

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib (Retsevmo®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 D

*Kinder und Jugendliche mit fortgeschrittenen RET-
Fusions-positiven soliden Tumoren*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	37
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	37
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	39
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	44
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	48
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	49
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	50
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	51
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	52
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	52
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	61
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	61
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	62
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	64
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	64
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	65
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	70

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	70
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	72

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Kinder und Jugendliche mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren)	12
Tabelle 3-2: Inzidenz solider Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73) in den Jahren von 2018-2023	24
Tabelle 3-3: 5-Jahres-Prävalenz solider Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73) in den Jahren von 2020-2023	25
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-5: Anteil der Patienten von 2 bis <18 Jahren auf Basis der Inzidenz	27
Tabelle 3-6: Herleitung der Zielpopulation von Selpercatinib in Deutschland	29
Tabelle 3-7: Prognostizierte Änderung der GKV-Patienten in der Zielpopulation in den Jahren 2027–2031	29
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	30
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	43
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	46
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	47
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	48
Tabelle 3-16: Empfohlene Dosis für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis unter 12 Jahren	53
Tabelle 3-17: Empfohlene Dosisanpassungen von Retsevmo bei Nebenwirkungen in Abhängigkeit von Körpergewicht und Körperoberfläche (BSA)	54
Tabelle 3-18: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	55
Tabelle 3-19: Empfohlene Anfangsdosis für pädiatrische Patienten unter 12 Jahren mit schwerer Leberfunktionsstörung	57
Tabelle 3-20: Zusammenfassung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der Fachinformation	62

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 66

Tabelle 3-22: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 72

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Inzidenz (rohe Rate pro 100.000 Einwohner) solider Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73) im Jahr 2023 getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht	24
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische-Lymphom-Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
BRAF	B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
BSC	Best Supportive Care
CCDC6	Coiled-Coil Domain Containing 6
C _{max}	Maximale Serumkonzentration
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP	Cytochrome P450 und Isoformen
DLT	Dosis-limitierende Toxizitäten
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossiers 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.
EURD	European Union Reference Dates
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
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
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Aspartat-Aminotransferase)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Aspartat-Aminotransferase)
H ₂ -Rezeptor	Histamin-H ₂ -Rezeptor
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision, German Modification (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IU	International Unit
IVD	In vitro-Diagnostikum
JAK	Januskinase
kg	Kilogramm
KIF5B	Kinesin Family Member 5B
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Virus
M	Fernmetastasen
m ²	Quadratmeter
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MATE1	Multidrug And Toxin Extrusion Protein 1
mg	Milligramm
ms	Millisekunde
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma)
N	Lymphknotenbeteiligung (Nodus)
NCOA4	Nuclear Receptor Coactivator 4
NCT	National Clinical Trials (-Nummer)

Abkürzung	Bedeutung
NIH/3T3	Standardisierte Zelllinie aus embryonalen murinen Fibroblasten (Swiss Albino Mouse)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor Kinase
P-gp	P-Glykoprotein
pH	Pondus Hydrogenii
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PKA/PKC	Proteinkinase A/C
PSUR	Periodic Safety Update Report
PZN	Pharmazentralnummer
QT	Elektrokardiogramm-Parameter
QTcF	QT-Interval Corrected According to Fridericia's Formula
RET	Rearranged During Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
ROS	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
T	Tumorgroße
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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
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 GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- 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.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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 die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Selpercatinib (Retsevmo®) als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit fortgeschrittenen Rearranged During Transfection (RET)-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind [1]. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die am 04. Juni 2026 erfolgte Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche von 2 bis <18 Jahren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Lilly Deutschland GmbH (Lilly) zieht im Einklang mit der durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ermittelten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) für Patienten ab 18 Jahren folgende ZVT für Patienten von 2 bis <18 Jahren heran: Best-Supportive-Care (BSC)

Entsprechende Erläuterungen finden sich in Abschnitt 3.1.2.

Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Kinder und Jugendliche mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren)

Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Kinder und Jugendliche von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind	BSC
BSC: Best Supportive Care; RET: Rearranged During Transfection	

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für Erwachsene mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, fand zwischen Lilly 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 02. November 2022 festgehalten. Für Kinder und Jugendliche von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, fand kein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur ZVT statt.

Für Erwachsene hat der G-BA im Beratungsgespräch am 14. September 2022 eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von tumorspezifischer Standardtherapie und BSC unter Berücksichtigung der Histologie und des jeweiligen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums als ZVT festgelegt [2]. Im Beschluss vom 07. November 2024 des zugehörigen Verfahrens wies der G-BA BSC als ZVT aus [3]. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird analog BSC als ZVT herangezogen.

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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zur Zulassungserweiterung von Selpercatinib für Kinder und Jugendliche von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, fand kein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur ZVT statt. Der G-BA hat im Beratungsgespräch am 14. September 2022 für das Anwendungsgebiet Erwachsene mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, die ZVT wie folgt festgelegt: patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von tumorspezifischer

Standardtherapie und BSC unter Berücksichtigung der Histologie und des jeweiligen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums [2]. Die ZVT wurde vom G-BA für das benannte Anwendungsgebiet (Erwachsene) im Beschluss vom 07. November 2024 wie folgt konkretisiert: BSC [3]. Lilly geht davon aus, dass die ZVT BSC auch für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis <18 Jahren heranzuziehen ist. In der Zeit seit dem letzten Beschluss zu Selpercatinib bei Erwachsenen mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren wurden keine neuen Therapien im Anwendungsgebiet zugelassen.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet sind der Fachinformation zu Selpercatinib entnommen [1]. Die Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2022-B-154) zu Selpercatinib liegt dem Dossier bei [2] und die Informationen zum Beschluss des Verfahrens zu Selpercatinib bei Erwachsenen mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren sind auf der G-BA-Homepage abrufbar [3].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Juni. 2026.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-154. 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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: solide Tumore, RET-Fusion+). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6899/2024-11-07_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-1062_BAnz.pdf. [Zugriff am: 26.03.2026]

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.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Pathologie der Erkrankung

Das RET-Proto-Onkogen wurde erstmals 1985 im Rahmen von Versuchen identifiziert, bei denen Desoxyribonukleinsäure (DNA) aus einem humanen T-Zell-Lymphom auf Fibroblasten von NIH/3T3-Mäusen übertragen wurde, welche daraufhin eine maligne Transformation erfuhren [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 im Kindes- und Erwachsenenalter und können im Wesentlichen über zwei Mechanismen aktiviert werden, welche das Krebszellwachstum begünstigen [2-4]:

- Über chromosomale Translokationen, die Fusionsgene erzeugen, die die RET-Kinase-Domäne einschließen (im Folgenden bezeichnet als RET-Fusionen): Dadurch werden onkogene Hybridproteine produziert, welche die RET-Kinase-Domäne mit der dimerisierbaren Domäne eines Partnerproteins fusionieren (z. B. CCDC6/PTC1, KIF5B, NCOA4/PTC3). Dies führt zu einer konstitutiven Dimerisierung und anschließenden Autophosphorylierung der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase, wodurch diese ligandenunabhängig, konstitutiv aktiviert wird [5]. Bisher wurden mehr als 102 verschiedene onkogene RET-Fusionsproteine identifiziert [6].
- 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 [7].

Die genauen Ursachen für die Entstehung von RET-Fusionen sind noch nicht abschließend geklärt, allerdings vermuten Forscher eine fehlerhafte Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen über nicht-homologe Rekombination von Strangenden, bruchinduzierter Replikation oder andere komplexe Rekombinationsprozesse [8, 9]. 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 [10, 11].

Das vorliegende Anwendungsgebiet für Selpercatinib umfasst ausschließlich Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis <18 Jahren mit soliden Tumoren, die eine RET-Fusion aufweisen. Für Selpercatinib zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom liegt eine separate Zulassung vor [12], daher ist diese Indikation nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung (siehe Abschnitt Charakterisierung der Zielpopulation).

