermittelt: $y = -2,8228x + 6.158,3$; $R^2 = 0,8963$.

Für Männer ließ sich kein linearer Trend in Bezug auf die Inzidenz feststellen. Aus diesem Grund wurde der Durchschnittswert der Jahre 2010-2019 als konstant in den Folgejahren angenommen.

Die jeweils für die Jahre 2023-2028 extrapolierten rohen Raten wurden für die Prognose der Fallzahlen für Frauen und Männer verwendet. Hierfür wurde die geschlechtsspezifische rohe Rate des jeweiligen Jahres mit der seitens des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) prognostizierten Bevölkerung im entsprechenden Jahr multipliziert. Hierfür wurde die Variante 10 (Bevölkerungsminimum; G1-L1-W1) berücksichtigt [43].

5-Jahres-Prävalenz

Für Frauen wurde folgende Regressionsgerade ermittelt: $y = -17,267x + 36.449$; $R^2 = 0,9954$.

Für Männer wurde folgende Regressionsgerade ermittelt: $y = -19,935x + 41.874$; $R^2 = 0,8372$.

Die jeweils für die Jahre 2023-2028 extrapolierten rohen Raten wurden für die Prognose der Fallzahlen für Frauen und Männer verwendet. Hierfür wurde die geschlechtsspezifische rohe Rate des jeweiligen Jahres mit der seitens des DESTATIS prognostizierten Bevölkerung im entsprechenden Jahr multipliziert. Hierfür wurde die Variante 10 (Bevölkerungsminimum; G1-L1-W1) berücksichtigt [43].

Entwicklung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz in den kommenden fünf Jahren

Tabelle 3-3 stellt die Entwicklung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz in den kommenden Jahren auf Basis der zuvor erläuterten Vorgehensweise dar.

Tabelle 3-3: Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für solide Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73) in den Jahren 2023-2028

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L1-W1 ^a)	Inzidenz (Fallzahl)	Inzidenz (rohe Rate)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate)
2023	Frauen	42.645	190.956	447,8	647.297	1.517,9
	Männer	41.317	215.632	521,9	638.552	1.545,5
2024	Frauen	42.305	188.237	445,0	634.825	1.500,6
	Männer	41.280	215.438	521,9	629.747	1.525,6
2025	Frauen	42.600	188.347	442,1	631.895	1.483,3
	Männer	41.243	215.243	521,9	620.957	1.505,6
2026	Frauen	42.565	186.991	439,3	624.026	1.466,1
	Männer	41.199	215.014	521,9	612.082	1.485,7
2027	Frauen	42.515	185.571	436,5	615.953	1.448,8
	Männer	41.141	214.714	521,9	603.028	1.465,8
2028	Frauen	42.451	184.092	433,7	607.691	1.431,5
	Männer	41.071	214.348	521,9	593.811	1.445,8
2029	Frauen	42.451	182.894	430,8	600.361	1.414,3
	Männer	41.071	213.841	520,7	585.624	1.425,9

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
a: Geburtenrate: 1,4 Kinder je Frau; Lebenserwartung bei Geburt in 2070: für Jungen 82,6/Mädchen 86,1 Jahre; durchschnittlicher Wanderungssaldo: 180 000 Personen pro Jahr
Quelle: [44]

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Selpercatinib	73-229	51-159
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Wie bereits zu Beginn von Abschnitt 3.2.3 erläutert, ist aufgrund der Vielzahl verschiedener Tumorentitäten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine separate Betrachtung pro Tumortyp nicht zweckmäßig bzw. zielführend. Aus diesem Grund wird bei der Herleitung der Patientenzahlen nicht nach Tumorentität differenziert. Es werden Zahlen für die Gesamtpopulation abgeleitet. Auf eine geschlechterspezifische Betrachtung wird bei der weiteren Herleitung verzichtet.

Für Deutschland liegen keine öffentlichen Daten für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Selpercatinib vor. Zur Schätzung der Größe der Zielpopulation wird eine stufenweise Herleitung unter Berücksichtigung folgender Schritte vorgenommen:

- Schritt 1: Ermittlung der Anzahl an Patienten mit soliden Tumoren im Jahr 2023
- Schritt 2: Ermittlung der Anzahl an Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren
- Schritt 3: Ermittlung der Anzahl an Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren
- Schritt 4: Ermittlung der Anzahl an Patienten deren Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind
- Schritt 5: Ermittlung der Anzahl an Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Schritt 1: Ermittlung der Anzahl an Patienten mit soliden Tumoren im Jahr 2023

Für die Schätzung der Anzahl an Patienten mit soliden Tumoren im Jahr 2024 wird auf die Daten des ZfKD am RKI zurückgegriffen. Mittels der in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Methodik wurden anhand einer linearen Extrapolation der rohen Raten pro 100.000 Einwohner die Fallzahlen für die Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2024 hergeleitet. Diese Werte bilden jeweils die Unter- und Obergrenze der vorliegenden Herleitung, um die bestehende Unsicherheit bestmöglich abzubilden. Im Jahr 2024 ist somit von 403.675-1.264.572 Patienten mit soliden Tumoren auszugehen (siehe auch Tabelle 3-3; Addition der jeweiligen Zahlen für Frauen und Männer). Von dieser Angabe bereits ausgeschlossen sind Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom oder NSCLC, da Selpercatinib bereits für die Behandlung dieser Tumorerkrankungen zugelassen ist [14].

