

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib (Retsevmo®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.06.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-121, Safety Analysis Set	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-13: Empfohlene Dosis für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis unter 12 Jahren	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Alpha-ID	Identifikationsnummer für Diagnosen
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartataminotransferase
ATC	Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (Anaplastic Thyroid Cancer)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
BSC	Best Supportive Care
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom (P450)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (Differentiated Thyroid Carcinoma)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (Follicular Thyroid Carcinoma)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases)
ILD	Interstitielle Pneumonie (Interstitial Lung Disease)
IRC	Unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee)
ITT	Intention to treat
IVD	In vitro-Diagnostikum
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
m ²	Quadratmeter
MATE1	Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1-Transporter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MKI	Multikinaseinhibitor
ms	Millisekunde
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer)
N	Anzahl der Patienten in der Analyse
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
NE	Nicht errechenbar/nicht erreicht
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OCA	Onkozytisches Schilddrüsenkarzinom (früher Hürthle-Zell-Karzinom)
P-gp	P-Glykoprotein
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PD	Progressive Erkrankung (Progressive Disease)
PDTC	Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom (Poorly Differentiated Thyroid Cancer)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom (Papillary Thyroid Cancer)
PZN	Pharmazentralnummer
QT-Intervall	Elektrokardiogramm-Parameter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
QTcF	QT correct Fridericia's Formel
RET	Rearranged During Transfection
SD	Schilddrüse
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

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.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eli Lilly Nederland B.V.
Anschrift:	Orteliuslaan 1000 3528 BD Utrecht Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Selpercatinib
Handelsname:	Retsevmo®
ATC-Code:	L01EX22
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	46040
Pharmazentralnummer (PZN)	• 17533568 • 17533574 • 17533580 • 17533597
ICD-10-GM-Code	C73 Bösartige Neubildung der Schilddrüse

Alpha-ID	(Nicht-medulläres) Schilddrüsenkarzinom
	• I66608 Adenokarzinom der Hürthle-Zellen • I20617 Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom • I110009 Angiosarkom der Schilddrüse • I20619 Bösartige Neubildung der Schilddrüse • I104536 Bösartige Neubildung der Thyreoidea • I103080 Bösartige Neubildung des Ductus thyreoglossus • I94177 Bösartiger Hürthle-Zell-Tumor • I76662 Bösartiger Kropf • I127458 Familiäres follikuläres Schilddrüsenkarzinom • I130485 Familiäres nicht-medulläres Schilddrüsenkarzinom • I127457 Familiäres papilläres Schilddrüsenkarzinom • I90969 Follikuläre Variante des papillären Adenokarzinoms • I95366 Follikuläre Variante des papillären Karzinoms • I67027 Follikuläres Adenokarzinom der Schilddrüse • I90968 Follikuläres Adenokarzinom vom gut differenzierten Typ • I90963 Follikuläres Adenokarzinom vom mäßig differenzierten Typ • I90962 Follikuläres Adenokarzinom vom trabekulären Typ • I74256 Follikuläres Karzinom der Schilddrüse • I95356 Follikuläres Karzinom vom gut differenzierten Typ • I95433 Follikuläres Karzinom vom mäßig differenzierten Typ • I95417 Follikuläres Karzinom vom trabekulären Typ • I90976 Gemischt papilläres und follikuläres Adenokarzinom • I95418 Gemischt papilläres und follikuläres Karzinom • I78097 Graham-Tumor • I72509 Hürthle-Zell-Karzinom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	• I18559 Langhans-Struma • I81570 Maligne Struma • I78096 Nichtabgekapselter sklerosierender Tumor der Schilddrüse • I20622 Papilläres Schilddrüsenkarzinom • I74673 Parafollikuläres Karzinom der Schilddrüse • I20616 Schilddrüsenkarzinom • I20623 Schilddrüsenkrebs • I20621 Schilddrüsenmalignom • I112023 SD-Karzinom • I109444 Sklerosierendes nichtabgekapseltes Adenokarzinom der Schilddrüse • I20620 Struma maligna • I31548 Wuchernde Langhans-Struma • I20618 Follikuläres Schilddrüsenkarzinom • I66607 Sklerosierendes nichtabgekapseltes Adenokarzinom
Alpha-ID: Identifikationsnummer für Diagnosen; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; PZN: Pharmazentralnummer; SD: Schilddrüse	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist). Zur biomarkerbasierten Patientenauswahl siehe Abschnitt 4.2. ^b	04. Juni 2026	C
RET: Rearranged During Transfection a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Gegenstand des vorliegenden Dokuments ist die Zulassungserweiterung auf Kinder von 2 bis <12 Jahren.		