Häufigkeit und Vorkommen von RET-Fusions-positiven soliden Tumoren

Verschiedene Studien zeigen, dass ca. 1% aller untersuchten Tumoren eine RET-Fusion aufweisen, wobei bei Erwachsenen das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) (ca. 1%) und das papilläre Schilddrüsenkarzinom (ca. 2,3-8,7%) am häufigsten betroffen sind [7, 13-16]. Bei pädiatrischen Patienten stellt die RET-Fusion ein molekulares Ereignis dar, welches hauptsächlich für das papilläre Schilddrüsenkarzinom (ca. 22 bis 45% aller Patienten) beschrieben ist [17-21]. RET-Fusionen sind jedoch bis dato auch in anderen pädiatrischen soliden Tumoren in deutlich niedrigeren Anteilen identifiziert worden, darunter Gliome, Fibrosarkome, Fibromatosen, entzündliche myofibroblastische Tumoren, die infantile Myofibromatose sowie spitzoide Melanome [22-28]. Daten zur Häufigkeit der RET-Fusion in anderen soliden Tumorentitäten bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis <18 Jahren sind äußerst limitiert. Prinzipiell treten solide Tumoren verstärkt mit zunehmendem Alter auf, im Jahr 2023 entfiel lediglich ein Anteil von 0,28% aller Neuerkrankungen auf Personen unter 20 Jahren (siehe Abschnitt 3.2.3 und [29]). Die Häufigkeit von RET-Fusionen bei soliden Tumoren der im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Altersgruppe hängt wesentlich von der Tumorentität sowie dem typischen Erkrankungsalter ab. So wurde in einer Untersuchung zum Kolorektalkarzinom (mittleres Erkrankungsalter von 71-75 Jahren [30]) kein Patient mit RET-Fusion im Alter von 2 bis <18 Jahren identifiziert [31]. Demgegenüber

treten spitzoide und mesenchymale Neoplasien deutlich häufiger bereits im Kindes- und Jugendalter auf. In einer Studie zu spitzoiden Neoplasien war einer der vier identifizierten Patienten mit RET-Fusion im Kindes- und Jugendalter [26]. In einer weiteren Untersuchung zu mesenchymalen Neoplasien mit Kinase-Fusionen wurden sechs Fälle mit RET-Fusion identifiziert, von denen fünf Kinder und Jugendliche betrafen, vier davon waren Säuglinge unter 2 Jahren [28]. In der Gesamtschau bilden Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis <18 Jahren mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren (ausgenommen Schilddrüsenkarzinome) eine 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 [32-35]. Bei allen weiteren soliden Tumoren ist die Testkultur abhängig von der jeweiligen Tumorentität. Trotzdem ist auch hier zu erwarten, dass mit der Verfügbarkeit zielgerichteter Therapien 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 für alle Altersgruppen 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 [36].

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 [37]. 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 [38].

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 International Contre le Cancer (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) [39]. Für bei pädiatrischen Patienten häufig auftretenden Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) [30] wird hingegen das Gradierungsschema der Weltgesundheitsorganisation (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 [40]. 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. Darüber hinaus wurde für pädiatrische ZNS-Tumoren die Aufgliederung in die einzelnen Tumorentitäten weiter verfeinert [41-43].

Da Selpercatinib für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren 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 von Erwachsenen mit RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinomen 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 vor der Zulassung von Selpercatinib für Erwachsene aufgrund der Seltenheit dieses molekularen Ereignisses (ca. 1% aller Tumorerkrankungen [7, 13]) und des Fehlens von therapeutischen Maßnahmen, die gezielt die Ursache der Erkrankung bekämpfen, nicht regelhaft untersucht. Aus diesem Grund liegen für erwachsene Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, mit Ausnahme des Schilddrüsenkarzinoms oder NSCLC, keine Daten vor, die eine Aussage zur Prognose erlauben.

Für Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn 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 pädiatrischen 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 Arzneimittelloption zur Verfügung, die zielgerichtet die Ursache der Erkrankung bekämpft und zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens beitragen kann (siehe auch „Deckung des medizinischen Bedarfs durch Selpercatinib“ und Modul 4D).

Charakterisierung der Zielpopulation

Selpercatinib 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 bieten oder ausgeschöpft sind [12]. Die Population der Patienten ab 18 Jahren war bereits Gegenstand eines Nutzenbewertungsverfahrens [44]. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Zulassungserweiterung von Selpercatinib für die pädiatrische Teilpopulation im Alter von 2 bis <18 Jahren. Selpercatinib zur Behandlung von Kindern mit RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom wird in separaten Verfahren behandelt und ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung (Kinder mit RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom: Vorgangsnummer 2026-06-15-D-1332 für 2- bis <12-jährige Patienten und Vorgangsnummer 2024-05-15-D-1061 für Patienten ab 12 Jahren [45]). 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.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Bedeutung zielgerichteter Therapien

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 [32-34, 38, 46, 47].

Bedeutung der RET-Alterationen für die Behandlung

RET-Fusionen sind nicht charakteristisch für nur eine bestimmte Tumorentität, da sie bei sehr vielen unterschiedlichen Tumoren als Tumortreiber auftreten. In der pädiatrischen Population sind RET-Fusionen bekannte onkogene Treiber vor allem bei Schilddrüsenkarzinomen und, wenn auch seltener, in einer Vielzahl weiterer solider Tumoren [17-28].

Zielgerichtete Therapieoptionen für Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, die kein Schilddrüsenkarzinom sind, standen bisher nicht zur Verfügung. Oft können Patienten nur noch mit unspezifischen Chemotherapieprotokollen behandelt werden. Dadurch erhöht sich bei mehrfach vorthapierten 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 sind, die therapiebedingten Nebenwirkungen weiter zu tolerieren, was die Fortführung einer Antitumorthherapie nicht mehr oder nur bedingt ermöglicht [48, 49]. Des Weiteren kann sich das Toxizitätsprofil von Chemotherapien kurz- oder langfristig auf die Fertilität der Patienten auswirken. Auch Depressionen sind möglich [50]. Aufgrund ihrer im Vergleich zu erwachsenen Patienten höheren Lebenserwartung sind pädiatrische Patienten in besonderem Maße den langfristigen negativen Folgen unspezifischer Chemotherapiebehandlungen ausgesetzt [48].

Zusammenfassend besteht für Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden 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 ein zielgenau entwickeltes Arzneimittel das hochselektiv die RET-Kinase hemmt 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 [51].

Evidenz bei Erwachsenen

Bereits in den ersten Nutzenbewertungen von Selpercatinib zeigten die Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 für Patienten mit RET-Fusions-/Mutations-positiven Tumoren eine hohe Wirksamkeit bei günstigem Nutzen-/Risiko-Profil, das Selpercatinib deutlich von den damals und noch heute vorhandenen systemischen Therapien abhebt. Dies zeigte sich u. a. in den sehr geringen therapiebedingten Abbruchraten (8%) der insgesamt knapp 800 Patienten. Die Monotherapie mit Selpercatinib ermöglicht so bei schnellem Ansprechen gleichzeitig die bekannten Toxizitäten bisher eingesetzter Therapieoptionen zu vermeiden [52]. Zudem zeigt ein intraindividueller Vergleich der Ansprechraten, dass die Ansprechraten der Patienten unter einer Therapie mit Selpercatinib deutlich höher ausfallen als unter der Vorthherapie [52]. In der randomisierten kontrollierten Phase 3 Studie LIBRETTO-531 konnte die klare Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber etablierten antineoplastischen Therapien für Patienten mit fortgeschrittenen RET-mutierten MTC gezeigt werden [53].

Die pädiatrische 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 Dosis-limitierenden Toxizitäten) 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. Zum finalen Datenschnitt vom 08. November 2024 waren insgesamt 36 Patienten im Alter von 2 bis 20 Jahren (31 Patienten unter 18 Jahren) eingeschlossen.

Die Ergebnisse zeigen für die pädiatrische Population in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib vergleichbare klinische Effekte zu der Population erwachsener Patienten. Die vergleichbare Wirksamkeit wird u. a. anhand der Endpunkte objektive Ansprechraten und progressionsfreies Überleben festgestellt. Das konsistente Sicherheitsprofil zeigt sich insbesondere anhand der dargestellten Gesamtraten unerwünschter Ereignisse sowie häufiger unerwünschter Ereignisse nach Preferred Terms. Zum finalen Datenschnitt hatte kein Patient die Behandlung von Selpercatinib aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die mit der Behandlung mit Selpercatinib zusammenhängen, abgebrochen. Insgesamt lässt sich bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren eine mit Erwachsenen vergleichbar gute Wirksamkeit bei gleichzeitig akzeptablem Nebenwirkungsprofil feststellen.

