

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib (Retsevmo®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.06.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-121, Safety Analysis Set	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 3-18: Empfohlene Dosis für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis unter 12 Jahren	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases)
ILD	Interstitielle Pneumonie (Interstitial Lung Disease)
IRC	Unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee)
ITT	Intention to treat
IVD	In vitro-Diagnostikum
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
m ²	Quadratmeter
MATE1	Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1-Transporter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MKI	Multikinaseinhibitor
ms	Millisekunde
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer)
N	Anzahl der Patienten in der Analyse
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
NE	Nicht errechenbar/nicht erreicht
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
P-gp	P-Glykoprotein
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PD	Progressive Erkrankung (Progressive Disease)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom (Papillary Thyroid Cancer)
PZN	Pharmazentralnummer
QT-Intervall	Elektrokardiogramm-Parameter
QTcF	QT correct Fridericia's Formel
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RET	Rearranged During Transfection
SD (Alpha-ID)	Schilddrüse

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Selpercatinib
Handelsname:	Retsevmo®
ATC-Code:	L01EX22
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	46040
Pharmazentralnummer (PZN)	• 17533568 • 17533574 • 17533580 • 17533597
ICD-10-GM-Code	C73 Bösartige Neubildung der Schilddrüse
Alpha-ID	MTC • I20619 Bösartige Neubildung der Schilddrüse • I104536 Bösartige Neubildung der Thyreoidea • I76662 Bösartiger Kropf • I74335 C-Zell-Karzinom • I133447 Familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom • I81570 Maligne Struma

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	• I20615 Medulläres Schilddrüsenkarzinom • I20616 Schilddrüsenkarzinom • I20623 Schilddrüsenkrebs • I20621 Schilddrüsenmalignom • I112023 SD-Karzinom • I20620 Struma maligna
Alpha-ID: Identifikationsnummer für Diagnosen; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; PZN: Pharmazentralnummer; SD: Schilddrüse	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit fortgeschrittenem Rearranged During Transfection (RET)-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC). Zur biomarkerbasierten Patientenauswahl siehe Abschnitt 4.2. ^b	04. Juni 2026	B
MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist die Zulassungserweiterung auf Kinder von 2 bis <12 Jahren.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden. Zur biomarkerbasierten Patientenauswahl siehe Abschnitt 4.2.	21. Juni 2022
Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist). Zur biomarkerbasierten Patientenauswahl siehe Abschnitt 4.2.	04. Juni 2026
Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Zur biomarkerbasierten Patientenauswahl siehe Abschnitt 4.2.	04. Juni 2026
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

Für den Wirkstoff Selpercatinib fand für die Zielpopulation der Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem Rearranged During Transfection (RET)-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) kein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. Der G-BA bestimmte in seiner Beratung für die Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren vom 13. Juli 2022 und in seinem Beschluss vom 20. November 2025 Cabozantinib und Vandetanib als gleichwertige zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Patienten ab 12 Jahren ohne Vorbehandlung mit Multikinaseinhibitoren (MKI). Für Patienten ab 12 Jahren nach vorangegangener Therapie mit Cabozantinib und/oder Vandetanib legte der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Cabozantinib, Vandetanib und Best Supportive Care (BSC) fest. Für Patienten in der hier vorliegenden pädiatrischen Population von 2 bis <12 Jahren ist Vandetanib ab 5 Jahren zugelassen. Eine spezifische Leitlinienempfehlung für pädiatrische Patienten zugunsten von Vandetanib liegt nicht vor. In dem hier vorliegenden fortgeschrittenen Erkrankungsstadium ist daher davon auszugehen, dass bei der Therapieentscheidung an spezialisierten Zentren auch bei pädiatrischen Patienten grundsätzlich alle verfügbaren Therapieoptionen, inklusive Cabozantinib und BSC berücksichtigt werden. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl des Anwendungsgebiets wird eine Unterteilung in Therapielinien aus Sicht der Lilly Deutschland GmbH (Lilly) als nicht sinnvoll erachtet.