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

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden. Zur biomarkerbasierten Patientenauswahl siehe Abschnitt 4.2.	21. Juni 2022
Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC). Zur biomarkerbasierten Patientenauswahl siehe Abschnitt 4.2.	04. Juni 2026
Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen	04. Juni 2026

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
bieten oder ausgeschöpft sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Zur biomarkerbasierten Patientenauswahl siehe Abschnitt 4.2.	
MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie^b
Kodierung^a	Kurzbezeichnung	
C	Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von - Sorafenib, - Lenvatinib und - BSC unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustands
BSC: Best Supportive Care; RET: Rearranged During Transfection a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Für den Wirkstoff Selpercatinib fand für Patienten ab 18 Jahren am 13. Juli 2022 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (Beratungsanforderung 2022-B-108). Für die Zielpopulation der Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem Rearranged During Transfection (RET)-Fusions-positiven

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schilddrüsenkarzinom fand kein Beratungsgespräch statt. Der G-BA legte in seinem vorangegangenen Beschluss zum Verfahren von Selpercatinib ab 12 Jahren (Vorgangsnummer 2024-05-15-D-1061) für Patienten von 12 bis <18 Jahren Sorafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) fest. Da weder für Sorafenib noch für Lenvatinib die Wirksamkeit und Sicherheit für Patienten unter 12 Jahren nachgewiesen wurde und laut Leitlinien grundsätzlich beide Multikinaseinhibitoren (MKI) in Erwägung zu ziehen sind, ist aus Sicht der Lilly Deutschland GmbH (Lilly) eine Beschränkung auf Sorafenib nicht angezeigt. Darüber hinaus ist im fortgeschrittenen Stadium auch eine Therapie mittels Best Supportive Care (BSC) ein wichtiges Mittel zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität betroffener Patienten. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl des Anwendungsgebiets wird eine Unterteilung in Therapielinien als nicht sinnvoll erachtet.

Zusammengenommen zieht Lilly in Einklang mit den in Kapitel 5 § 6 der Verfahrensordnung des G-BA festgelegten Kriterien zur Auswahl der ZVT und unter Berücksichtigung der durch den G-BA ermittelten Vergleichstherapien „*Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und BSC unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustands*“ als ZVT für Patienten von 2 bis <12 Jahren heran.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib für Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom erfolgt auf Basis der einarmigen pädiatrischen Studie LIBRETTO-121.

Die Studie LIBRETTO-121 ist eine internationale, multizentrische, offene Phase 1/2-Studie, die in eine Dosisescalations- und eine sich anschließende Dosisexpansionsphase aufgeteilt ist. In der Studie wird das Sicherheitsprofil (inklusive der dosislimitierenden Toxizität) von Selpercatinib, die maximal tolerierbare Dosis von Selpercatinib für weitere klinische Untersuchungen und die Anti-Tumoraktivität sowie die pharmakokinetischen Eigenschaften von Selpercatinib bei Patienten im Alter von 6 Monaten bis zu 21 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit vorliegender Alteration im RET-Gen untersucht. Die Studie wurde an 27 Studienzentren in 11 Ländern durchgeführt. Bis zum finalen Datenschnitt vom 08. November 2024 befanden sich 15 pädiatrische Patienten zwischen 6 und 20 Jahren mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

RET-Fusions-positivem papillären Schilddrüsenkarzinom (PTC) in der Studie LIBRETTO-121. Davon waren 3 Patienten unter 12 Jahren.