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 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 seit 2024 für Erwachsene mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind 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. Seit 2026 können nun auch Kinder und Jugendliche von 2 bis <18 Jahren von der Therapie mit Selpercatinib profitieren.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Anwendungsgebiet von Selpercatinib umfasst Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind. Ausgenommen vom Anwendungsgebiet sind für erwachsene Patienten das NSCLC und Schilddrüsenkarzinome, für die bereits separate Zulassungen vorliegen [12]. Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens sind im Rahmen der Indikationserweiterung Patienten von 2 bis <18 Jahren. Auch hier liegt für RET-Fusions-positive Schilddrüsenkarzinome eine separate Zulassung für Selpercatinib vor [12]. Das vorliegende Anwendungsgebiet schließt formal gemäß pädiatrischer Indikation auch Patienten im Alter von 2 bis <18 Jahren mit NSCLC ein. Aufgrund der äußerst niedrigen Prävalenz von Lungenkarzinomen in dieser Altersgruppe im Vergleich zur erwachsenen Population ist deren

epidemiologische Bedeutung im Kontext der vorliegenden Bewertung jedoch als vernachlässigbar einzustufen. [30]. Daher werden Patienten mit NSCLC in den folgenden Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 aus Konsistenz zu der bereits bewerteten Population nicht berücksichtigt.

Das o. g. Anwendungsgebiet umfasst eine Vielzahl unterschiedlicher Tumorentitäten, in denen RET-Fusionen zudem sehr selten auftreten, sodass eine herkömmliche (separate) Darstellung epidemiologischer Kenngrößen oder Patientenzahlen als nicht zielführend angesehen wird. Diese Thematik ist bereits aus älteren Nutzenbewertungsverfahren in tumoragnostischen Anwendungsgebieten bekannt [54]. 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 [55-57].

Für Deutschland liegen ausgewertete epidemiologische Daten gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) 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 [58, 59].

Inzidenz

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 2023, so treten solide Tumoren bis zu einem Alter von 60 bis 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 2023 mit zunehmendem Alter zu (siehe Abbildung 3-1). Der Anteil der unter 20-Jährigen betrug dabei im Jahr 2023 lediglich 0,28% [29].

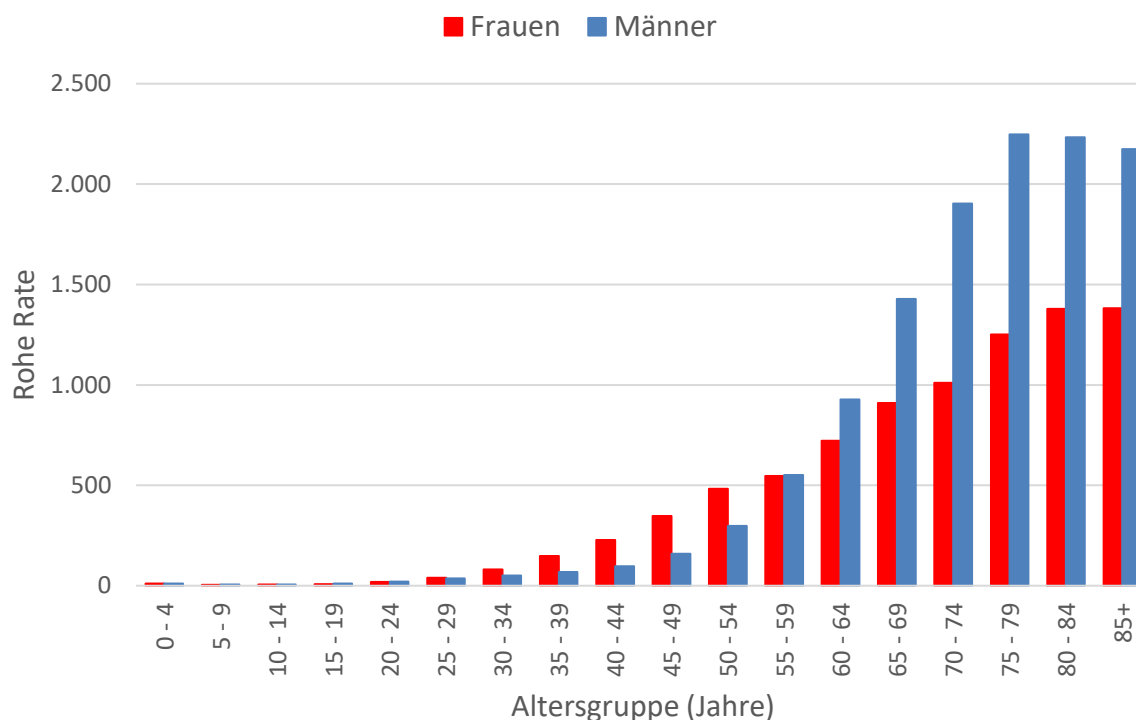


Abbildung 3-1: Inzidenz (rohe Rate pro 100.000 Einwohner) solider Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73) im Jahr 2023 getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht
 ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme;
 NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
 Eigene Abbildung nach [56]

Die Inzidenz solider Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73) in Deutschland ist in Tabelle 3-2 für die Jahre 2018 bis 2023 dargestellt. Im Jahr 2023 erkrankten in Deutschland insgesamt 198.169 Frauen und 223.486 Männer an soliden Tumoren des vorliegenden Anwendungsgebiets, davon waren 550 bzw. 648 Patienten unter 20 Jahren [29, 55]. Die Anteile der pädiatrischen Population von 0 bis 19 Jahren an der Gesamtanzahl inzidenter Patienten bewegt sich in den Jahren 2018 bis 2023 zwischen 0,28 und 0,34%. Der Durchschnitt über die Jahre 1999 bis 2023 liegt bei 0,33% (siehe Tabelle 3-5) [29].

Tabelle 3-2: Inzidenz solider Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73) in den Jahren von 2018-2023

Diagnose	Altersgruppe	Geschlecht	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland								
Solide Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34)	Alle Altersgruppen	Weiblich	203.035	205.352	197.863	201.392	201.463	198.169
		Männlich	222.602	228.962	217.222	221.388	224.620	223.486
		Gesamt	425.637	434.314	415.085	422.780	426.083	421.655
		Weiblich	598	599	689	545	591	550

Diagnose	Altersgruppe	Geschlecht	2018	2019	2020	2021	2022	2023
[NSCLC], C44 und C73)	0-19 Jahre ^a	Männlich	708	680	705	698	677	648
		Gesamt	1.306	1.279	1.394	1.243	1.268	1.198
Anteil 0-19 Jahre			0,31%	0,29%	0,34%	0,29%	0,30%	0,28%
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; NSCLC: Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom								
Quelle: Eigene Berechnung [29] nach [55]; Datenstand: 19.11.2025; zuletzt abgerufen am: 25.03.2026								
a: Patientenzahlen <5 werden aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht durch das ZfKD ausgegeben. Hier wurde bei der Berechnung eine Anzahl von 2 angenommen, wodurch die tatsächliche Anzahl um maximal ±4 Patienten pro Jahr abweichen kann [29].								

Prävalenz

Die 5-Jahres-Prävalenz solider Tumorerkrankungen (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73) in Deutschland ist in Tabelle 3-3 für die Jahre 2020-2023 dargestellt. Die 5-Jahres-Prävalenz bei soliden Tumoren lag nach Angaben des RKI im Jahr 2023 in Deutschland bei 694.459 Fällen für Frauen und 737.874 Fällen für Männer (gesamt: 1.432.333). Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet in diesem Zusammenhang die Zahl der zu einem gegebenen Stichtag (hier: 31. Dezember 2023) lebenden Personen, die innerhalb der fünf vorangegangenen Jahre neu an bösartigen Tumoren des Anwendungsgebiets erkrankt sind. Berechnet wurde die Prävalenz nach der Methode von Pisani [60] aus den geschätzten Inzidenzraten für Deutschland und den absoluten Überlebensraten [61]. Für pädiatrische Patienten ist eine direkte Auswertung anhand von Daten des ZfKD nicht möglich. Die Extrapolation der prävalenten pädiatrischen Patientenzahl basiert daher auf einer Annäherung. Grundlage hierfür war der über den Zeitraum von 1999 bis 2023 gemittelte Anteil inzidenter Fälle im Alter von 0 bis 19 Jahren an der jährlichen Gesamtinzidenz, der 0,33% beträgt (siehe Tabelle 3-5) [29].