Unter Berücksichtigung der Vergabe der ZVT durch den G-BA ab 12 Jahren, der fortgeschrittenen Therapiesituation in der pädiatrischen Population und aktueller Leitlinien wird daher als ZVT „*Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Cabozantinib, Vandetanib und BSC unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustands*“ angenommen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib für Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC erfolgt auf Basis der Übertragung (Evidenztransfer) der Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) LIBRETTO-531 bei Patienten ab 12 Jahren unter Berücksichtigung von Daten der einarmigen pädiatrischen Studie LIBRETTO-121.

Die Studie LIBRETTO-121 ist eine internationale, multizentrische, offene Phase 1/2-Studie, die in eine Dosisescalations- und eine sich anschließende Dosisexpansionsphase aufgeteilt ist. In der Studie wird das Sicherheitsprofil (inklusive der dosislimitierenden Toxizität) von Selpercatinib, die maximal tolerierbare Dosis von Selpercatinib für weitere klinische Untersuchungen und die Anti-Tumoraktivität sowie die pharmakokinetischen Eigenschaften von Selpercatinib bei Patienten im Alter von 6 Monaten bis zu 21 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit vorliegender Alteration im RET-Gen untersucht. Die Studie wurde an 27 Studienzentren in 11 Ländern durchgeführt. Bis zum finalen Datenschnitt vom 08. November 2024 befanden sich 14 pädiatrische Patienten zwischen 2 und 20 Jahren mit RET-mutiertem MTC in der Studie LIBRETTO-121. Davon waren 5 Patienten unter 12 Jahren.

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

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

In Hinblick auf die Seltenheit von fortgeschrittenen RET-mutierten MTC und auf den hohen therapeutischen Bedarf in dieser speziellen Therapiesituation liefert die Zulassungsstudie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

LIBRETTO-121 somit hinreichende und derzeit bestverfügbare Evidenz für die Übertragung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzen von Patienten ab 12 Jahren der Studie LIBRETTO-531 auf pädiatrische Patienten von 2 bis <12 Jahre.