Primärer Endpunkt der für die Bewertung relevanten Phase 2 ist die objektive Ansprechrates; sekundäre Endpunkte beinhalten u. a. das beste Gesamtansprechen, die Ansprechdauer (Allgemein), die Krankheitskontrollrate, das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben sowie die Sicherheit und Verträglichkeit. Die Lebensqualität wird im Rahmen von patientenberichteten, explorativen Endpunkten erfasst.

Alle berücksichtigten Endpunkte sind im betrachteten Anwendungsgebiet etabliert und patientenrelevant; sie wurden valide erhoben und adäquat operationalisiert. Angesichts der grundsätzlichen Übereinstimmung der demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale mit denen der Zielpopulation in Deutschland und unter Berücksichtigung der Beteiligung deutscher und anderer europäischer Studienzentren (Dänemark, Frankreich, Italien, Spanien und das Vereinigte Königreich) an der Studie LIBRETTO-121 ist von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

In Hinblick auf die Seltenheit von fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinomen und auf den hohen therapeutischen Bedarf in dieser speziellen Therapiesituation liefert die Zulassungsstudie LIBRETTO-121 somit hinreichende und derzeit bestverfügbare Evidenz zur Ableitung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels.

Im Folgenden wird die Evidenz für Patienten der Studie LIBRETTO-121 ab 2 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom zusammengefasst. Unter Berücksichtigung des Schutzes von individuellen Patientendaten wird auf eine getrennte Darstellung von Daten von Patienten unter 12 Jahren aufgrund der geringen Patientenzahl verzichtet.

Tabelle 1-7: Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-121, Safety Analysis Set

	Studienpopulation (N=36)	Patienten mit PTC N=15
	n/N (%)	n/N (%)
Gesamtüberleben		
Ereignisse	4/36 (11,1)	0
KM-Schätzer in Monaten (95%-KI)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
Progressionsfreies Überleben nach IRC Bewertung		
Ereignisse	5/36 (13,9)	0
KM-Schätzer in Monaten (95%-KI)	NE (37,0; NE)	NE (NE; NE)
Progressionsfreies Überleben nach Prüfarzt Bewertung		
Ereignisse	6/36 (16,7)	0
KM-Schätzer in Monaten (95%-KI)	NE (47,9; NE)	NE (NE; NE)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Studienpopulation (N=36)	Patienten mit PTC N=15
	n/N (%)	n/N (%)
Objektive Response Rate nach IRC Bewertung (bestätigte CR und PR)		
Anzahl der Patienten	19/36	8/15
Anteil in % (95%-KI)	52,8 (35,5; 69,6)	53,3 (26,6; 78,7)
Objektive Response Rate nach IRC Bewertung (bestätigte und unbestätigte CR und PR)		
Anzahl der Patienten	21/36	10/15
Anteil in % (95%-KI)	58,3 (40,8; 74,5)	66,7 (38,4; 88,2)
Klinische Nutzenrate nach IRC Bewertung (bestätigte CR und PR sowie SD)		
Anzahl der Patienten	28/36	14/15
Anteil in % (95%-KI)	77,8 (60,8; 89,9)	93,3 (68,1; 99,8)
Bestes Ansprechen nach IRC Bewertung		
CR	10/36 (27,8)	4/15 (26,7)
PR	9/36 (25,0)	4/15 (26,7)
SD	7/36 (19,4)	4/15 (26,7)
PD	2/36 (5,6)	0
NE	6/36 (16,7)	01/15 (6,7)
Dauer des Ansprechens nach IRC Bewertung (DOR, bestätigte CR und PR)		
Ereignisse	2/19 (10,5)	0
KM-Schätzer in Monaten (95%-KI)	NE (33,4; NE)	NE (NE; NE)
Sicherheit		
Jegliche UE		
	35/36 (97,2)	15/15 (100,0)
Therapiebezogene UE		
	33/36 (91,7)	15/15 (100,0)
Jegliche UE vom CTCAE Grad ≥ 3		
	19/36 (52,8)	7/15 (46,7)
Therapiebezogene UE vom CTCAE Grad ≥ 3		
	13/36 (36,1)	5/15 (33,3)
Jegliche schwerwiegende UE		
	15/36 (41,7)	4/15 (26,7)
Therapiebezogene schwerwiegende UE		
	5/36 (13,9)	3/15 (20,0)
Behandlungsabbruch aufgrund UE		
	1/36 (2,8)	1/15 (6,7)
Behandlungsabbruch aufgrund therapiebezogener UE		
	0	0