Tabelle 3-3: 5-Jahres-Prävalenz solider Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73) in den Jahren von 2020-2023

Diagnose		Geschlecht	2020	2021	2022	2023
Solide Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73)	Alle Altersgruppen	Weiblich	707.600	706.451	702.162	694.459
		Männlich	732.356	736.474	738.833	737.874
		Gesamt	1.439.956	1.442.925	1.440.995	1.432.333
	Extrapolation 0-19 Jahre	Gesamt ^a	4.756	4.765	4.759	4.730
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; NSCLC: Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom						
a: Extrapoliert aus den Anteilen inzidenter Patienten von 0 bis 19 Jahren an der Gesamtzahl inzidenter Patienten. Berechnung anhand ungerundeter Anteilswerte.						
Quelle: Eigene Berechnung [29] nach [57]; Datenstand: 19.11.2025; zuletzt abgerufen am: 25.03.2026						

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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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.

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 als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind	0-1	0-1
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Für Deutschland liegen zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Selpercatinib „Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren“ keine öffentlichen Daten vor. Daher wurde die Zielpopulation von Selpercatinib im

zurückliegenden Verfahren des Anwendungsgebiets (Vorgangsnummer 2024-05-15-D-1062) für Patienten ab 18 Jahren schrittweise hergeleitet [62]. Dieses Vorgehen wurde vom G-BA bestätigt und stellt somit die beste verfügbare Evidenz zur Herleitung für Patienten ab 18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren dar [44]. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der Population von 2 bis <18 Jahren und der damit verbundenen epidemiologischen Evidenzlücke lässt sich keine belastbare Herleitung durchführen, weshalb auf eine erneute Modellierung verzichtet wurde. Die Patientenzahl wird stattdessen auf Basis der früheren Beschlüsse unter Verwendung von Angaben des ZfKD am RKI analog zum Vorgehen bei Patienten von 12 bis <18 Jahren mit RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom extrapoliert [63].

GKV-Patienten ab 18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren

Seit Vorliegen des letzten Beschlusses haben sich keine wesentlichen Änderungen der verfügbaren Evidenz ergeben. Lilly folgt dem G-BA und zieht für den GKV-Anteil der Patienten ab 18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren die Patientenzahlen von 51 bis 159 heran [44].

Anteil der Patienten von 2 bis <18 Jahren

Um den Anteil der Patienten von 2 bis <18 Jahren zu errechnen, werden Angaben des ZfKD im RKI zur Inzidenz herangezogen. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden diesem Berechnungsschritt [29] alle derzeit verfügbaren Daten der Jahre 1999-2023 zugrunde gelegt, um den Einfluss potenzieller Outlier möglichst gering zu halten. Auf eine getrennte Darstellung nach Geschlecht wird an dieser Stelle aufgrund der geringen Patientenzahlen der einzelnen Tumorentitäten verzichtet. Da für Patienten von 2 bis <18 Jahren keine dedizierten Daten vorliegen wird stattdessen auf die Auswertung von Patienten von 0 bis 19 Jahren zurückgegriffen.

Tabelle 3-5: Anteil der Patienten von 2 bis <18 Jahren auf Basis der Inzidenz

Solide Tumoren	Jahr	0-85+ Jahre	0-19 Jahre	Anteil
Inzidenz anhand RKI-Daten (ZfKD) Solide Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73)	1999	339.217	1.289	0,38%
	2000	344.807	1.425	0,41%
	2001	350.308	1.346	0,38%
	2002	368.549	1.317	0,36%
	2003	381.132	1.270	0,33%
	2004	381.181	1.387	0,36%
	2005	384.362	1.400	0,36%
	2006	395.000	1.346	0,34%
	2007	413.356	1.354	0,33%
	2008	423.288	1.340	0,32%

Solide Tumoren	Jahr	0-85+ Jahre	0-19 Jahre	Anteil
	2009	420.947	1.354	0,32%
	2010	419.256	1.265	0,30%
	2011	420.202	1.294	0,31%
	2012	414.949	1.325	0,32%
	2013	410.199	1.329	0,32%
	2014	408.442	1.265	0,31%
	2015	411.044	1.387	0,34%
	2016	411.780	1.316	0,32%
	2017	419.781	1.348	0,32%
	2018	425.637	1.306	0,31%
	2019	434.315	1.279	0,29%
	2020	415.085	1.394	0,34%
	2021	422.780	1.243	0,29%
	2022	426.082	1.268	0,30%
	2023	421.655	1.198	0,28%
Anteil gemittelt über die Jahre 1999 bis 2023				0,33%
RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quelle: Eigene Berechnung [29] nach [55]; Datenstand: 19.11.2025; zuletzt abgerufen am: 25.03.2026				

Auf Basis der Inzidenz-Daten des ZfKD am RKI wird ein über die Jahre 1999 bis 2023 gemittelter Anteil von 0,33% der Patienten von 2 bis <18 Jahren an der Gesamtanzahl der Patienten mit soliden Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73) angenommen.

Herleitung der Zielpopulation von Selpercatinib in Deutschland

Die Zielpopulation der 2 bis <18-jährigen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven soliden Tumoren wird in Tabelle 3-6 auf Basis des vorliegenden Beschlusses von Patienten ab 18 Jahren und dem errechneten Anteil 2 bis <18-jähriger Patienten mit soliden Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73) hergeleitet.

Tabelle 3-6: Herleitung der Zielpopulation von Selpercatinib in Deutschland

Bezugsjahr 2025		Untergrenze	Obergrenze
GKV-Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven soliden Tumoren			
Beschluss des G-BA von 2024		51	159
Anteil Patienten von 2 bis <18 Jahren	0,33%	0	1
Zielpopulation von Selpercatinib bei Patienten von 2 bis <18 Jahren		0	1^a
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection Quellen: [29, 44] a: Aufgerundet			

Einordnung zu Patientenzahlen früherer Beschlüsse

Die ermittelten GKV-Patientenzahlen von 0 bis 1 Patient wurden auf Basis des aktuellen Beschlusses für Patienten ab 18 Jahren mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren extrapoliert. Da für pädiatrische Patienten der Anteil an RET-Fusionen der jeweiligen Tumorentitäten im Vergleich zu Erwachsenen variieren kann, ist die Extrapolation auf Basis der Inzidenz der Entitäten mit Unsicherheit behaftet. Dennoch stellt die Herleitung auf Basis des aktuellsten Beschlusses für Patienten ab 18 Jahren eine plausible Schätzung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Um die zu erwartende Änderung der Anzahl der GKV-Patienten für die nächsten fünf Jahre bis zum Jahr 2031 zu prognostizieren, werden Angaben des ZfKD im RKI über die Inzidenz solider Tumoren bei 0- bis 19-jährigen Patienten aus den Jahren 1999 bis 2023 (siehe Tabelle 3-5) und die resultierende durchschnittliche jährliche Steigerungsrate von -0,16% herangezogen [29].