Schritt 2: Ermittlung der Anzahl an Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren

Die Anwendung von Selpercatinib beschränkt sich auf Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren. Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 erläutert, umfasst der Begriff „fortgeschrittener Tumor“ sowohl Tumoren im lokal fortgeschrittenen, als auch metastasierten Stadium. Der Anteil an Patienten, die sich in diesen späten Stadien der Krebserkrankung befinden, wird primär anhand der Publikation des RKI „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ geschätzt [45]. Als Annäherung wurden, insofern für die jeweilige Tumorentität verfügbar, die jeweils für Frauen und Männer berichteten Anteile im UICC-Stadium III und IV aufsummiert und für beide Geschlechter gemittelt. Für jene Tumorentitäten für die in der Publikation „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ keine Daten zur Stadienverteilung vorlagen, wurde nach den entsprechenden Angaben in den publizierten oder interaktiven Jahresberichten der Krebsregister der Bundesländer gesucht. So konnten dem Tumorregister München Daten zur UICC-Stadienverteilung für das Analkarzinom (ICD-10-C21) [46], dem Krebsregister Schleswig-Holstein Daten zur UICC-Stadienverteilung für bösartige Neubildungen sonstigen Bindegewebes und anderer Weichteilgewebe (ICD-10-C49) [47], und dem Krebsregister Hamburg Daten zum WHO-ZNS-Grad für ZNS-Tumoren (ICD-10-C70 bis C72) [48] entnommen werden. In Bezug auf ZNS-Tumoren sei erwähnt, dass Tumoren vom WHO-ZNS-Grad 3 und 4 berücksichtigt wurden, da diese der Gruppe der malignen Erkrankungen mit einer ungünstigen Prognose zugeordnet werden [29]. Für die weitere Herleitung der Patientenpopulation wurde der Gesamtmittelwert über alle Tumorentitäten hinweg ermittelt (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Verteilung solider Tumoren auf die UICC-Stadien III und IV bzw. WHO-ZNS-Grade 3 und 4

Indikation	Frauen (%)	Männer (%)	Mittelwert (%)
C00-C14 (Mundhöhle und Rachen)	54	60	57
C15 (Speiseröhre)	69	74	71,5
C16 (Magen)	63	68	65,5
C18-C20 (Darm)	51	54	52,5
C21 (Anus)	Keine nach Geschlecht getrennten Angaben verfügbar		41,2
C22 (Leber)	62	56	59
C23-C24 (Gallenblase und -wege)	71	67	69
C25 (Bauchspeicheldrüse)	70	58	64
C32 (Kehlkopf)	50	46	48
C43 (malignes Melanom der Haut)	12	16	14
C45 (Mesotheliom)	52	50	51
C49 (Weichteilgewebe)	15,2	9,4	12,3
C50 (Brustdrüse)	19	-	19
C51 (Vulva)	31	-	31
C53 (Gebärmutterhals)	40	-	40
C54-C55 (Gebärmutterkörper)	25	-	25
C56 (Eierstöcke)	73	-	73
C61 (Prostata)	-	33	33
C62 (Hoden)	-	21	21
C64 (Niere)	32	33	32,5
C67 (Harnblase)	37	29	33
C70-C72 (ZNS)	49,4	50,6	50
Mittelwert gesamt	-		43,8
UICC: Union for International Cancer Control; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization); ZNS: Zentrales Nervensystem Quelle: [45-48]			

Im Durchschnitt weisen somit 43,8% der Patienten fortgeschrittene Tumoren auf, was bezogen auf die Patientenzahl in Schritt 1 176.608-553.250 Patienten ergibt. Da in Abhängigkeit der Tumorentität nur bestimmte Kategorien aus den UICC-Stadien III bzw. IV der Definition „fortgeschritten“ entsprechen, ist dieser Schritt mit Unsicherheit behaftet.

Schritt 3: Ermittlung der Anzahl an Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren

Für die Bestimmung des Anteils an Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren wurde auf die Daten des „Genomics, Evidence, Neoplasia, Information, Exchange“ (GENIE) cBioPortals (Version 11.0) der American Association for Cancer Research (AACR) zurückgegriffen. Das AACR-Projekt GENIE ist ein internationales Datenaustauschprojekt mit dem Ziel, die Präzisionsbehandlung in der Onkologie zu fördern. Dies geschieht durch Bereitstellung und Austausch von Daten, die der Identifikation neuer therapeutischer Zielmoleküle, der Entwicklung von Biomarker-untersuchenden klinischen Studien und der Schaffung eines tieferen Verständnisses für das Ansprechen der Patienten auf die Therapie dienen. Die GENIE-Plattform integriert und verknüpft genomische Daten von klinischer Relevanz mit Endpunkten, die für mehrere zehntausende Patienten in zahlreichen Behandlungszentren weltweit erhoben wurden. Dabei liegt der Hauptfokus von GENIE in der Verknüpfung von Genotypen mit klinischen Phänotypen und der Bereitstellung entsprechender Daten. Die Datenbank enthält circa 19.000 Einträge zu genomischen und klinischen Daten, die in Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)- und International Organization for Standardization (ISO)-zertifizierten Laboren erhoben wurden. Da es sich bei allen teilnehmenden Zentren um tertiäre Überweisungskrankenhäuser handelt, d. h. von Spezialisten geleiteten Gesundheitseinrichtungen, die Patienten nach einer Überweisung von Anbietern der Primär- und Sekundärversorgung aufnehmen und behandeln, enthält die Datenbank zahlreiche Daten zu späten Stadien onkologischer Erkrankungen [49].