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

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

	Studienpopulation N=36	Patienten mit RET-mutierten MTC N=14 (bzw. N=15 ^a)
	n/N (%)	n/N (%)
Gesamtüberleben		
Ereignisse	4/36 (11,1)	0
KM-Schätzer in Monaten (95%-KI)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
Progressionsfreies Überleben nach IRC Bewertung		
Ereignisse	5/36 (13,9)	2/14 (14,3)
KM-Schätzer in Monaten (95%-KI)	NE (37,0; NE)	NE (28,5; NE)
Progressionsfreies Überleben nach Prüfarzt Bewertung		
Ereignisse	6/36 (16,7)	2/14 (14,3)
KM-Schätzer in Monaten (95%-KI)	NE (47,9; NE)	NE (47,9; NE)
Objektive Response Rate nach IRC Bewertung (bestätigte CR und PR)		
Anzahl der Patienten	19/36	8/14
Anteil in % (95%-KI)	52,8 (35,5; 69,6)	57,1 (28,9; 82,3)
Objektive Response Rate nach IRC Bewertung (bestätigte und unbestätigte CR und PR)		
Anzahl der Patienten	21/36	8/14
Anteil in % (95%-KI)	58,3 (40,8; 74,5)	57,1 (28,9; 82,3)
Klinische Nutzenrate nach IRC Bewertung (bestätigte CR und PR sowie SD)		
Anzahl der Patienten	28/36	11/14
Anteil in % (95%-KI)	77,8 (60,8; 89,9)	78,6 (49,2; 95,3)
Bestes Ansprechen nach IRC Bewertung		
CR	10/36 (27,8)	5/14 (35,7)
PR	9/36 (25,0)	3/14 (21,4)
SD	7/36 (19,4)	3/14 (21,4)
PD	2/36 (5,6)	0
NE	6/36 (16,7)	3/14 (21,4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Studienpopulation N=36	Patienten mit RET-mutierten MTC N=14 (bzw. N=15^a)
	n/N (%)	n/N (%)
Dauer des Ansprechens nach IRC Bewertung (DOR, bestätigte CR und PR)		
Ereignisse	2/19 (10,5)	2/8 (25,0)
KM-Schätzer in Monaten (95%-KI)	NE (33,4; NE)	NE (24,9; NE)
Sicherheit^a		
Jegliche UE		
	35/36 (97,2)	15/15 (100,0)
Therapiebezogene UE		
	33/36 (91,7)	15/15 (100,0)
Jegliche UE vom CTCAE Grad ≥ 3		
	19/36 (52,8)	9/15 (60,0)
Therapiebezogene UE vom CTCAE Grad ≥ 3		
	13/36 (36,1)	7/15 (46,7)
Jegliche schwerwiegende UE		
	15/36 (41,7)	8/15 (53,3)
Therapiebezogene schwerwiegende UE		
	5/36 (13,9)	1/15 (6,7)
Behandlungsabbruch aufgrund UE		
	1/36 (2,8)	0
Behandlungsabbruch aufgrund therapiebezogener UE		
	0	0
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen		
	0	0
UESI		
Erkrankung der Leber – ALT erhöht	12/36 (33,3)	4/15 (26,7)
Erkrankung der Leber – AST erhöht	14/36 (38,9)	3/15 (20,0)
Erkrankung der Leber – SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche	24/36 (66,7)	7/15 (46,7)
Hypertonie	3/36 (8,3)	1/15 (6,7)
Überempfindlichkeit	4/36 (11,1)	2/15 (13,3)
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert	5/36 (13,9)	3/15 (20,0)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Studienpopulation N=36	Patienten mit RET-mutierten MTC N=14 (bzw. N=15 ^a)
	n/N (%)	n/N (%)
Schwerwiegend UESI		
Erkrankung der Leber – ALT erhöht	0	0
Erkrankung der Leber – AST erhöht	0	0
Erkrankung der Leber – SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche	2/36 (5,6)	0
Hypertonie	0	0
Überempfindlichkeit	1/36 (2,8)	0
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert	0	0
Häufige UE nach PT (bei mind. 10 Patienten in der Studienpopulation)		
Diarrhö	17/36 (47,2)	5/15 (33,3)
Übelkeit	15/36 (41,7)	9/15 (60,0)
AST erhöht	14/36 (38,9)	3/15 (20,0)
Pyrexie	14/36 (38,9)	7/15 (46,7)
Abdominalschmerzen	12/36 (33,3)	5/15 (33,3)
ALT erhöht	12/36 (33,3)	4/15 (26,7)
Kopfschmerzen	12/36 (33,3)	8/15 (53,3)
Husten	11/36 (30,6)	6/15 (40,0)
Erbrechen	11/36 (30,6)	9/15 (60,0)
Arthralgie	10/36 (27,8)	8/15 (53,3)
Coronavirus-Infektion	10/36 (27,8)	6/15 (40,0)
Epistaxis	10/36 (27,8)	6/15 (40,0)
Schmerzen an den Extremitäten	10/36 (27,8)	7/15 (46,7)
Infektion der oberen Atemwege	10/36 (27,8)	8/15 (53,3)
Häufige schwere UE nach PT (bei mind. 5% der Patienten in der Studienpopulation)		
Gewichtszunahme	4/36 (11,1)	3/15 (20,0)
ALT erhöht	3/36 (8,3)	1/15 (6,7)
Erbrechen	3/36 (8,3)	3/15 (20,0)
Anämie	2/36 (5,6)	1/15 (6,7)
Obstipation	2/36 (5,6)	2/15 (13,3)
Hypertonie	2/36 (5,6)	0
Hypokaliämie	2/36 (5,6)	2/15 (13,3)
Neutrophilenzahl vermindert	2/36 (5,6)	0