Tabelle 3-7: Prognostizierte Änderung der GKV-Patienten in der Zielpopulation in den Jahren 2027–2031

	Jahr	Untergrenze	Obergrenze
GKV-Patientenzahlen gemäß Herleitung	2026	0	1
Prognose ^a	2027	0	1
	2028	0	1
	2029	0	1
	2030	0	1
	2031	0	1

	Jahr	Untergrenze	Obergrenze
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung a: Fortschreibung der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit Hilfe der mittleren jährlichen Steigungsrate von -0,16% aus den Jahren 1999-2023. Die prognostizierten GKV-Patientenzahlen wurden auf ganze Zahlen gerundet. Die Berechnungen sind jeweils mit den nicht-gerundeten Werten erfolgt. Quelle: [29]			

Unter der Annahme einer mittleren jährlichen Steigungsrate der Inzidenz von -0,16% ergeben sich für das Jahr 2027 weiterhin 0 bis 1 GKV-Patient in der Zielpopulation. Bis zum Jahr 2031 ist kein Anstieg zu erwarten (Tabelle 3-7) [29].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: 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	Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	0-1
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-8 dargestellten GKV-versicherten pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren wurden auf Basis

der aktuellen Beschlüsse des G-BA sowie Daten des ZfKD 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 beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Die Ermittlung der epidemiologischen Daten erfolgte über eine Datenbankabfrage beim ZfKD am RKI. Die GKV-Patientenzahlen wurden einem früheren Beschluss des G-BA entnommen. Die zugehörigen Seitenzahlen sind im beigefügten Excel-Dokument vermerkt [29].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

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. Morgenstern DA, Casanova M, van Tilburg CM, Ziegler DS, Campbell M, Watt TC, et al. Safety and efficacy of selpercatinib in pediatric patients with RET-altered solid tumors: Updated results from LIBRETTO-121. Journal of Clinical Oncology. 2024;42(16_suppl):10022-.
5. Arighi E, Borrello MG, Sariola H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. Cytokine Growth Factor Rev. 2005;16(4-5):441-67.
6. Parimi V, Tolba K, Danziger N, Kuang Z, Sun D, Lin DI, et al. Genomic landscape of 891 RET fusions detected across diverse solid tumor types. NPJ Precis Oncol. 2023;7(1):10.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. Ameziane-El-Hassani R, Boufraqueh 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.
12. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Juni. 2026.
13. Kato S, Subbiah V, Marchlik E, Elkin SK, Carter JL, Kurzrock R. RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients. *Clin Cancer Res*. 2017;23(8):1988.
14. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-90.
15. 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.
16. Kohno T, Tabata J, Nakaoku T. REToma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. *Carcinogenesis*. 2020;41(2):123-9.
17. Fenton CL, Lukes Y, Nicholson D, Dinanier CA, Francis GL, Tuttle RM. The ret/PTC mutations are common in sporadic papillary thyroid carcinoma of children and young adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1170-5.
18. Bulanov Pekova B, Sykorova V, Mastnikova K, Vaclavikova E, Moravcova J, Vlcek P, et al. RET fusion genes in pediatric and adult thyroid carcinomas: cohort characteristics and prognosis. *Endocr Relat Cancer*. 2023;30(12).
19. Prasad ML, Vyas M, Horne MJ, Virk RK, Morotti R, Liu Z, et al. NTRK fusion oncogenes in pediatric papillary thyroid carcinoma in northeast United States. *Cancer*. 2016;122(7):1097-107.
20. Cordioli MI, Moraes L, Bastos AU, Besson P, Alves MT, Delcelo R, et al. Fusion Oncogenes Are the Main Genetic Events Found in Sporadic Papillary Thyroid Carcinomas from Children. *Thyroid*. 2017;27(2):182-8.
21. Vanden Borre P, Schrock AB, Anderson PM, Morris JC, 3rd, Heilmann AM, Holmes O, et al. Pediatric, Adolescent, and Young Adult Thyroid Carcinoma Harbors Frequent and Diverse Targetable Genomic Alterations, Including Kinase Fusions. *Oncologist*. 2017;22(3):255-63.
22. Rosenzweig M, Ali SM, Wong V, Schrock AB, Laetsch TW, Ahrens W, et al. A case of advanced infantile myofibromatosis harboring a novel MYH10-RET fusion. *Pediatric Blood & Cancer*. 2017;64(7):e26377.
23. Carvalho D, Mackay A, Bjerke L, Grundy RG, Lopes C, Reis RM, et al. The prognostic role of intragenic copy number breakpoints and identification of novel fusion genes in paediatric high grade glioma. *Acta Neuropathol Commun*. 2014;2:23.
24. Antonescu CR, Suurmeijer AJ, Zhang L, Sung YS, Jungbluth AA, Travis WD, et al. Molecular characterization of inflammatory myofibroblastic tumors with frequent ALK and ROS1 gene fusions and rare novel RET rearrangement. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(7):957-67.
25. Al-Ibraheemi A, Folpe AL, Perez-Atayde AR, Perry K, Hofvander J, Arbajian E, et al. Aberrant receptor tyrosine kinase signaling in lipofibromatosis: a clinicopathological and molecular genetic study of 20 cases. *Mod Pathol*. 2019;32(3):423-34.

26. 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.
27. Davis JL, Vargas SO, Rudzinski ER, López Marti JM, Janeway K, Forrest S, et al. Recurrent RET gene fusions in paediatric spindle mesenchymal neoplasms. *Histopathology.* 2020;76(7):1032-41.
28. Antonescu CR, Dickson BC, Swanson D, Zhang L, Sung YS, Kao YC, et al. Spindle Cell Tumors With RET Gene Fusions Exhibit a Morphologic Spectrum Akin to Tumors With NTRK Gene Fusions. *Am J Surg Pathol.* 2019;43(10):1384-91.
29. Lilly Deutschland GmbH. Berechnungsschritte der Angaben im Abschnitt 3.2 des Moduls 3D im Rahmen der Nutzenbewertung von Selpercatinib. 2026.
30. Robert Koch-Institut (RKI) und Deutsche Krebsregister e.V. (DKR). Krebs in Deutschland für 2021 – 2023. 15. Ausgabe. 2025. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 26.03.2026]
31. 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.
32. 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. *Ann Oncol.* 2022.
33. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Version 4.0 – April 2025, AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2025. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OL_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2025-04.pdf. [Zugriff am: 26.03.2026]
34. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, et al. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J.* 2022;11(6).
35. Leitlinienprogramm Onkologie. Schilddrüsenkarzinom, Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 031-056OL. 2025. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/schilddruesenkarzinom>. [Zugriff am: 26.03.2026]
36. Belli C, Penault-Llorca F, Ladanyi M, Normanno N, Scoazec JY, Lacroix L, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. *Ann Oncol.* 2021;32(3):337-50.
37. 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: 26.03.2026]
38. 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: 26.03.2026]
39. Union for International Cancer Control (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours, Last Updated on 25 March 2026. 2026. Verfügbar unter: <https://www.uicc.org/resources/tnm>. [Zugriff am: 26.03.2026]

40. 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: 26.03.2026]
41. 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.
42. Oztek MA, Noda SM, Romberg EK, Cole BL, Wright JN, Ishak GE, et al. Changes to pediatric brain tumors in 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Pediatric Radiology.* 2023;53(3):523-43.
43. d'Amati A, Bargiacchi L, Rossi S, Carai A, Bertero L, Barresi V, et al. Pediatric CNS tumors and 2021 WHO classification: what do oncologists need from pathologists? *Front Mol Neurosci.* 2024;17:1268038.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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: solide Tumore, RET-Fusion+). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6899/2024-11-07_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-1062_BAnz.pdf. [Zugriff am: 26.03.2026]
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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: Schilddrüsenkarzinom, RET-Fusion+, refraktär gegenüber Radiojod, Erstlinie oder nach systemischer Vortherapie, ≥ 12 Jahre). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6900/2024-11-07_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-1061_BAnz.pdf. [Zugriff am: 26.03.2026]
46. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.3, AWMF Registernummer: 032/024OL. 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.3.pdf. [Zugriff am: 26.03.2026]
47. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie - Kolonkarzinom, Stand: Juli 2025. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 26.03.2026]
48. 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.
49. Sánchez-Guixé M, Muiños F, Pinheiro-Santin M, González-Huici V, Rodriguez-Hernandez CJ, Avgustinova A, et al. Origins of Second Malignancies in Children and Mutational Footprint of Chemotherapy in Normal Tissues. *Cancer Discovery.* 2024;14(6):953-64.
50. Lopategui DM, Yechieli R, Ramasamy R. Oncofertility in sarcoma patients. *Transl Androl Urol.* 2017;6(5):951-8.