Der aus dem GENIE-Portal der AACR entnommene Anteil zur Prävalenz der RET-Fusions-positiven soliden Tumoren ist für verschiedene, für das Anwendungsgebiet relevante Tumorerkrankungen in Tabelle 3-6 gelistet. In Abwesenheit spezifischer Daten zur Prävalenz von RET-Fusions-positiven soliden Tumoren in Deutschland handelt es sich bei der vorliegenden internationalen Auswertung um die bestverfügbare Evidenz zur Abschätzung der Anzahl an Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren. Es ist von einer Übertragbarkeit dieser Daten auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Tabelle 3-6: Prävalenz der RET-Fusions-positiven soliden Tumoren in verschiedenen soliden Tumorerkrankungen

Tumortyp	RET-Fusions-positiver Anteil (%)	Größe der Stichprobe
Kolorektalkarzinom	0,14	7.971
Ösophaguskarzinom	0,24	2.974
CUP	0,17	2.942
Mammakarzinom	0,04	9.586
Gliom	0,04	6.701
Hepatobiliäres Karzinom	0,14	2.076
Weichteilsarkom	0,09	3.432
Knochenkarzinom	0,12	820
Verschiedene Hirntumoren	0,55	182

Tumortyp	RET-Fusions-positiver Anteil (%)	Größe der Stichprobe
Nervenscheidentumoren	0,35	282
Pankreaskarzinom	0,02	4.247
Prostatakarzinom	0,02	4.070
Nierenkarzinom	0,06	1.760
Speicheldrüsenkarzinom	0,17	597
Kleinzelliges Lungenkarzinom	0,17	600
CUP: Cancer of Unknown Primary; RET: Rearranged During Transfection Quelle: [50]		

Da die verschiedenen Tumorentitäten in ihrer Stichprobengröße teils stark variieren, wurde der durchschnittliche Anteil an RET-Fusions-positiven soliden Tumoren anhand des gewichteten Mittelwerts beziffert. Dazu wurde für jede miteinbezogene Tumorentität die entsprechende Prävalenz mit der dazugehörigen Gewichtung, die sich aus der Stichprobengröße ergibt, multipliziert und das Summenprodukt durch die Summe aller Gewichtungen geteilt. Hierdurch ergibt sich ein Wert von 0,09% und bezogen auf die Zahlen in Schritt 2, 159-499 Patienten fortgeschrittenen soliden Tumoren und einer RET-Fusion.

Schritt 4: Ermittlung der Anzahl an Patienten deren Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

Die Anwendung von Selpercatinib beschränkt sich auf Patienten deren Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind. Daten aus dem deutschen Versorgungskontext liegen für diese Fragestellung nicht vor. Aus diesem Grund wird für die weitere Eingrenzung der Zielpopulation auf verschiedene Datengrundlagen zurückgegriffen.

Da die Testung auf das Vorliegen von RET-Fusionen in zahlreichen soliden Tumorindikationen noch nicht standardmäßig etabliert ist, ist davon auszugehen, dass die meisten Patienten eine Erstlinientherapie starten werden, bevor diagnostische Verfahren zur Ermittlung des RET-Fusionsstatus eingeleitet werden. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Herleitung angenommen, dass die Feststellung der Ausschöpfung zufriedenstellender Therapieoptionen erst nach erfolgloser Erstlinientherapie seitens der behandelnden Ärzte getroffen werden kann. Es werden somit nur Patienten ab der Zweitlinientherapie betrachtet.

Die Rate an unselektierten Patienten (d. h. ohne erprobten RET-Fusionsstatus) ab der Zweitlinientherapie wird anhand einer repräsentativen Auswahl an soliden Tumorentitäten herangezogen. Hierfür wurden Daten aus bestehenden Nutzendossiers, EU-weiten Erhebungen und der Sekundärliteratur berücksichtigt. Die Heterogenität der betrachteten Tumorentitäten in Bezug auf die Aggressivität der Grunderkrankung, die verfügbaren Therapieoptionen und auch die Prognose allgemein bedingen unterschiedliche Anteile für Patienten ab der Zweitlinie, die mit einem Wert von 45,79% im Durchschnitt beziffert wurden (siehe Tabelle 3-7). Da für diese

Patienten keine Auskunft zum RET-Fusionsstatus vorliegt, kann nicht abschließend beurteilt werden ob eine Unter- oder Überschätzung der Untergrenze vorliegt.

Tabelle 3-7: Anteil an Patienten ab der Zweitlinientherapie in einer repräsentativen Stichprobe solider Tumorentitäten

Tumorentität	Anteil an Patienten ab der Zweitlinie	Quelle
Kolorektalkarzinom	61,99%	[51-53]
Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	55,15%	[54]
Nierenzellkarzinom	56,0%	[55]
Endometriumkarzinom im Stadium IV	45,3%	[56]
Metastasierendes Pankreaskarzinom	26,3%	[57]
Metastasierendes Prostatakarzinom	54,0%	[58]
Lokal fortgeschrittener oder metastasierender Brustkrebs	21,81%	[59]

Somit ist davon auszugehen, dass für 45,79% der Patienten die Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind. Insgesamt ergeben sich unter Berücksichtigung der Verteilung auf die Therapielinien somit 73-229 Patienten in der Zielpopulation in Deutschland.

Schritt 5: Ermittlung der Anzahl an Patienten in der GKV

Für die Ermittlung der Anzahl an GKV-versicherten Patienten wird auf öffentliche Daten des Bundesministeriums für Gesundheit und des DESTATIS zurückgegriffen. Gemäß Bundesministerium für Gesundheit waren zum Stand August 2023 73.630.000 Bundesbürger in der GKV versichert [60]. Bezogen auf einen Bevölkerungsstand von 84.607.016 zum 30. September 2023 [61] ergibt sich an Anteil an GKV-Versicherten von 87,03%. Somit ist insgesamt von 51-159 GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation von Selpercatinib auszugehen.