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Studienpopulation (N=36)	Patienten mit PTC N=15
	n/N (%)	n/N (%)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen		
	0	0
UESI		
Erkrankung der Leber – ALT erhöht	12/36 (33,3)	5/15 (33,3)
Erkrankung der Leber – AST erhöht	14/36 (38,9)	8/15 (53,3)
Erkrankung der Leber – SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche	24/36 (66,7)	14/15 (93,3)
Hypertonie	3/36 (8,3)	1/15 (6,7)
Überempfindlichkeit	4/36 (11,1)	1/15 (6,7)
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert	5/36 (13,9)	1/15 (6,7)
Schwerwiegend UESI		
Erkrankung der Leber – ALT erhöht	0	0
Erkrankung der Leber – AST erhöht	0	0
Erkrankung der Leber – SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche	2/36 (5,6)	2/15 (13,3)
Hypertonie	0	0
Überempfindlichkeit	1/36 (2,8)	0
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert	0	0
Häufige UE nach PT (bei mind. 10 Patienten in der Studienpopulation)		
Diarrhö	17/36 (47,2)	10/15 (66,7)
Übelkeit	15/36 (41,7)	5/15 (33,3)
AST erhöht	14/36 (38,9)	8/15 (53,3)
Pyrexie	14/36 (38,9)	4/15 (26,7)
Abdominalschmerzen	13/36 (36,1)	4/15 (26,7)
ALT erhöht	12/36 (33,3)	5/15 (33,3)
Kopfschmerzen	12/36 (33,3)	4/15 (26,7)
Husten	11/36 (30,6)	4/15 (26,7)
Erbrechen	11/36 (30,6)	2/15 (13,3)
Arthralgie	10/36 (27,8)	2/15 (13,3)
Coronavirus-Infektion	10/36 (27,8)	4/15 (26,7)
Epistaxis	10/36 (27,8)	2/15 (13,3)
Schmerzen an den Extremitäten	10/36 (27,8)	2/15 (13,3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Studienpopulation (N=36)	Patienten mit PTC N=15
	n/N (%)	n/N (%)
Infektion der oberen Atemwege	10/36 (27,8)	2/15 (13,3)
Häufige schwere UE nach PT (bei mind. 5% der Patienten in der Studienpopulation)		
Gewichtszunahme	4/36 (11,1)	1/15 (6,7)
ALT erhöht	3/36 (8,3)	1/15 (6,7)
Erbrechen	3/36 (8,3)	0
Anämie	2/36 (5,6)	0
Obstipation	2/36 (5,6)	0
Hypertonie	2/36 (5,6)	1/15 (6,7)
Hypokaliämie	2/36 (5,6)	0
Neutrophilenzahl vermindert	2/36 (5,6)	2/15 (13,3)
Datenschnitt: 08. November 2024; ITT-Population. ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CR: Komplettes Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens; IRC: Unabhängiges Expertenkomitee; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PD: Progressive Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; PT: Preferred Term; PTC: Papilläres Schilddrüsenkarzinom; QT-Intervall: Elektrokardiogramm-Parameter; SD: Stabile Erkrankung; SMQ: Standardised MedDRA Queries; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse		