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Studienpopulation N=36	Patienten mit RET-mutierten MTC N=14 (bzw. N=15^a)
	n/N (%)	n/N (%)
Datenschnitt: 08. November 2024; ITT-Population. ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CR: Komplettes Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens; IRC: Unabhängiges Expertenkomitee; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PD: Progressive Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; PT: Preferred Term; QT-Intervall: Elektrokardiogramm-Parameter; RET: Rearranged During Transfection; SD: Stabile Erkrankung; SMQ: Standardised MedDRA Queries; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse a: Umfasst alle MTC-Patienten einschließlich einem Patienten mit RET-Fusions-positivem MTC		

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts zum 08. November 2024 war kein Patient verstorben. Von den 14 Patienten konnten laut Bewertung des unabhängigen Expertenkomitees 3 Patienten ein partielles und 5 Patienten ein komplettes Ansprechen erreichen. Die objektive Ansprechrage lag mit 57,1% tendenziell niedriger als die der erwachsenen Patienten in der Studie LIBRETTO-531 mit 82,4%. Das progressionsfreie Überleben lag dagegen nach 42 Monaten mit 71,1% (95%-Konfidenzintervall [KI]: 23,3; 92,3) tendenziell höher als in der Studie LIBRETTO-531 mit 64,1%. Das mediane progressionsfreie Überleben sowie die mediane Dauer des Ansprechens wurden wie in der Studie LIBRETTO-531 im Selpercatinib-Arm nicht erreicht.

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

In den bisher durchgeführten Studien zu Selpercatinib zeigten sich über die verschiedenen Anwendungsgebiete hinweg konsistente Sicherheitssignale. Vor diesem Hintergrund erfolgt die Darstellung zur Sicherheit auf Basis der Gesamtpopulation der Studie. Insgesamt wurde Selpercatinib in der Studie LIBRETTO-121 bei Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten gut vertragen. Die wichtigsten Toxizitäten sind leicht identifizierbar, meist geringgradig und beherrschbar. Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts trat in der gesamten Studienpopulation bei 35 der 36 Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Dies spiegelt die Morbidität von Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren wider. Es hatten 19 Patienten (52,8%) ein UE vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 und bei 15 Patienten (41,7%) traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf. Eine Patientin mit papillärem Schilddrüsenkarzinom (PTC) brach die Behandlung aufgrund von Schwangerschaft ab. Die zwei häufigsten UE unabhängig vom Schweregrad nach Preferred Term (PT) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) waren Diarrhö und Übelkeit. Es zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zur zulassungsbegründenden Studie von Selpercatinib bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, einschließlich RET-Fusions-positiver solider Tumoren, medullärem Schilddrüsenkarzinom und anderen Tumoren mit RET-Aktivierung (LIBRETTO-001) oder der LIBRETTO-531.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

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

Die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib für Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC erfolgt auf Basis der Übertragung (Evidenztransfer) der Ergebnisse der RCT LIBRETTO-531 bei Patienten ab 12 Jahren unter Berücksichtigung von Daten der einarmigen pädiatrischen Studie LIBRETTO-121.