Gemäß Fachinformation muss vor Beginn der Behandlung mit Selpercatinib das Vorhandensein einer RET-Fusion durch einen validierten Test bestätigt werden [14]. Seit der Erstzulassung von Selpercatinib hat die Bedeutung der diagnostischen Testung auf das Vorliegen von RET-Fusionen und -Mutationen vor allem in den Indikationen des Schilddrüsenkarzinoms, aber auch im NSCLC zugenommen [23, 24]. Bei allen weiteren soliden Tumoren ist die Testkultur abhängig von der jeweiligen Tumorentität. Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zeigen jedoch, dass selbst in Indikationen in denen die Testung auf ein breites Gen-Panel bereits etabliert ist, so z. B. beim NSCLC, nicht alle Patienten auf das Vorliegen aller bzw. spezifischer Genalterationen getestet werden die eine zielgerichtete Therapie erlauben würden. Gemäß der Datenauswertung einer multizentrischen, nicht-interventionellen, prospektiven, klinischen Plattform (Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of Non-small Cell Lung Carcinoma Patients [CRISP]), werden NSCLC-Patienten in maximal 80% der Fälle auf das Vorliegen von EGFR-

bzw. ALK-Alterationen getestet, obwohl diese schon längerfristig Biomarker für die potenzielle zielgerichtete Therapie von NSCLC-Patienten darstellen [62]. Da selbst bei bekannten und gut untersuchten Genalterationen eine Testung in Indikationen mit hohen Inzidenz- und Prävalenzraten nicht immer zustande kommt, ist es nicht realistisch für das vorliegende Anwendungsgebiet eine breite und umfassende Testung nach der Zulassung von Selpercatinib zu erwarten. Anhand des Beispiels beim NSCLC wird aus diesem Grund davon ausgegangen, dass maximal 80% der Patienten eine Testung erhalten werden, sodass die tatsächliche Anzahl an Patienten die für eine Therapie mit Selpercatinib infrage kommt im Versorgungsalltag niedriger ausfällt. Insgesamt und realistisch sind somit 51-159 Patienten in der GKV-Zielpopulation zu erwarten.

Herleitung der Zielpopulation

Die Herleitung der Zielpopulation ist tabellarisch in Tabelle 3-8 zusammengefasst.

Tabelle 3-8: Herleitung der Zielpopulation

Schritt	Untergrenze	Obergrenze	Referenz
Anzahl an Patienten mit soliden Tumoren im Jahr 2023	403.675	1.264.572	[44]
Anzahl an Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren	176.608	553.250	[45-48]
Anzahl an Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren	159	499	[50]
Anzahl an Patienten mit mindestens einer vorherigen systemischen Therapie	73	229	[51-59, 63]
Anzahl an Patienten in der GKV	51	159	[60-62]
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection Quelle: [44]			

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Selpercatinib	Patienten mit RET-Fusions- positiven soliden Tumoren	Nicht quantifizierbar	51-159
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis der epidemiologischen Herleitung (siehe Abschnitt 3.2.4) wurden die in Tabelle 3-9 GKV-versicherten Erwachsenen mit fortgeschrittenen oder metastasierten RET-Fusions-positiven soliden Tumoren deren Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, ermittelt. Alle zur Herleitung verwendeten Quellen sind in Abschnitt 3.2.4 beschrieben und zitiert.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Ermittlung epidemiologischer Daten erfolgte über eine Datenbankabfrage beim ZfKD am RKI sowie auf Basis des publizierten Berichts „Krebs in Deutschland 2017/2018“ und den Daten von lokalen bzw. regionalen Krebsregistern. Für die Ermittlung des Anteils an GKV-Versicherten dienten öffentlich verfügbare Daten des Bundesministeriums für Gesundheit und des DESTATIS. Des Weiteren wurden Sekundärliteratur und Daten der Studie LIBRETTO-001 verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell*. 1985;42(2):581-8.
2. Mulligan LM. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(3):173-86.
3. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(3):151-67.
4. Arighi E, Borrello MG, Sariola H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005;16(4-5):441-67.
5. Subbiah V, Yang D, Velcheti V, Drilon A, Meric-Bernstam F. State-of-the-Art Strategies for Targeting RET-Dependent Cancers. *J Clin Oncol*. 2020;38(11):1209-21.
6. Adashek JJ, Desai AP, Andreev-Drakhlin AY, Roszik J, Cote GJ, Subbiah V. Hallmarks of RET and Co-occurring Genomic Alterations in RET-aberrant Cancers. *Molecular cancer therapeutics*. 2021;20(10):1769-76.
7. Mizukami T, Shiraishi K, Shimada Y, Ogiwara H, Tsuta K, Ichikawa H, et al. Molecular mechanisms underlying oncogenic RET fusion in lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2014;9(5):622-30.
8. Seki Y, Mizukami T, Kohno T. Molecular Process Producing Oncogene Fusion in Lung Cancer Cells by Illegitimate Repair of DNA Double-Strand Breaks. *Biomolecules*. 2015;5(4):2464-76.
9. Gandhi M, Dillon LW, Pramanik S, Nikiforov YE, Wang YH. DNA breaks at fragile sites generate oncogenic RET/PTC rearrangements in human thyroid cells. *Oncogene*. 2010;29(15):2272-80.
10. Ameziane-El-Hassani R, Boufraquech M, Lagente-Chevallier O, Weyemi U, Talbot M, Metivier D, et al. Role of H₂O₂ in RET/PTC1 chromosomal rearrangement produced by ionizing radiation in human thyroid cells. *Cancer Res*. 2010;70(10):4123-32.
11. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa Sylvania L, et al. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-90.