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts zum 08. November 2024 war kein Patient verstorben. Von den 15 Patienten konnten laut Bewertung des unabhängigen Expertenkomitees jeweils 4 Patienten ein partielles bzw. ein komplettes Ansprechen erreichen. Die objektive Ansprechrates betrug 53,3% und die klinischen Nutzenrate 93,3%. Bei keinem Patienten trat eine Krankheitsprogression auf. Das mediane progressionsfreie Überleben sowie die mediane Dauer des Ansprechens wurden nicht erreicht.

Fast alle Patienten wiesen von Baseline bis zur Visite mit dem besten Gesamtansprechen stabile oder verbesserte Werte der Wong-Baker-Faces-Skala über alle Tumorentitäten hinweg auf. Auch auf dem Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) konnten die meisten Patienten stabile oder verbesserte Werte erzielen.

In den bisher durchgeführten Studien zu Selpercatinib zeigten sich über die verschiedenen Anwendungsgebiete hinweg konsistente Sicherheitssignale. Vor diesem Hintergrund erfolgt die Darstellung zur Sicherheit auf Basis der Gesamtpopulation der Studie. Insgesamt wurde Selpercatinib in der Studie LIBRETTO-121 bei Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten gut vertragen. Die wichtigsten Toxizitäten sind leicht identifizierbar, meist geringgradig und beherrschbar. Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts trat in der gesamten Studienpopulation bei 35 der 36 Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Dies spiegelt die Morbidität von Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren wider. Es hatten 19 Patienten (52,8%) ein UE vom Common Terminology Criteria for Adverse Events

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(CTCAE)-Grad ≥ 3 und bei 15 Patienten (41,7%) traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf. Eine Patientin mit PTC brach die Behandlung aufgrund von Schwangerschaft ab. Die zwei häufigsten UE unabhängig vom Schweregrad nach Preferred Term (PT) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) waren Diarrhö und Übelkeit. Es zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zur zulassungsbegründenden Studie von Selpercatinib bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, einschließlich RET-Fusions-positiver solider Tumoren, medullärem Schilddrüsenkarzinom und anderen Tumoren mit RET-Aktivierung (LIBRETTO-001).

Insgesamt lässt sich bei der Behandlung von Kindern ab 2 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom eine mit Erwachsenen vergleichbar gute Wirksamkeit bei gleichzeitig akzeptablem Nebenwirkungsprofil feststellen.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom	Ja
RET: Rearranged During Transfection a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

RET-Fusionen sind bekannte onkogene Treiber beim PTC, insbesondere in der pädiatrischen Population. In der Literatur wird die Häufigkeit von RET-Fusionen beim PTC mit 22 bis 45% angegeben. Für die Behandlung von RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinomen in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

fortgeschrittenen Krankheitsstadien und für Radioiod-refraktäre Tumore beschränken sich die Behandlungsmöglichkeiten bisher im Wesentlichen auf eine systemische Therapie mit Multikinaseinhibitoren (MKI), da Chemotherapien nur eine geringe Wirksamkeit aufweisen. MKI hemmen, im Gegensatz zu Präzisionsonkologika, eine große Anzahl von Tyrosinkinasen, jedoch nicht selektiv die RET-Kinase. Sie weisen aufgrund ihrer mangelnden Spezifität ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil auf und haben damit einhergehend erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität der Patienten zur Folge. Auch wurde für keinen der bei erwachsenen Patienten zugelassenen MKI die Wirksamkeit und Sicherheit bei pädiatrischen Patienten im Rahmen einer klinischen Studie untersucht.