51. 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.
52. 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.
53. Hadoux J, Elisei R, Brose Marcia S, Hoff Ana O, Robinson Bruce G, Gao M, et al. Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2023;389(20):1851-61.
54. 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: 26.03.2026]
55. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage: Solide Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland (Datenstand 19.11.2025). 2025. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. [Zugriff am: 26.03.2026]
56. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage: Solide Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73). Inzidenz, Rohe Rate in Deutschland (Datenstand 19.11.2025). 2025. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. [Zugriff am: 26.03.2026]
57. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage: Solide Tumoren (ohne ICD-10-C33, C34 [NSCLC], C44 und C73). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland (Datenstand 19.11.2025). 2025. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. [Zugriff am: 26.03.2026]
58. 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: 26.03.2026]
59. 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: 26.03.2026]
60. Pisani T, Bononi M, Pantellini F, Vecchione A, Giovagnoli MR. Thyroiditis and oncocytic carcinoma: incidental association? A case report. *Anticancer Res.* 2002;22(6B):3525-7.
61. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Wie wurde die 5-Jahres-Prävalenz berechnet? (Stand: 17.12.2019). 2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Praevalenzsschaetzung/praevalenzsschaetzung_node.html. [Zugriff am: 26.03.2026]
62. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Selpercatinib (Retsevmo®). Modul 3 D. RET-Fusions-positive solide Tumoren (Stand:

- 15.05.2024). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7685/2024_05_15_Modul3D_Selpercatinib.pdf. [Zugriff am: 26.03.2026]
63. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Selpercatinib (Retsevmo®). Modul 3 C. Fortgeschrittene RET-Fusions-positive Schilddrüsenkarzinome (Stand:15.05.2024). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7677/2024_05_15_Modul3C_Selpercatinib.pdf. [Zugriff am: 26.03.2026]

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 in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine

Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angeben, 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib (Monotherapie)	Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind	Kontinuierlich (zweimal – dreimal täglich)	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
BSC	Kinder und Jugendliche von 2 bis <18 Jahren mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren	Patientenindividuell unterschiedlich ^a			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen. BSC: Best Supportive Care; RET: Rearranged During Transfection a: Im Rahmen einer spezialisierten ambulanten Palliativversorgung wird gemäß § 37b SGB V an 365 Tagen im Jahr BSC angeboten [1].					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Selpercatinib

Selpercatinib als Monotherapie wird kontinuierlich zweimal bis dreimal täglich oral eingenommen [2]. 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

BSC

BSC beschreibt die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität. Über Behandlungsart, -dauer und -verabreichung wird patientenindividuell entschieden. Im Rahmen einer spezialisierten ambulanten Palliativversorgung wird gemäß § 37b SGB V an 365 Tagen im Jahr BSC angeboten [1].

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib (Monotherapie)	Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind	365	<12 Jahre BSA <u>0,45 bis 0,65 m²</u> : 120 mg pro Tag (3 x 40 mg pro Gabe)	43.800 mg (1.095 x 40 mg)
			<12 Jahre BSA <u>0,66 bis 1,08 m²</u> : 160 mg pro Tag (2 x 80 mg pro Gabe)	58.400 mg (730 x 80 mg)
			<12 Jahre BSA <u>1,09 bis 1,52 m²</u> : 240 mg pro Tag (2 x 120 mg pro Gabe, entsprechend: 2 x 40 mg 2 x 80 mg)	87.600 mg (730 x 40 mg + 730 x 80 mg)
			<12 Jahre BSA <u>≥1,53 m²</u> : 320 mg (2 x 160 mg pro Gabe, entsprechend: 4 x 80 mg)	116.800 mg (1.460 x 80 mg)
			≥12 Jahre <u><50 kg</u> : 240 mg pro Tag	87.600 mg (730 x 40 mg + 730 x 80 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			(2 × 120 mg pro Gabe, entsprechend: 2 × 40 mg 2 × 80 mg)	
			<u>≥12 Jahre</u> <u>≥50 kg:</u> 320 mg pro Tag (2 × 160 mg pro Gabe, entsprechend: 4 × 80 mg)	116.800 mg (1.460 × 80 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Kinder und Jugendliche von 2 bis <18 Jahren mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren	Patientenindividuell unterschiedlich		

BSA: Körperoberfläche; BSC: Best Supportive Care; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; RET: Rearranged During Transfection

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Selpercatinib

Die empfohlene Dosis von Selpercatinib für Patienten ab 12 Jahren und unter 50 kg Körpergewicht beträgt 120 mg zweimal täglich, entsprechend 2×40 mg und 2×80 mg. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 730×40 mg und 730×80 mg (87.600 mg pro Patient pro Jahr). Für Patienten ab 12 Jahren und ab 50 kg Körpergewicht beträgt die empfohlene Dosierung von Selpercatinib 160 mg zweimal täglich, entsprechend 4×80 mg [2]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.460×80 mg (116.800 mg pro Patient pro Jahr).

Die empfohlene Dosis von Selpercatinib für pädiatrische Patienten von 2 bis <12 Jahren richtet sich nach den folgenden Kategorien der Körperoberfläche [2]:

- 0,45 bis 0,65 m²: 40 mg dreimal täglich. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 1.095×40 mg (43.800 mg pro Patient pro Jahr)
- 0,66 bis 1,08 m²: 80 mg zweimal täglich. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 730×80 mg (58.400 mg pro Patient pro Jahr)
- 1,09 bis 1,52 m²: 120 mg zweimal täglich, entsprechend 2×40 mg und 2×80 mg. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 730×40 mg und 730×80 mg (87.600 mg pro Patient pro Jahr)
- $\geq 1,53$ m²: 160 mg zweimal täglich. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 1.460×80 mg (116.800 mg pro Patient pro Jahr)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

BSC

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

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel 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 17533574) 168 Hartkapseln à 40 mg 2.863,93 €	2.701,89 € (160,27 €; 1,77 €)
	Retsevmo® (PZN 17533597) 112 Hartkapseln à 80 mg 3.799,36 €	3.583,90 € (213,69 €; 1,77 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich, Tagessatz für eine vollständige Versorgung gemäß SAPV: 225,00 € ^a	bis zu 225,00 €
BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SAPV: Spezialisierte Ambulante Palliativversorgung a: Kosten gemäß dem Vertrag über die Erbringung einer spezialisierten ambulanten Palliativversorgung [1]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die angenommene Behandlungsdauer von einem Jahr wird grundsätzlich das wirtschaftlichste Arzneimittel in der entsprechenden Packungsgröße ausgewählt. Für Selpercatinib erfolgt die Berechnung der Jahrestherapiekosten tablettengenau und es wird kein Verwurf berücksichtigt.

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, wie der Herstellerrabatt (§ 130a Sozialgesetzbuch [SGB] V), wurden der Lauer-Tab. (Stand: 01. Juni 2026) entnommen [3]. 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 1,77 € (§ 130 Abs. 1 SGB V) abgezogen [4].

Der Tagessatz für eine vollständige Versorgung wurde dem Vertrag über die Erbringung einer spezialisierten ambulanten Palliativversorgung entnommen [1].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib (Monotherapie)	Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Kinder und Jugendliche von 2 bis <18 Jahren mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren	Patientenindividuell unterschiedlich		
BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden anhand der Angaben der Fachinformationen von Selpercatinib ermittelt. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels im Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt und das nur, sofern regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Testung des RET-Mutationsstatus

Die Testung des Mutationsstatus stellt eine generelle Voraussetzung für die Einleitung einer Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Die Testung des Mutationsstatus kann somit als Routineuntersuchung vor Beginn jedweder Therapie bei Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren angesehen werden, die dafür zusätzlich notwendigen GKV-Kosten werden im nachfolgenden nicht aufgeführt.