12. Bronte G, Ulivi P, Verlicchi A, Cravero P, Delmonte A, Crinò L. Targeting RET-rearranged non-small-cell lung cancer: future prospects. *Lung Cancer (Auckl)*. 2019;10:27-36.
13. Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016;126(3):1052-66.
14. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: April 2024.
15. Kato S, Subbiah V, Marchlik E, Elkin SK, Carter JL, Kurzrock R. RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(8):1988-97.
16. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-90.
17. Pozdveyev N, Gay LM, Sokol ES, Hartmaier R, Deaver KE, Davis S, et al. Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. *Clin Cancer Res*. 2018;24(13):3059-68.
18. Kohno T, Tabata J, Nakaoku T. REToma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. *Carcinogenesis*. 2020;41(2):123-9.
19. Kurzrock R. Selpercatinib Aimed at RET-Altered Cancers. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(9):868-9.
20. Le Rolle A-F, Klempner SJ, Garrett CR, Seery T, Sanford EM, Balasubramanian S, et al. Identification and characterization of RET fusions in advanced colorectal cancer. *Oncotarget*. 2015;6(30):28929-37.
21. Ballerini P, Struski S, Cresson C, Prade N, Toujani S, Deswarte C, et al. RET fusion genes are associated with chronic myelomonocytic leukemia and enhance monocytic differentiation. *Leukemia*. 2012;26(11):2384-9.
22. Wiesner T, He J, Yelensky R, Esteve-Puig R, Botton T, Yeh I, et al. Kinase fusions are frequent in Spitz tumours and spitzoid melanomas. *Nat Commun*. 2014;5:3116.
23. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport Version 2.2, 2023, AWMF Registernummer 020/007 OL. 2023.
24. Filetti S, Durante C, Hartl DM, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Annals of Oncology*. 2022;33(7):674-84.
25. Belli C, Penault-Llorca F, Ladanyi M, Normanno N, Scoazec JY, Lacroix L, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. *Annals of Oncology*. 2021;32(3):337-50.
26. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Wichtige Warnsignale bei Krebs. Letzte inhaltliche Aktualisierung am: 30.05.2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/vorsorge-und-frueherkennung/warnsignale.html>. [Zugriff am: 30.11.2022]
27. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Erweiterte S3-Leitlinie: Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2. Stand: September 2020. 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_Langversion_2.2.pdf. [Zugriff am: 30.11.2022]

28. Union for International Cancer Control (UICC). What is the TNM cancer staging system? Last Updated on 13 October 2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.uicc.org/resources/tnm>. [Zugriff am: 30.11.2022]
29. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Primäre Tumoren von Gehirn und Rückenmark. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/hirntumor/definition-und-haeufigkeit.html>. [Zugriff am: 23.01.2023]
30. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-51.
31. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.3, AWMF Registernummer: 032/024OL. 2020.
32. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie - Kolonkarzinom. 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 10.04.2024]
33. Thein KZ, Velcheti V, Mooers BHM, Wu J, Subbiah V. Precision therapy for RET-altered cancers with RET inhibitors. *Trends in Cancer.* 2021;7(12):1074-88.
34. Roche Registration GmbH. Fachinformation GAVRETO[®] 100 mg Hartkapseln (Pralsetinib). Stand: März 2024. 2024.
35. Palumbo MO, Kavan P, Miller WH, Jr., Panasci L, Assouline S, Johnson N, et al. Systemic cancer therapy: achievements and challenges that lie ahead. *Front Pharmacol.* 2013;4:57.
36. Lopategui DM, Yechieli R, Ramasamy R. Oncofertility in sarcoma patients. *Transl Androl Urol.* 2017;6(5):951-8.
37. Subbiah V, Velcheti V, Tuch BB, Ebata K, Busaidy NL, Cabanillas ME, et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1869-76.
38. Subbiah V, Wolf J, Konda B, Kang H, Spira A, Weiss J, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *The Lancet Oncology.* 2022;23(10):1261-73.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Larotrectinib (solide Tumore, Histologie-unabhängig). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6479/2020-04-02_AM-RL-XII_Larotrectinib_D-495_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.01.2023]
40. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage für solide Tumoren. Letzte Aktualisierung: 13.09.2022. 2024. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 10.04.2024]
41. Blum T, van Tol KK. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Versorgungssituation beim Lungenkarzinom. 2020. Verfügbar unter: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf. [Zugriff am: 10.04.2024]

42. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C34: Lungentumor Survival. 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34_G-ICD-10-C34-Lungentumor-Survival.pdf. [Zugriff am: 10.04.2024]
43. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsentwicklung bis 2070 in Deutschland - Variante 10 (G1-L1-W1): Bevölkerungsminimum. 2022. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=ergebnistabelleUmfang&levelindex=1&levelid=1674221187645&downloadname=12421-0002#abreadcrumb>. [Zugriff am: 20.01.2023]
44. Lilly Deutschland GmbH. Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt 3.2. 2024.
45. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 10.04.2024]
46. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C21: Analkarzinom - Survival. 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC21_G-ICD-10-C21-Analkarzinom-Survival.pdf. [Zugriff am: 10.04.2024]
47. Krebsregister Schleswig-Holstein (KR.SH). UICC-Stadien in Schleswig-Holstein 2022 - Weichteilgewebe (ICD-10 C49). 2021. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/interaktive-berichte-2>. [Zugriff am: 10.04.2024]
48. Krebsregister Hamburg. Histopathologisches Grading (ohne DCO-Fälle) in Hamburg 2021 - Zentrales Nervensystem (ICD-10 C70 - C72). 2022. Verfügbar unter: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/diagnoses/tumordata/grading>. [Zugriff am: 10.04.2024]
49. André F, Arnedos M, Baras AS, Baselga J, Bedard PL, Berger MF, et al. AACR Project GENIE: Powering Precision Medicine through an International Consortium. *Cancer Discovery*. 2017;7(8):818-31.
50. Eli Lilly and Company. CTD Section 2.7.3 - Summary of Clinical Efficacy. 2022.
51. MSD Sharp & Dohme GmbH. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Modul 3A - Behandlung von Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen: Nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom. 2022.
52. Pierre Fabre Pharma GmbH. Encorafenib (Braftovi®). Modul 3A - Encorafenib ist in Kombination mit Cetuximab angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3820/2020-06-30_Modul3A_Encorafenib.pdf. [Zugriff am: 05.05.2023]
53. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Nivolumab (OPDIVO®). Modul 3O - Metastasiertes Kolorektalkarzinom mit dMMR/MSI-H nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4994/2021_07_21_Modul3O_Nivolumab.pdf. [Zugriff am: 05.05.2023]
54. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Nivolumab (OPDIVO®). Modul 3L - Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4994/2021_07_21_Modul3L_Nivolumab.pdf. [Zugriff am: 05.05.2023]