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

Selpercatinib ist ein Wirkstoff der Präzisionsonkologie, der hochselektiv die Genprodukte einer genetisch veränderten RET-Kinase inhibiert. Selpercatinib ist das erste und einzige zugelassene zielgerichtete Medikament für fortgeschrittene Schilddrüsenkarzinome mit RET-Fusion in der Europäischen Union (EU) und stellt für erwachsene Patienten eine etablierte Therapieoption dar. Die deutsche S3-Leitlinie sowie internationale Leitlinien haben Selpercatinib als zielgerichtetes Medikament für Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen und Veränderungen im RET-Gen bereits aufgenommen.

Der medizinische Nutzen von Selpercatinib gilt mit der Zulassung als belegt. Vor dem Hintergrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung des fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinoms mit RET-Fusion bei pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren und der Tatsache, dass bisherige Therapiealternativen ein weniger günstiges Nutzen-Risiko-Profil aufweisen, wird bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz für Selpercatinib bei Kindern von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

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

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

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

Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angezeigt ist). Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Zulassungserweiterung von Selpercatinib für die pädiatrische Teilpopulation im Alter von 2 bis <12 Jahren.

Als Schilddrüsenkarzinome werden bösartige Neubildungen der Schilddrüse bezeichnet. Es ist der häufigste maligne Tumor des endokrinen Systems. Im Vergleich zu anderen soliden Tumoren handelt es sich jedoch um eine seltene Tumorerkrankung. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 51 Jahren für Frauen und 56 Jahren bei Männern. Kinder sind somit deutlich weniger häufig von Schilddrüsenkrebs betroffen als Erwachsene. Im Jahr 2023 entfiel lediglich ein Anteil von 0,2% aller Neuerkrankungen auf Personen unter 15 Jahren. Schilddrüsenkarzinome lassen sich in differenzierte Karzinome (DTC), zu denen die follikulären (FTC) und papillären Schilddrüsenkarzinome (PTC) gehören, sowie in die medullären Schilddrüsenkarzinome (MTC) und weitere, seltene Morphologien, wie beispielsweise das anaplastische Schilddrüsenkarzinom (ATC), die gering differenzierten Schilddrüsenkarzinome (PDTC) oder das onkozytische Schilddrüsenkarzinom (OCA; früher Hürthle-Zell-Karzinom) unterteilen. Die Mehrheit der diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome zählt zu den DTC, die aus den Follikelepithelzellen der Schilddrüse entstehen. Die häufigste Form der DTC ist das PTC (66-77% aller Schilddrüsenkarzinome). Bei Kindern ist der Anteil an DTC mit ca. 90% etwas höher als bei Erwachsenen, während die undifferenzierten Formen (PDTC, ATC und OCA) nur extrem selten auftreten.

Grundsätzlich kann jedes Schilddrüsenkarzinom durch die lokale Raumforderung im Hals Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Heiserkeit und Atemnot verursachen. Die Schmerzen beeinträchtigen dabei bereits im Kindesalter das tägliche Leben sowie die Stimmung der Patienten.

RET-Fusionen sind bekannte onkogene Treiber, insbesondere bei den PTC. In der Literatur wird die Häufigkeit von RET-Fusionen bei den PTC mit 2,3-8,7% bei Erwachsenen und 22-45% in der pädiatrischen Population angegeben. Im vorliegenden Dossier werden aufgrund

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Seltenheit undifferenzierter Varianten bei Kindern die oben genannten Formen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms betrachtet. MTC findet in diesem Dossier keine Betrachtung, da RET-Fusionen bei MTC keine Relevanz darstellen.

Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer, wobei die geschlechterspezifische Heterogenität der Inzidenz in der präpubertären Population weniger deutlich ausgeprägt ist.

Bei Kindern ist die Prognose in fortgeschrittenen Stadien mit Langzeitüberlebensraten von über 90% besser als bei Erwachsenen. Dies wird jedoch vor allem der guten Ansprechbarkeit von Metastasen auf eine Radioiod-Therapie zugeschrieben, während die Prognose bei Vorliegen von Radioiod-refraktären Metastasen schlechter ist. Auch das Vorliegen einer RET-Fusion ist generell mit aggressiveren Tumoren assoziiert.