Die Studie LIBRETTO-531, auf deren Basis der G-BA für Patienten ab 12 Jahren einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitete, zeigt eine deutliche Überlegenheit der Behandlung mit Selpercatinib im Vergleich zur Therapie mit Cabozantinib bzw. Vandetanib. Es liegen durchweg signifikante Vorteile in patientenrelevanten Endpunkten in allen Nutzendimensionen vor. Das Sterberisiko ist unter Selpercatinib um über 70% verringert, was besonders in dem hier vorliegenden fortgeschrittenen Krankheitsstadium von entscheidender Bedeutung ist. Einhergehend mit den vorteilhaften Raten des Gesamt- und des progressionsfreien Überlebens wie auch dem hohen Tumoransprechen zeigte ein signifikanter Anteil der Patienten eine klinisch relevante Verzögerung der Verschlechterung belastender Symptome, insbesondere der häufig durch die Erkrankung bedingten Diarrhö. Die verringerte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Symptomlast unter Selpercatinib geht mit einer Stabilisierung bzw. Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für einen hohen Anteil der Patienten einher, wie anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ)-C30 nachgewiesen. Selpercatinib weist durch den hochselektiven Wirkmechanismus generell ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Im Vergleich zu den MKI Cabozantinib und Vandetanib zeigt Selpercatinib in allen Gesamtraten der UE deutliche Vorteile. Insgesamt traten bei der Therapie mit Selpercatinib im Gegensatz zur ZVT nur wenige Behandlungsabbrüche aufgrund von UE auf. Dies ist auch darin begründet, dass die beobachteten UE unter Selpercatinib gut handhabbar sind, sodass eine Therapie mit Selpercatinib mit wenigen Ausnahmen fortgeführt werden kann. Der aktuellste Datenschnitt der Studie LIBRETTO-531 ist vollumfänglich im Rahmen der vorangegangenen Nutzenbewertung für Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC dargestellt worden.

Der G-BA vergab für die Erstlinienbehandlung von Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC mit Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib bzw. Vandetanib einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU (Europäische Union)-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und entsprechend des „Reflection Paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Älteren auf Jüngere übertragen werden. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in § 5 Absatz 5a der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) verankert.

Für einen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Das Konzept der Vergleichbarkeit beruht dabei auf den folgenden Kriterien:

Kriterium 1: Der Wirkmechanismus muss identisch sein.

Für die Behandlung mit Selpercatinib ist grundsätzlich das Vorliegen einer RET-Alteration entscheidend. Patienten der Zielpopulation von 2 bis <12 Jahren haben dieselben onkogenen Mutationen im Gen der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase wie jugendliche bzw. erwachsene Patienten. Diese Mutationen führen zu einer konstitutiven Aktivierung der RET-Kinase, wodurch die nachgeschalteten Signaltransduktionswege dauerhaft aktiviert werden, sodass das Überleben und die Proliferation von Tumorzellen begünstigt werden. Selpercatinib ist ein Präzisionsonkologikum, das hochselektiv sowohl den Wildtyp der RET-Kinase als auch die mutierte RET-Kinase inhibiert. Dieser Wirkmechanismus ist unabhängig vom Alter der Patienten.

Im Rahmen der Studie LIBRETTO-121 wurde in Phase 1 die Sicherheit und Pharmakokinetik von Selpercatinib untersucht und für Patienten von 2 bis <12 Jahren die adäquate, körporgewichtsangepasste Dosierung von 92 mg/m² gefunden. Es konnte gezeigt werden, dass mit dieser Dosierung vergleichbare pharmakokinetische Parameter wie bei Patienten ab 12 Jahren erreicht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hinsichtlich des Wirkmechanismus von Selpercatinib ist demnach kein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist und das Kriterium 1 der Vergleichbarkeit erfüllt ist. Auch der G-BA sah das Kriterium in einer früheren Nutzenbewertung von Vandetanib in der gleichen Indikation als erfüllt an.

Kriterium 2: Das Erscheinungsbild der Erkrankung darf sich nicht unterscheiden.

Das fortgeschrittene MTC ist sowohl bei Erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten eine lebensbedrohliche Erkrankung. Die sporadische Form des MTC spielt mit zunehmendem Alter aufgrund seiner altersabhängigen Inzidenz eine größere Rolle, jedoch gibt es molekularbiologisch keinen Unterschied zwischen vererbten und sporadischen, also neu auftretenden RET-Mutationen. Folglich ist auch das Erscheinungsbild der Erkrankung zwischen den Altersgruppen vergleichbar. Im vorliegenden Fall lag bei ca. 70% der Patienten eine M918T-Mutation vor, die generell mit einem aggressiven Krankheitsverlauf assoziiert ist. Eine vergleichbare Prozentzahl an Patienten (62,5%) wies auch in der Studie LIBRETTO-531 eine M918T-Mutation auf.