- [ba.de/downloads/92-975-4371/2020-12-16_Modul3L_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4371/2020-12-16_Modul3L_Nivolumab.pdf). [Zugriff am: 05.05.2023]
55. PFIZER PHARMA GmbH. Axitinib (Inlyta®). Modul 3A - Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1831/2017-03-17_Modul3A_Axitinib.pdf. [Zugriff am: 05.05.2023]
 56. Cerner Enviza. CancerMPact®Treatment Architecture Endometrial, EU5. 2022.
 57. Cerner Enviza. CancerMPact® Treatment Architecture Pancreatic Cancer, EU5. 2022.
 58. Leith A, Kim J, Ribbands A, Clayton E, Yang L, Ghate SR. Real-World Treatment Patterns in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Across Europe (France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom) and Japan. *Adv Ther.* 2022;39(5):2236-55.
 59. Lilly Deutschland GmbH. Abemaciclib (Verzenio®). Modul 3A - Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2700/2018-10-26_Modul3A_Abemaciclib.pdf. [Zugriff am: 05.05.2023]
 60. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2023. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf. [Zugriff am: 10.04.2024]
 61. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=9A820E43F160EDF8E670F2F85ACC07F4.live722#651186>. [Zugriff am: 10.04.2024]
 62. AIO-Studien-gGmbH, iOMEDICO, GmbH LD. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients (CRISP) - Interim analysis 2021. 2021.
 63. Eli Lilly and Company. Clinical Study Report LOXO-RET-17001 (J2G-OX-JZJA). 2021.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib (Monotherapie)	Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren	Kontinuierlich (zweimal täglich)	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie	Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>RET: Rearranged During Transfection</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Selpercatinib

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenindividuelle Therapie

Der G-BA hat im vorliegenden Anwendungsgebiet eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von tumorspezifischer Standardtherapie und BSC unter Berücksichtigung der Histologie und des jeweiligen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums als ZVT bestimmt. Aufgrund der Vielfalt an möglichen Therapieansätzen, die von der ZVT umfasst werden, fällt der Behandlungsmodus patientenindividuell unterschiedlich aus.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung

(siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Selpercatinib (Monotherapie)	Patienten mit RET- Fusions-positiven soliden Tumoren	Kontinuierlich (zweimal täglich)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Therapie	Patienten mit RET- Fusions-positiven soliden Tumoren	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>RET: Rearranged During Transfection</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib (Monotherapie)	Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren	365	Ab 50 kg ^a : 320 mg pro Tag (2 × 160 mg pro Gabe) entsprechend: 4 × 80 mg	Ab 50 kg ^a : 116.800 mg (1.460 × 80 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie	Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren	Patientenindividuell unterschiedlich		
kg: Kilogramm; mg: Milligramm; RET: Rearranged During Transfection a: Unter einem Gewicht von 50 kg ist gemäß Fachinformation eine Gabe von 240 mg pro Tag zu beachten. Da das Durchschnittsgewicht eines Erwachsenen in Deutschland bei 77,7 kg liegt [2], wird auf die Darstellung der Dosierung für ein Gewicht unter 50 kg analog zu einem älteren Nutzenbewertungsverfahren zu Selpercatinib [3] verzichtet.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Selpercatinib

Ab 50 kg Körpergewicht beträgt die empfohlene Dosierung von Selpercatinib 160 mg zweimal täglich, entsprechend 4 × 80 mg [1]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.460 × 80 mg (116.800 mg pro Patient pro Jahr).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenindividuelle Therapie

Aufgrund der Vielfalt an möglichen Therapieansätzen, die von der ZVT umfasst werden, fällt der Jahresdurchschnittsverbrauch patientenindividuell unterschiedlich aus.

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Selpercatinib	Retsevmo (PZN 17533597) 112 Hartkapseln à 80 mg 3.799,36 €	3.583,67 € (213,69 €; 2,00 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer		

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

Für die angenommene Behandlungsdauer von einem Jahr wird grundsätzlich das wirtschaftlichste Arzneimittel in der entsprechenden Packungsgröße ausgewählt.

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, wie der Herstellerrabatt (§ 130a Sozialgesetzbuch V [SGB V]), wurden der Lauer-Steuer (Stand: 26. März 2024) entnommen. Vom AVP wurden anschließend die vom Hersteller zu gewährenden Rabatte (§ 130a SGB V, Abs. 1 und Abs. 1a) sowie der Apothekenabschlag für verschreibungspflichtige Arzneimittel in Höhe von derzeit 2,00 € (§ 130 Abs. 1 SGB V) abgezogen [4].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib (Monotherapie)	Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren	Keine		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie	Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren	Patientenindividuell unterschiedlich		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Aufgrund der Vielfalt an möglichen Therapieansätzen, die von der ZVT umfasst werden, ist es nicht möglich die regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT darzustellen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	Keine
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Selpercatinib (Monotherapie)	Patienten mit RET-Fusions- positiven soliden Tumoren	Keine	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Therapie	Patienten mit RET-Fusions- positiven soliden Tumoren	Patientenindividuell unterschiedlich	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib (Monotherapie)	Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren	Ab 50 kg: 46.715,70 €	-	-	Ab 50 kg: 46.715,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patienten-individuelle Therapie	Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren	Patienten-individuell unterschiedlich ^a	-	-	Patienten-individuell unterschiedlich ^a
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection; SGB: Sozialgesetzbuch; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie a: Die Jahrestherapiekosten der ZVT können im vorliegenden Anwendungsgebiet mit im Durchschnitt 82.125.00 € indikationsübergreifend beziffert werden. Grundlage hierfür stellt die ambulante Palliativversorgung gemäß § 37b SGB V dar (siehe den nachfolgenden Abschnitt).					