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

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

Für die Behandlung in fortgeschrittenen Krankheitsstadien und für Radioiod-refraktäre Tumore beschränken sich die Möglichkeiten bisher im Wesentlichen auf eine systemische Therapie mit den MKI Sorafenib oder Lenvatinib und im weiteren Behandlungsverlauf auch auf „Best Supportive Care“. MKI binden sehr unspezifisch an die Rezeptoren der Tumorzelle, sodass sowohl defekte, den Krebs auslösende Zellrezeptoren als auch zahlreiche intakte verwandte Rezeptoren erfasst werden. Die Folge ist ein breites Spektrum an ausgeprägten Nebenwirkungen, die zu häufigen Dosisreduktionen und Therapieabbrüchen unter Therapie mit MKI führen. Darüber hinaus handelt es sich bei RET-Fusions-positiven PTC um offenbar aggressivere Varianten als diejenigen ohne RET-Alteration. Da in den Zulassungsstudien von Sorafenib und Lenvatinib nicht spezifisch auf das Vorliegen von RET-Alterationen getestet wurde, ist die Wirksamkeit dieser MKI beim RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom demnach nicht vollständig untersucht. In der pädiatrischen Population kann der Einsatz von MKI wie Sorafenib und/oder Lenvatinib laut europäischen Leitlinien in Betracht gezogen werden, jedoch bevorzugt in Rahmen von klinischen Studien oder im palliativen Setting.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Selpercatinib

Selpercatinib ist ein Wirkstoff der Präzisionsonkologie und richtet sich gezielt gegen Genprodukte einer veränderten RET-Kinase durch zugrundeliegende RET-Fusionen bzw.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

RET-Mutationen. In der pivotalen Studie LIBRETTO-001 zeigte sich für Patienten, deren Tumor eine RET-Fusion oder RET-Mutation aufwies, eine hohe Wirksamkeit von Selpercatinib bei günstigem Nutzen-/Risiko-Profil, das sich deutlich von den bereits vorhandenen systemischen Therapien abhebt. Dies zeigt sich unter anderem in den sehr geringen therapiebedingten Abbruchraten (8%) der insgesamt knapp 800 Patienten. Die Monotherapie mit Selpercatinib ermöglicht so, bei schnellem Ansprechen gleichzeitig die hohen Belastungen der Patienten durch die bekannten Toxizitäten der oben genannten Therapieoptionen zu vermeiden. Die Daten der Studie LIBRETTO-121 zeigen für die pädiatrische Population in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib vergleichbare klinische Effekte zu der Population erwachsener Patienten.

Laut der deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Radioiod-refraktärem DTC stellt der Einsatz von selektiven RET-Inhibitoren – wie Selpercatinib – einen Therapieansatz mit niedriger Nebenwirkungsrate und hohem Therapieansprechen dar und sollte eingesetzt werden. Internationale Leitlinien, wie z. B. die aktualisierte Fassung der European Society for Medical Oncology (ESMO)-Leitlinie „ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer“ sowie die Therapieleitlinie des National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®), haben Selpercatinib als zielgerichtete Therapie für Patienten mit Veränderungen im RET-Gen ebenfalls bereits aufgenommen.

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 Sicherheitsprofil und folglich geringen Abbruchraten, was sich konsistent über alle Indikationen hinweg zeigt,

eine maßgebliche Behandlungsoption für Erwachsene und Kinder mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom.