Hinsichtlich des Erscheinungsbilds des fortgeschrittenen MTC ist demnach kein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, wodurch die Vergleichbarkeit des Erscheinungsbilds gegeben ist und das Kriterium 2 der Vergleichbarkeit erfüllt ist. Auch der G-BA sah das Kriterium in einer früheren Nutzenbewertung von Vandetanib in der gleichen Indikation als erfüllt an.

Kriterium 3: Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen übertragbar sein.

Die Ergebnisse der einarmigen Studie LIBRETTO-121 zeigen für die pädiatrische Population in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib gleichgerichtete klinische Effekte zu denen erwachsener Patienten. Die vergleichbare Wirksamkeit wird u. a. anhand der Endpunkte objektive Ansprechrates und progressionsfreies Überleben festgestellt. Das konsistente Sicherheitsprofil zeigt sich insbesondere anhand der dargestellten Gesamtraten unerwünschter Ereignisse sowie häufiger unerwünschter Ereignisse nach PT.

Mit der ZVT des vorliegenden Anwendungsgebiets (patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Cabozantinib, Vandetanib und BSC) ist gegenüber des Vergleichsarms der Studie LIBRETTO-531 (Prüfarztentscheidung unter Auswahl von Cabozantinib und Vandetanib) ein weiteres maßgebliches Kriterium des G-BA – der identischen ZVT – für die Übertragbarkeit der Evidenz erfüllt.

Auch aus Sicht der EMA sind alle drei Kriterien für die vorliegende Indikation gegeben. So stellt sie fest, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung, ein vergleichbares Erkrankungsbild, sowie auf Basis der Studiendaten aus den Studien LIBRETTO-001 bzw. LIBRETTO-531 bei Patienten ab 12 Jahren und der pädiatrischen Studie LIBRETTO-121, vergleichbare pharmakokinetische Parameter sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib vorliegt. Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung eines Evidenztransfers auf jüngere Patienten sind zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien zu berücksichtigen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Da nahezu alle Patienten mit einem hereditären MTC Keimbahnmutationen im RET-Gen aufweisen und bei pädiatrischen Patienten vornehmlich die hereditäre Form auftritt, sind RET-Mutationen in der hier vorliegenden Population maßgebliche onkogene Treiber des MTC. MTC-Patienten, die eine Mutation des RET-Rezeptors aufweisen, zeigen ein signifikant kürzeres Überleben. Vor allem die Mutation M918T ist mit einem aggressiven Verlauf assoziiert.

Für Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien beschränkten sich die Behandlungsoptionen vor Zulassung von Selpercatinib im Wesentlichen auf eine systemische Therapie mit den MKI Cabozantinib oder Vandetanib. Diese Substanzen binden jedoch sehr unspezifisch an die Tyrosinkinase-Rezeptoren der Zellen. Die Folge ist ein breites Spektrum an ausgeprägten Nebenwirkungen, die zu häufigen Dosisreduktionen und Therapieabbrüchen unter Therapie mit MKI führen.

Selpercatinib ist ein Präzisionsonkologikum und die einzige zugelassene zielgerichtete Therapie in der EU, die hochselektiv gegenüber einer veränderten RET-Kinase aufgrund von RET-Fusionen bzw. RET-Mutationen wirkt. Laut der deutschen S3-Leitlinie für das Schilddrüsenkarzinom ist Selpercatinib die Therapie der Wahl für fortgeschrittenes RET-mutiertes MTC. Auch internationale Leitlinien haben Selpercatinib als zielgerichtete Therapie für Patienten mit Veränderungen im RET-Gen bereits aufgenommen.