Herleitung der Jahrestherapiekosten der ZVT

Selpercatinib ist als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren indiziert deren Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind. Im Rahmen dieser Zulassungserweiterung werden keine NSCLC und Schilddrüsenkarzinome berücksichtigt, da für diese Indikationen bereits separate Zulassungen vorliegen. Als ZVT wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie bestimmt, da die für die Zielpopulation zugelassenen Therapien ein sehr breites Spektrum an Behandlungsoptionen aufweisen [5]. Daraus folgt, dass die Jahrestherapiekosten der für die Patienten individuell eingesetzten Therapien signifikant variieren.

Selpercatinib ist derzeit der einzig zugelassene RET-Inhibitor der unabhängig von der Lokalisation und der Histologie eines soliden Tumors bei Vorliegen einer RET-Fusion eingesetzt werden kann. Durch Selpercatinib erhalten Patienten mit einer RET-Fusion erstmalig die Möglichkeit einer Behandlung, die spezifisch die Ursache der Tumorerkrankung bekämpft. Vergleichbare zielgerichtete Therapien die beim Vorliegen anderer Tumortreiber zum Einsatz kommen, wirken wie Selpercatinib spezifisch und selektiv gegen den Tumor, kommen aber für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht infrage.

Im Nachfolgenden wird veranschaulicht welche preislichen Spannen die Krebstherapie für bestimmte Beispielsindikationen annehmen können. Als Beispielindikationen werden das fortgeschrittene Kolonkarzinom und Pankreaskarzinom dargestellt, da diese beiden Tumorentitäten grundsätzlich zu den Tumorlokalisationen gehören, welche in Deutschland absolut zu den häufigsten Tumorentitäten gehören. Zusätzlich stellen diese die häufigste Kohorte in der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 zu den soliden Tumoren dar.

Zielgerichtete Therapien für das Kolonkarzinom und Pankreaskarzinom

Für Patienten mit fortgeschrittenem Kolonkarzinom und Pankreaskarzinom können bei Vorliegen anderer Tumortreiber andere tumoragnostische Wirkstoffe, wie Larotrectinib oder Entrectinib, infrage kommen. Larotrectinib und Entrectinib sind die bisher einzigen zugelassenen tumoragnostischen Therapien für Tumoren mit NTRK-Genfusionen, während Selpercatinib für Tumoren mit RET-Genfusionen zugelassen ist. Daher sind diese im Anwendungsgebiet von Selpercatinib ausgeschlossen.

Die Spanne der Jahrestherapiekosten liegt für beide Wirkstoffe zwischen 63.447,39 € und 66.639,09 €.

Nicht-zielgerichtete Therapien für das Kolonkarzinom und Pankreaskarzinom

Neben den zielgerichteten Therapien können beim fortgeschrittenen Kolonkarzinom und Pankreaskarzinom verschiedene Wirkstoffe unabhängig vom RET-Fusionsstatus eingesetzt werden.

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie für das kolorektale Karzinom, sowie der „Leitlinie Kolonkarzinom“ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. wird für Patienten mit nicht resektablem metastasiertem Kolonkarzinom, für die primär keine chirurgische Interventionsmöglichkeit besteht, eine systemische Therapie empfohlen [6, 7]. Auch hier unterscheidet sich die Therapieempfehlung nach dem Allgemeinzustand des Patienten, der molekularpathologischen Subgruppe und der Tumorlokalisation. Empfohlene Therapieoptionen ab der Zweitlinie reichen von Fluoropyrimidin-basierten Kombinationsregimen, bis hin zum Einsatz immuntherapeutischer Wirkstoffe wie Nivolumab und Ipilimumab bei Vorliegen einer hochfrequenten Mikrosatelliten-Instabilität [6, 7]. Auch die Fortführung von Bevacizumab über den Progress in der Erstlinientherapie hinaus führt zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamt-Überlebenszeit (z.B. FOLFIRI + Bevacizumab).

Dadurch reicht die Spanne der Jahrestherapiekosten beim fortgeschrittenen Kolonkarzinom von 2.117,58 €- bis 103.321,50 €, im Mittel also 52.719 €.

Im Falle des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie für Patienten mit einem guten Leistungs- und Allgemeinzustand Kombinationschemotherapien in der Zweitlinie. Dagegen sollten Patienten mit einem schlechten Leistungs- und Allgemeinzustand eher mit einer Monotherapie behandelt werden. In jedem Fall sollen die Patienten frühzeitigen Zugang zu supportiven Behandlungsoptionen erhalten. Bei Progression nach einer Gemcitabin-basierten Vorbehandlung sollte zum Beispiel eine Zweitlinientherapie mit nanoliposomalem Irinotecan/5-FU (NAPOLI-Regime) angeboten werden, wenn die

folgenden Kriterien erfüllt werden: Karnofsky Performance Status ≥ 70 %, relativ günstiges Komorbiditätsprofil, Patientenpräferenz. Eine Monotherapie mit Gemcitabin oder 5-Fluorouracil kann in der Zweitlinientherapie angeboten werden, wenn ein ECOG Performance Status von ≥ 2 oder eine Komorbidität den Einsatz einer Kombinationschemotherapie verbietet[8]. In der Gesamtschau lassen sich Jahrestherapiekosten im Mittel von 52.488 € finden (1.456,31 € - 103.519,94 €).