Mit Selpercatinib steht bereits seit 2021 für Erwachsene und seit 2024 für Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom eine wirksame und verträgliche Therapieoption aus der Präzisionsonkologie zur Verfügung, die hoch-selektiv die konstitutiv aktivierte RET-Rezeptor-Tyrosinkinase inhibiert und einen signifikanten Beitrag zum Gesamtüberleben der Patienten liefert. Seit 2026 können nun auch Kinder von 2 bis <12 Jahren im fortgeschrittenen Stadium von der Therapie mit Selpercatinib profitieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom	0-1
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom	Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	0-1
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom	<u>BSA 0,45 bis 0,65 m²:</u> 17.610,53 €
		<u>BSA 0,66 bis 1,08 m²:</u> 23.359,35 €
		<u>BSA 1,09 bis 1,52 m²:</u> 35.099,70 €
BSA: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; RET: Rearranged During Transfection a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Stand der Lauer Taxe: 01. Juni 2026		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population/Patienten- gruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodie- rung ^a	Kurz- bezeichnung			
C	Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions- positiven Schilddrüsen- karzinom	Sorafenib	Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angezeigt ist)	4.295,27 €
		Lenvatinib		49.252,01 €
		BSC		Patientenindividuell unterschiedlich
BSC: Best Supportive Care; RET: Rearranged During Transfection a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Stand der Lauer Taxe: 01. Juni 2026				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Vor Beginn der Behandlung mit Selpercatinib ist das Vorliegen einer RET-Genfusion mittels eines CE-gekennzeichneten In vitro-Diagnostikums (IVD) mit entsprechendem Verwendungszweck zu bestimmen. Ist kein CE-gekennzeichnetes IVD verfügbar, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden.

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

Es bestehen keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

Selpercatinib ist zur oralen Einnahme bestimmt. Die empfohlene Dosis von Selpercatinib für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis unter 12 Jahren richtet sich nach den folgenden Kategorien der Körperoberfläche (BSA) (Tabelle 1-13):

Tabelle 1-13: Empfohlene Dosis für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis unter 12 Jahren

Körperoberfläche (BSA)	Empfohlene Dosis
0,45 bis 0,65 m ²	40 mg dreimal täglich
0,66 bis 1,08 m ²	80 mg zweimal täglich
1,09 bis 1,52 m ²	120 mg zweimal täglich
≥1,53 m ²	160 mg zweimal täglich
BSA: Körperoberfläche; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm	

Selpercatinib wird für pädiatrische Patienten mit einer Körperoberfläche von weniger als 0,45 m² nicht empfohlen. Für pädiatrische Patienten, die keine Kapseln schlucken können, sind Tabletten erhältlich (siehe Fachinformation für Tabletten).

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

Die Patienten sollten auf pulmonale Symptome überwacht werden, die auf eine ILD/Pneumonitis hindeuten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Bevor eine Therapie mit Selpercatinib begonnen wird, sollten Patienten ein QTcF-Intervall von ≤ 470 ms (≤ 440 ms bei Patienten unter 12 Jahren) und Serum-Elektrolyte im Normbereich aufweisen. Elektrokardiogramme und Serum-Elektrolyte sollten bei allen Patienten überwacht werden. Das QT-Intervall sollte mit Hilfe von Elektrokardiogrammen häufiger bei Patienten überwacht werden, die eine Behandlung mit begleitenden Arzneimitteln benötigen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern.

Spezielle Notfallmaßnahmen sind nicht vorgesehen.

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

Selpercatinib ist in vitro ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) und des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP), jedoch scheinen diese Transporter die orale Absorption von Selpercatinib nicht einzuschränken. Wenn starke CYP3A- und/oder P-gp-Inhibitoren parallel verabreicht werden müssen, sollte die Selpercatinib-Dosis reduziert werden.

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

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

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

Selpercatinib sollte bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden, da keine Daten verfügbar sind. Selpercatinib ist zur Behandlung von RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinomen (MTC), RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinomen sowie RET-Fusions-positiven soliden Tumoren bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren vorgesehen. Patienten ab 12 Jahren sind gewichtsabhängig zu behandeln. Patienten im Alter von 2 bis unter 12 Jahren sind nach Körperoberfläche zu dosieren.

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