Zu bewertendes Arzneimittel**Selpercatinib**

Für Selpercatinib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie**BSC**

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
keine	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
keine	-
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Zu bewertendes Arzneimittel**Selpercatinib**

Für Selpercatinib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

BSC

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Selpercatinib (Monotherapie)	Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	Kinder und Jugendliche von 2 bis <18 Jahren mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren	Patientenindividuell unterschiedlich	
BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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. 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: 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 beziehungsweise Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib	Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind	<12 Jahre BSA 0,45 bis 0,65 m ² : 17.610,53 €	-	-	<12 Jahre BSA 0,45 bis 0,65 m ² : 17.610,53 €
		<12 Jahre BSA 0,66 bis 1,08 m ² : 23.359,35 €			<12 Jahre BSA 0,66 bis 1,08 m ² : 23.359,35 €
		<12 Jahre BSA 1,09 bis 1,52 m ² : 35.099,70 €			<12 Jahre BSA 1,09 bis 1,52 m ² : 35.099,70 €
		<12 Jahre BSA ≥1,53 m ² : 46.718,70 €			<12 Jahre BSA ≥1,53 m ² : 46.718,70 €
		>12 Jahre <50 kg: 35.099,70 €			>12 Jahre <50 kg: 35.099,70 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungs-weise Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthera-piekosten pro Patient in Euro
		<u>≥12 Jahre</u> <u>≥50 kg:</u> 46.718,70 €			<u>≥12 Jahre</u> <u>≥50 kg:</u> 46.718,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
BSC	Kinder und Jugendliche von 2 bis <18 Jahren mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren	Patientenindividuell unterschiedlich, bis zu 82.125,00 € ^a			
BSA: Körperoberfläche; BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; RET: Rearranged During Transfection a: Kosten gemäß dem Vertrag über die Erbringung einer spezialisierten ambulanten Palliativversorgung [1]					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, 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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation

Die Zielpopulation von Selpercatinib umfasst Kinder und Jugendliche von 2 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn 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 [2].

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 beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationen bezüglich des Anwendungsmodus und der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen. Für Informationen zu

Preisen wurde die Lauer-Taxe (Stand: 01. Juni 2026) [3] herangezogen. Die Berechnungen wurden in Excel mit nicht-gerundeten Zahlen durchgeführt [4].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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. Verfügbar unter: https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/online/vertraege/palliativ/sapv_vertrag.pdf. [Zugriff am: 26.03.2026]
2. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Juni. 2026.
3. WEBAPO Infosystem - Lauer - Fischer. Auszüge aus der Lauer-Taxe für das Nutzendossier Selpercatinib. 2026. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>. [Zugriff am: 02.06.2026]
4. Lilly Deutschland GmbH. Herleitungsschritte der Angaben im Abschnitt 3.3 des Moduls 3D im Rahmen der Nutzenbewertung von Selpercatinib. 2026.

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 (Stand: Juni 2026) [1].

Diagnostik

Vor Beginn der Behandlung mit Retsevmo ist das Vorliegen einer RET-Genmutation (MTC) oder Fusion (alle anderen Tumorarten) 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.

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 für Patienten ab 12 Jahren ist:

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

Die empfohlene Dosis von Retsevmo für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis unter 12 Jahren richtet sich nach den folgenden Kategorien der Körperoberfläche (BSA) (Tabelle 3-16):

Tabelle 3-16: 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 Quelle: [1]	

Retsevmo 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).

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. Für pädiatrische Patienten, die nicht in der Lage sind, Kapseln zu schlucken, stehen Tabletten zur Verfügung (siehe Fachinformation für Tabletten). 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 (H)₂-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 soll 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 3-17 und Tabelle 3-18 zusammengefasst.

Tabelle 3-17: Empfohlene Dosisanpassungen von Retsevmo bei Nebenwirkungen in Abhängigkeit von Körpergewicht und Körperoberfläche (BSA)

Dosis-anpassung	Erwachsene und Jugendliche ≥ 50 kg	Erwachsene und Jugendliche < 50 kg	Kinder und Jugendliche von 2 bis < 12 Jahren mit BSA $\geq 1,53$ m ²	Kinder und Jugendliche von 2 bis < 12 Jahren mit BSA 1,09 bis 1,52 m ²	Kinder und Jugendliche von 2 bis < 12 Jahren mit BSA 0,66 bis 1,08 m ²	Kinder und Jugendliche von 2 bis < 12 Jahren mit BSA 0,45 bis 0,65 m ²
Startdosis	160 mg zweimal täglich oral	120 mg zweimal täglich oral	160 mg zweimal täglich oral	120 mg zweimal täglich oral	80 mg zweimal täglich oral	40 mg dreimal täglich oral
Erste Dosis-reduktion	120 mg zweimal täglich oral	80 mg zweimal täglich oral	120 mg zweimal täglich oral	80 mg zweimal täglich oral	40 mg zweimal täglich oral	40 mg zweimal täglich oral
Zweite Dosis-reduktion	80 mg zweimal täglich oral	40 mg zweimal täglich oral	80 mg zweimal täglich oral	40 mg zweimal täglich oral	40 mg einmal täglich oral	40 mg einmal täglich oral
Dritte Dosis-reduktion*	40 mg zweimal täglich oral	nicht zutreffend	40 mg zweimal täglich oral	40 mg einmal täglich oral	dauerhaft absetzen	dauerhaft absetzen
* Bei Patienten, die drei Dosisreduktionen nicht tolerieren, ist Selpercatinib dauerhaft abzusetzen. BSA: Körperoberfläche; kg: Kilogramm; mg: Milligramm Quelle: [1]						

Dosisanpassungen bei pädiatrischen Patienten aufgrund von Nebenwirkungen sind auf Grundlage der aktuellen Dosis und gemäß dem schrittweisen Dosisstufen-Anpassungsschema vorzunehmen, wie es für Erwachsene bei den nachfolgend beschriebenen Nebenwirkungen dargestellt ist (Tabelle 3-18), sofern nicht anders angegeben.

Tabelle 3-18: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkung (ADR)		Dosisanpassung
Erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST)	Grad 3 oder Grad 4	• 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	• 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	• Bei einem QTcF-Intervall von > 500 ms wird die Behandlung unterbrochen, bis das QTcF-Intervall < 470 ms (oder ≤ 440 ms für Patienten im Alter von unter 12 Jahren) ist oder zum Ausgangswert zurückkehrt. • Fortsetzen der Selpercatinib Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosis.
	Grad 4	• 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	• 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	• Selpercatinib sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn der klinisch signifikante Bluthochdruck nicht kontrolliert werden kann.

Unerwünschte Arzneimittelwirkung (ADR)		Dosisanpassung
Hämorrhagische Ereignisse	Grad 3	- 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	Selpercatinib dauerhaft absetzen.
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis	Grad 2	- Selpercatinib bis zum Abklingen aussetzen. - Wiedereinnahme mit einer reduzierten Dosis. - Selpercatinib bei rezidivierender ILD/Pneumonitis absetzen.
	Grad 3 oder Grad 4	Selpercatinib absetzen.
Andere Nebenwirkungen	Grad 3 oder Grad 4	- 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.
ADR: Unerwünschte Arzneimittel-Wirkung; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; ms: Millisekunden; QTcF: QT Interval Corrected According to Fridericia's Formula Quelle: [1]		

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Dosisanpassungen aufgrund des Alters sind nicht erforderlich.

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Die engmaschige Überwachung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist wichtig. Es ist keine Dosisanpassung für Patienten mit leichter (Child-Pugh Klasse A) oder moderater (Child-Pugh Klasse B) Leberfunktionseinschränkung erforderlich. Erwachsene mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh Klasse C) sind mit 80 mg Selpercatinib zweimal täglich zu behandeln. Die Anwendung von Selpercatinib bei Patienten unter 18 Jahren mit

eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht untersucht. Bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die Behandlung mit Vorsicht einzuleiten und Dosisanpassungen sollten auf Grundlage der klinischen Beurteilung und der individuellen Verträglichkeit erfolgen. Für pädiatrische Patienten unter 12 Jahren mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die empfohlene Anfangsdosis in Tabelle 3-19 angegeben.

Tabelle 3-19: Empfohlene Anfangsdosis für pädiatrische Patienten unter 12 Jahren mit schwerer Leberfunktionsstörung

Körperoberfläche	Empfohlene Anfangsdosis
0,45 bis 0,65 m ²	40 mg einmal täglich
0,66 bis 1,08 m ²	40 mg zweimal täglich
1,09 bis 1,52 m ²	40 mg zweimal täglich
≥1,53 m ²	80 mg zweimal täglich
m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm Quelle: [1]	

Kinder und Jugendliche

Retsevmo sollte bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden, da keine Daten verfügbar sind.