Für die in Abschnitt 3.2.4 beschriebene Zielpopulation erfolgt die derzeitige Behandlung palliativ. Ziel der palliativen Behandlung ist es, das Leben der Patienten zu verlängern und die Lebensqualität zu erhalten. Im Rahmen einer spezialisierten ambulanten Palliativversorgung wird gemäß § 37b SGB V an 365 Tagen im Jahr BSC angeboten [9]. Hierbei können sowohl nicht medikamentöse Therapien als auch medikamentöse Therapien wie z. B. die oben genannten Wirkstoffe berücksichtigt werden. In dieser Spanne liegt auch der Wert der Palliativpauschale in Höhe von 82.125.00 € im Jahr (365 Tage x 225 €). Dieser Wert bildet die zu erwartenden Kosten der patientenindividuellen Therapie ab.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungssituation

Die Zielpopulation von Selpercatinib umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren deren Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind. Aufgrund verschiedener Therapieoptionen in der Zweitlinie und in den späteren Therapielinien (siehe Abschnitt 3.2.2) sind derzeit die zu erwartenden Marktanteile von Selpercatinib nicht zuverlässig abzuschätzen.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Selpercatinib nicht angezeigt, wenn eine Überempfindlichkeit gegen Selpercatinib oder eines der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels besteht. Die Behandlung mit Selpercatinib wird während einer Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne effektive Maßnahmen zur Kontrazeption nicht empfohlen [1]. Die Rate an Therapieabbrüchen in der Versorgungsrealität ist zum jetzigen Zeitpunkt schwierig

einzuschätzen. In der zulassungsrelevanten Studie LIBRETTO-001 brachen 8,9% der Patienten der Kohorte Tumoragnostik die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Studienmedikation ab (siehe auch Modul 4D des vorliegenden Dossiers).

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Informationen bezüglich des Anwendungsmodus wurden der aktuellen Fachinformation von Selpercatinib entnommen [1]. Für Informationen zu Preisen wurden die Lauer-Taxe (Stand: 26. März 2024) herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: April 2024.
2. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>. [Zugriff am: 20.01.2023]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.01.2023]
4. Lilly Deutschland GmbH. Herleitungsschritte der Angaben im Abschnitt 3.3. des Moduls 3D im Rahmen der Nutzenbewertung von Selpercatinib. 2024.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-154. 2022.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Langversion 2.1. Stand: Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_2/LL_KRK_Langversion_2.1.pdf. [Zugriff am: 11.05.2023]
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie - Kolonkarzinom. 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 10.04.2024]
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. Langversion 3.0. Stand: Dezember 2021. 2024. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-010OL1_Exokrines-Pankreaskarzinom_2024-04.pdf. [Zugriff am: 10.04.2024]
9. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (KVNO). Vertrag über die Erbringung Spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132 d SGB V i. V. m. § 37 b SGB V. 0000.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

Diagnostik

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

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals

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

Infrastruktur

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

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene, gewichtsabhängige Dosis von Retsevmo ist:

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

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

Behandlungsdauer

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

Verspätete oder versäumte Dosen

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

Überdosierung

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

Dosisanpassungen

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

Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion erforderlich machen. Die Retsevmo Dosisanpassungen sind in Tabelle 3-18 und Tabelle 3-19 zusammengefasst.

Tabelle 3-18: Empfehlungen zur gewichtsabhängigen Dosisanpassung bei unerwünschten Ereignissen

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

Tabelle 3-19: Empfohlene Dosisanpassungen bei unerwünschten Ereignissen

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Dosisanpassungen aufgrund des Alters sind nicht erforderlich.

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Überwachungsmaßnahmen

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

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

Bevor eine Selpercatinib-Therapie begonnen wird, sollten Patienten ein QTcF-Intervall von ≤ 470 ms und Serum-Elektrolyte im Normbereich aufweisen. Elektrokardiogramme und Serum-Elektrolyte sollten bei allen Patienten überwacht werden: nach 1 Woche Selpercatinib-Therapie, mindestens monatlich für die ersten 6 Monate und anderenfalls, wie klinisch indiziert, angepasst an die Häufigkeit von Risikofaktoren wie Durchfall, Erbrechen und/oder Übelkeit. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalzämie sollten vor der Einleitung und während der Behandlung von Selpercatinib korrigiert werden. Das QT-Intervall sollte mit Hilfe von EKGs häufiger bei Patienten überwacht werden, die eine Behandlung mit Begleitmedikamenten benötigen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern.

Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Nicht zutreffend.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Selpercatinib

Selpercatinib wird über CYP3A4 metabolisiert. Deshalb können Arzneimittel, die die CYP3A4-Enzymaktivität beeinflussen, die Pharmakokinetik von Selpercatinib verändern. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte aufgrund des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Selpercatinib vermieden werden.

Selpercatinib ist in vitro ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) und des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP), jedoch scheinen diese Transporter die orale Absorption von Selpercatinib nicht einzuschränken, da seine orale Bioverfügbarkeit 73% beträgt und seine Exposition durch die parallele Verabreichung des P-gp-Inhibitors Rifampicin nur minimal erhöht wurde (Erhöhung der Selpercatinib Area Under the Curve [AUC]₀₋₂₄ um etwa 6,5% und des maximalen Serumkonzentrations [C_{\max}]-Wertes um 19%).

Wirkstoffe, die die Selpercatinib-Plasmakonzentrationen erhöhen können

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

Wirkstoffe, die die Selpercatinib-Plasmakonzentrationen vermindern können

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

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

Empfindliche CYP2C8-Substrate

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

Empfindliche CYP3A4-Substrate

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

Gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die den Magen-pH beeinflussen

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

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

Gleichzeitige Gabe von Protonenpumpen-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von mehrfachen täglichen Omeprazol-Dosen (einem Protonenpumpen-Inhibitor) verringerte die Selpercatinib AUC_{0-1NF} und C_{max} , wenn Selpercatinib auf nüchternen Magen eingenommen wurde. Die parallele Gabe von mehrfachen täglichen Omeprazol-Dosen hat die Selpercatinib AUC_{0-1NF} und C_{max} , bei Einnahme von Retsevmo mit Nahrung nicht wesentlich verändert.

Gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die Transporter-Substrate sind

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen und Männern

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

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

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Der Risk-Management-Plan (RMP) ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen [3]. Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Selpercatinib sieht der RMP routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung vor sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation [1], siehe Tabelle 3-20.

Tabelle 3-20: Zusammenfassung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der Fachinformation

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

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

Es sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung geplant [3].

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

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

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

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

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

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

April 2024 [1].

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

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

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

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

1. Quartal 2024 [2].

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: April 2024.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2024. 2024. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1_Quartal_2024.pdf. [Zugriff am: 10.04.2024]