In der direkt vergleichenden Studie LIBRETTO-531 konnte für Selpercatinib zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem MTC eine nachhaltige und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in allen Nutzendimensionen gezeigt werden. Aufgrund der Aussagesicherheit einer hochwertigen RCT vergab der G-BA in der Gesamtschau einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Die in diesem Dossier gezeigten Effekte bei pädiatrischen Patienten mit fortgeschrittenem MTC der Studie LIBRETTO-121 zeigen durchweg mit Erwachsenen vergleichbare pharmakokinetische Parameter sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib. Auf Basis der identischen zugrundeliegenden genetischen Ursache der Erkrankung, einem vergleichbaren Erkrankungsbild, sowie auf Basis der Studiendaten erwachsener Patienten der RCT LIBRETTO-531 und der pädiatrischen Studie LIBRETTO-121, kann somit für die Population der 2 bis <12-jährigen Patienten mittels Evidenzübertragung ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

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

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

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

Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Zulassungserweiterung von Selpercatinib für die pädiatrische Teilpopulation im Alter von 2 bis <12 Jahren.

Als Schilddrüsenkarzinome werden bösartige Neubildungen der Schilddrüse bezeichnet. Es ist der häufigste maligne Tumor des endokrinen Systems. Im Vergleich zu anderen soliden Tumoren handelt es sich jedoch um eine seltene Tumorerkrankung. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 51 Jahren für Frauen und 56 Jahren bei Männern. Kinder sind somit deutlich weniger häufig von Schilddrüsenkrebs betroffen als Erwachsene. Im Jahr 2023 entfiel lediglich ein Anteil von 0,2% aller Neuerkrankungen auf Personen unter 15 Jahren. Das MTC ist innerhalb der Gruppe der Schilddrüsenkarzinome eine eher seltene Entität und entsteht nicht aus dem hormonaktiven Schilddrüsenepithelgewebe, sondern aus den parafollikulären, Calcitonin-produzierenden C-Zellen. Durch seinen Ursprung unterscheidet es sich wesentlich von anderen Subtypen des Schilddrüsenkarzinoms. Innerhalb der Entität MTC wird zwischen der spontanen („sporadischen“) und der hereditären Form unterschieden, wobei die hereditäre Form bei Kindern mit 90-95% dominiert.

Grundsätzlich kann jedes Schilddrüsenkarzinom durch die lokale Raumforderung im Hals Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Heiserkeit und Atemnot verursachen. Die Schmerzen beeinträchtigen dabei bereits im Kindesalter das tägliche Leben sowie die Stimmung der Patienten. Speziell beim MTC treten darüber hinaus Hypercalcitoninämie-bedingte Durchfälle auf, die eine hohe Belastung darstellen.

Nahezu alle Patienten mit einem hereditären MTC weisen Keimbahnmutationen im RET-Gen auf. Da bei Kindern vornehmlich die hereditäre Form auftritt, kann hier die Entstehung der MTC fast ausschließlich auf das Vorhandensein von RET-Mutationen zurückgeführt werden.

Frauen sind insgesamt häufiger von Schilddrüsenkrebs betroffen, doch die hereditäre Form des MTC tritt aufgrund der autosomalen Vererbung des RET-Gens unabhängig vom Geschlecht auf. Daher ist die geschlechtsspezifische Inzidenz des MTC bei Kindern nur gering ausgeprägt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MTC-Patienten, die eine Mutation des RET-Rezeptors aufweisen, zeigen ein signifikant kürzeres Überleben, was sowohl für die hereditäre als auch die sporadische Form gilt. Vor allem die Mutation M918T ist mit einem aggressiven Verlauf assoziiert. Aufgrund der Bedeutung von Treibermutationen wie RET im Zusammenhang mit dem Auftreten von MTC ist eine molekularpathologische Untersuchung des Tumors, insbesondere der Nachweis einer RET-Mutation, von zentraler Bedeutung.

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

Die primäre therapeutische Möglichkeit für einen Patienten mit einem MTC ist die operative Entfernung der gesamten Schilddrüse. Bei der Hälfte der Patienten, die in kurativer Intention operiert wurden, treten Rezidive oder Fernmetastasen auf, dann ist eine Heilung nicht mehr möglich.