Retsevmo 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. Basierend auf den Ergebnissen einer präklinischen Studie 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 Patienten sollten auf pulmonale Symptome überwacht werden, die auf eine ILD/Pneumonitis hindeuten.

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 Selpercatinib-Therapie 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: 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 begleitenden Arzneimitteln benötigen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern.

Bei allen Patienten wird vor Therapiebeginn empfohlen, eine Laborkontrolle der Schilddrüsenfunktion durchzuführen. Patienten mit bereits bestehender Hypothyreose sollten vor Beginn der Selpercatinib-Behandlung gemäß der Standardtherapie behandelt werden. Alle Patienten sollten während der Behandlung mit Selpercatinib engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenfunktionsstörung beobachtet werden. Die Schilddrüsenfunktion sollte während der Behandlung mit Selpercatinib in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

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.

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. Amodiaquin, 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-INF} und $C_{\max}$, wenn Selpercatinib auf nüchternen Magen eingenommen wurde. Die parallele Gabe von mehrfachen täglichen Omeprazol-Dosen hat die Selpercatinib AUC_{0-INF} 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. In vivo erhöhte Selpercatinib die $C_{\max}$ und AUC von Dabigatran, einem P-gp-Substrat, um 43% bzw. 38%. Daher sollte bei Einnahme eines ausgeprägten P-gp-Substrates (z. B. Fexofenadin, Dabigatranetexilat, Colchicin, Saxagliptin), insbesondere bei solchen mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Digoxin), Vorsicht geboten sein.

In vivo erhöhte Selpercatinib die $C_{\max}$ und die AUC von Rosuvastatin, einem BCRP-Substrat, um 71 % bzw. 80 %. Bei gleichzeitiger Anwendung eines BCRP-Substrats (z. B. Rosuvastatin, Prazosin) ist Vorsicht geboten.

Arzneimittel, die bei gleichzeitiger Selpercatinib-Gabe weniger wirksam sein können

Selpercatinib könnte die D2-Deiodinase hemmen und dadurch die Umwandlung von Levothyroxin (T_4) in Triiodthyronin (T_3) verringern. Die Patienten könnten daher nicht ausreichend auf die Substitution mit Levothyroxin ansprechen und eine Ergänzung mit Triiodthyronin kann erforderlich sein.

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 potentielle Nutzen das potentielle 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. Basierend auf Erkenntnissen von Tierstudien kann die männliche bzw. weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Retsevmo beeinträchtigt werden. Sowohl Männer als auch Frauen sollten sich vor der Behandlung Rat über den Erhalt der Fertilität einholen.

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 EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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]).

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.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) 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 EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der 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

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Empfehlungen zu spezifischen klinischen Maßnahmen, um das Risiko zu beherrschen: • Empfehlungen zur Überwachung der Leberfunktion (Abschnitt 4.4 der Fachinformation) • Empfehlungen zum Management von erhöhten Transaminasen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)
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: • Empfehlungen zur Überwachung des Elektrokardiogramms (Abschnitt 4.4 der Fachinformation) • Empfehlungen zum Management einer Verlängerung des QT-Intervalls (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitt 4.4 und 4.6 der Fachinformation Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Empfehlungen zu spezifischen klinischen Maßnahmen, um das Risiko zu beherrschen: • Empfehlungen für Frauen und Männer im gebärfähigen Alter (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)
Anomalien der Wachstumsfugen bei pädiatrischen Patienten	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitt 4.2 und 5.3 der Fachinformation Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Empfehlungen zu spezifischen klinischen Maßnahmen, um das Risiko zu beherrschen: • Empfehlungen zur Überwachung der offenen Wachstumsfugen bei jugendlichen Patienten und zur Behandlung von Anomalien der Wachstumsfugen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)
Fehlende Information	
Exposition und Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörungen	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation Eine klinische Pharmakologiestudie zur Untersuchung der Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Selpercatinib ist abgeschlossen. Die entsprechenden Daten zur Sicherheit und Pharmakokinetik sind in der Fachinformation beschrieben.
Exposition und Sicherheit bei Patienten mit kardiologischen Einschränkungen	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Nicht zutreffend
Quelle: [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 gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Juni. 2026.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Selpercatinib. 2026.
3. Eli Lilly and Company. EU Risk Management Plan (RMP) - Version 15.1 - Approval Date: 16. Juni. 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-21 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-21 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

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) 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)	Vor Beginn der Behandlung mit Retsevmo ist das Vorliegen einer RET- Genmutation (MTC) oder Fusion (alle anderen Tumorarten) mittels eines CE- gekennzeichneten <i>In vitro</i> - Diagnostikums (IVD) mit entsprechendem Verwendungszweck zu bestimmen. Ist kein CE- gekennzeichnetes IVD verfügbar, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden. <i>Seite 3, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung der SmPC</i>	ja
2	Überwachung auf pulmonale Symptome (enthalten in Versichertenpauschale)	Die Patienten sollten auf pulmonale Symptome überwacht werden, die auf eine ILD/Pneumonitis hindeuten. <i>Seite 8, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung der SmPC</i>	ja
3	Überprüfung Blutbild und Gerinnungsparameter - 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. <i>Seite 8, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung der SmPC</i>	ja
4	Messen des Blutdrucks (enthalten in Versichertenpauschale)	Der Blutdruck des Patienten sollte vor und während der Selpercatinib- Behandlung überwacht [werden]. <i>Seite 9, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung der SmPC</i>	ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
5	EKG-Monitoring (enthalten in Versichertenpauschale) Quantitative Bestimmung von Elektrolyten • Kalium (GOP 32081) • Calcium (GOP 32082) • Natrium (GOP 32083) • Chlorid (GOP 32084) • Eisen (GOP 32085) • Phosphat (GOP 32086) • Magnesium (GOP 32248)	Bevor eine Selpercatinib-Therapie 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: 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. <i>Seite 9, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung der SmPC</i>	ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
6	Quantitative Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone • Freies Thyroxin (GOP 32320) • Freies Trijodthyronin (GOP 32321)	Bei allen Patienten wird vor Therapiebeginn empfohlen, eine Laborkontrolle der Schilddrüsenfunktion durchzuführen. Alle Patienten sollten während der Behandlung mit Selpercatinib engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenfunktionsstörung beobachtet werden. Die Schilddrüsenfunktion sollte während der Behandlung mit Selpercatinib in regelmäßigen Abständen überprüft werden. <i>Seite 9, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung der SmPC</i>	ja
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EKG: Elektrokardiogramm; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; QTcF: QT Interval Corrected According to Fridericia's Formula; RET: Rearranged During Transfection; SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Quelle: [1]			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand: Juni 2026 [2]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, 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 3-21 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21 sind bereits vollständig im aktuell gültigen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) abgebildet.

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

Stand EBM: 2. Quartal 2026 [3]

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 gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. European Medicines Agency (EMA). EPAR Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Selpercatinib. 2026.
2. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Juni. 2026.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 2. Quartal 2026. 2026. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-2-ebm.pdf>. [Zugriff am: 02.06.2026]

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien aufzuführen, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere

Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nichtrandomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinische Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Open-Label-Extension-Studien (OLE) sind nicht zusätzlich einzubeziehen, wenn in die OLE ausschließlich Patienten eingehen, die bereits an einer für die Berechnung herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben und in die Berechnung einbezogen wurden.

In Bezug auf Multi-Kohorten-Studien sind alle Kohorten, die in Abschnitt 2.7.3 beziehungsweise Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, grundsätzlich relevant für die Berechnung. In die Berechnung einzubeziehen sind diejenigen Kohorten, bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.

Listen Sie in der nachfolgenden

Tabelle 3-22 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-22: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
Nicht zutreffend, da die Markteinführung von Selpercatinib bereits vor dem maßgeblichen Zeitpunkt erfolgte.								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) CTIS: Clinical Trials Information System; NCT: National Clinical Trial (-Nummer)								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.