Für Erwachsene und Kinder in fortgeschrittenen Krankheitsstadien des RET-mutierten MTC beschränkten sich die Behandlungsoptionen vor Zulassung von Selpercatinib im Wesentlichen auf eine systemische Therapie mit den MKI Cabozantinib oder Vandetanib, und im weiteren Behandlungsverlauf auch auf „Best Supportive Care“. MKI binden sehr unspezifisch an die Rezeptoren der Tumorzelle, sodass sowohl defekte, den Krebs auslösende Zellrezeptoren als auch zahlreiche intakte verwandte Rezeptoren erfasst werden. Die Folge ist ein breites Spektrum an ausgeprägten Nebenwirkungen, die zu häufigen Dosisreduktionen und Therapieabbrüchen unter Therapie mit MKI führen. In der pädiatrischen Studie zu Vandetanib wurde beispielsweise Diarrhö, die auch als ein schwer belastendes Symptom des MTC gilt, als primär dosislimitierende Toxizität identifiziert.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Selpercatinib

Selpercatinib ist ein Präzisionsonkologikum und wirkt hochselektiv gegenüber einer veränderten RET-Kinase aufgrund von RET-Fusionen bzw. RET-Mutationen. 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 und anhaltendem Ansprechen gleichzeitig die hohen Belastungen der Patienten durch die bekannten Toxizitäten der oben genannten Therapieoptionen zu vermeiden. Dies bestätigen auch die Daten der randomisierten kontrollierten Phase 3-Studie LIBRETTO-531 zu Selpercatinib als Erstlinientherapie für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC. Die Daten der Studie LIBRETTO-121 zeigen für die pädiatrische Population in Bezug auf die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib vergleichbare klinische Effekte zu der Population erwachsener Patienten.

Laut der deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ist der Einsatz von Selpercatinib bei Vorliegen einer RET-Mutation beim fortgeschrittenen MTC der Therapie mit MKI vorzuziehen. Internationale Leitlinien, wie z. B. die aktualisierte Fassung der European Society for Medical Oncology (ESMO)-Leitlinie „ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer“ sowie die Therapieleitlinie des National Comprehensive Cancer Network®, haben Selpercatinib als zielgerichtete Therapie für Patienten mit Veränderungen im RET-Gen ebenfalls bereits aufgenommen.

Insgesamt bietet der hochspezifische RET-Kinase-Inhibitor Selpercatinib

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

eine unabdingbare Behandlungsoption für Erwachsene und Kinder mit einem fortgeschrittenen RET-mutierten MTC.

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC	Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC	Erheblicher Zusatznutzen	0-1
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET- mutierten MTC	<u>BSA 0,45 bis 0,65 m²:</u> 17.610,53 €
		<u>BSA 0,66 bis 1,08 m²:</u> 23.359,35 €
		<u>BSA 1,09 bis 1,52 m²:</u> 35.099,70 €

BSA: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Stand der Lauer Taxe: 01. Juni 2026

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population/Patienten- gruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodie- rung ^a	Kurz- bezeichnung			
B	Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC	Cabozantinib	Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET- mutierten MTC	67.650,66 €
		Vandetanib		<u>BSA 0,7 m² bis <0,9 m²:</u> 27.646,20 €
				<u>BSA 0,9 m² bis <1,2 m²:</u> 39.495,35 €
				<u>BSA 1,2 m² bis <1,6 m²:</u> 55.292,39 €
		BSC		Patientenindividuell unterschiedlich
BSA: Körperoberfläche; BSC: Best Supportive Care; m²: Quadratmeter; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Stand der Lauer Taxe: 01. Juni 2026				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

Es bestehen keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ALT und AST sollten vor Beginn der Selpercatinib-Therapie überprüft werden, alle 2 Wochen während der ersten 3 Monate der Behandlung, monatlich für die nächsten 3 Monate der Behandlung und ansonsten wenn klinisch indiziert.

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

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

Spezielle Notfallmaßnahmen sind nicht vorgesehen.

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

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

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

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

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

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

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