

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Selpercatinib (Retsevmo<sup>®</sup>)*

Lilly Deutschland GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 15.05.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
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 .....	11
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 .....	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	26

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
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: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Kohorte Tumoragnostik .....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	25

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
Alpha ID	Identifikationsnummer für Diagnosen
ALT	Alaninaminotransferase
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BSC	Best-Supportive-Care
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases)
KI	Konfidenzintervall
MATE1	Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1-Transporter
MID	Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference)
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer)
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Anzahl der Patienten in der Teilpopulation
N'	Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30 Fragebogen
NE	Nicht schätzbar (Not Estimable)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
ORR	Objektive Ansprechrate (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
P-gp	P-Glykoprotein
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire C30
RET	Rearranged During Transfection
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SD*	Stabile Erkrankung (Stable Disease) für eine Dauer von mindestens 16 Wochen
SGB	Sozialgesetzbuch
STD	Standardabweichung
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis

## 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 ggf. 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- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Eli Lilly Niederlande B.V.
<b>Anschrift:</b>	Papendorpseweg 83 3528 BJ 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 bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Selpercatinib
<b>Handelsname:</b>	Retsevmo®
<b>ATC-Code:</b>	L01EX22
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	46040
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 17533568</li> <li>• 17533574</li> <li>• 17533580</li> <li>• 17533597</li> </ul>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	C00-C80 <sup>a</sup> (Bösartige Neubildungen), ohne C33-C34 (Bronchus oder Lunge) und C73 (Bösartige Neubildung der Schilddrüse)
<b>Alpha-ID</b>	Es können keine genauen Angaben gemacht werden
<p>a: solide Tumoren.          Alpha-ID: Identifikationsnummer für Diagnosen; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases); PZN: Pharmazentralnummer</p>	

### 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 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Retsevmo <sup>®</sup> als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind	29. April 2024	D
RET: Rearranged During Transfection a: Angabe „A“ bis „Z“		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Retsevmo <sup>®</sup> als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen	11. Februar 2021
Retsevmo <sup>®</sup> 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	21. Juni 2022
Retsevmo <sup>®</sup> als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC)	02. September 2022
Retsevmo <sup>®</sup> als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Jod ist (wenn radioaktives Jod angemessen ist)	29. Februar 2024
MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Cancer); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer); 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. 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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
D	Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von tumorspezifischer Standardtherapie und BSC unter Berücksichtigung der Histologie und des jeweiligen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums
BSC: Best-Supportive-Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RET: Rearranged During Transfection a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

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

Ein zentraler Aspekt des Beratungsgesprächs war die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der G-BA legte hierfür eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von tumorspezifischer Standardtherapie und Best-Supportive-Care (BSC) unter Berücksichtigung der Histologie und des jeweiligen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums fest. Dieser Festlegung wird gefolgt.

### 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 Quantifizierung des Zusatznutzens von Selpercatinib für Erwachsene mit fortgeschrittenen Rearranged During Transfection (RET)-Fusions-positiven soliden Tumoren, die kein nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) oder Schilddrüsenkarzinom sind, und deren Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind, erfolgt auf Basis der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 zum Datenschnitt vom 24. September 2021. Bei diesen Patienten handelt es sich um die maßgeblich bewertungsrelevante Population für die vorliegende Nutzenbewertung nach der Indikationserweiterung.

Die nachfolgende Tabelle 1-7 fasst die bewertungsrelevanten Studienergebnisse zusammen. Ergebnisse zu Analysen hinsichtlich der Wirksamkeit basieren auf dem Efficacy Analysis Set. Dieses umfasst alle Patienten, die die erste Dosis des Prüfpräparats erhalten haben und für die eine Nachbeobachtungszeit von mindestens sechs Monaten vorliegt (41 Patienten). Die Sicherheitsanalysen werden basierend auf dem Safety Analysis Set durchgeführt, welches alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis Selpercatinib erhielten (45 Patienten).

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 24. September 2021) – Kohorte Tumoragnostik

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik
<b>Mortalität (N=41<sup>a</sup>)</b>	
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	18,04 [10,74; NE]
12-Monats-Überlebensrate, % [95%-KI]	66,8 [48,6; 79,8]
24-Monats-Überlebensrate, % [95%-KI]	47,4 [28,7; 64,0]
<b>Morbidität (N=41<sup>a</sup>)</b>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI]	13,24 [7,39; 26,22]
12-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, % [95%-KI]	53,1 [34,1; 68,8]
24-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, % [95%-KI]	32,1 [14,0; 51,7]
<b>Tumoransprechen</b>	
Objektive Ansprechrate (CR+PR), n (%) [95%-KI]	18 (43,9) [28,5; 60,3]
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) [95%-KI] <sup>b</sup>	24,54 [9,23; NE]
Mediane Zeit bis zum Ansprechen (Monate) (min; max) <sup>b</sup>	1,87 (1,64; 3,94)
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen<sup>c</sup></b>	
<b>Fatigue (N'=28)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	9 (32,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	7 (25,0)
<b>Schmerzen (N'=28)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	10 (35,7)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (7,1)
<b>Übelkeit und Erbrechen (N'=28)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	6 (21,4)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (3,6)
<b>Dyspnoe (N'=28)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	4 (14,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (3,6)
<b>Schlaflosigkeit (N'=28)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	6 (21,4)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (10,7)
<b>Appetitverlust (N'=28)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	11 (39,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	0 (0,0)
<b>Verstopfung (N'=28)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	8 (28,6)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (3,6)
<b>Diarrhö (N'=28)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	2 (7,1)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (7,1)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
<b>EORTC QLQ-C30 – Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus<sup>c</sup></b>	
<b>Globaler Gesundheitsstatus (N'=28)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	8 (28,6)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (3,6)
<b>Physische Funktion (N'=28)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	8 (28,6)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (7,1)
<b>Emotionale Funktion (N'=28)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	4 (14,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (10,7)
<b>Rollenfunktion (N'=28)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	7 (25,0)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (3,6)
<b>Kognitive Funktion (N'=28)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	6 (21,4)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (3,6)
<b>Soziale Funktion (N'=28)</b>	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	11 (39,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (10,7)
<b>Sicherheit (N=45<sup>d</sup>)</b>	
<b>Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)</b>	
Unerwünschte Ereignisse, n (%)	45 (100)
CTCAE-Grad<3, n (%)	16 (35,6)
CTCAE-Grad≥3, n (%)	29 (64,4)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	18 (40,0)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)	4 (8,9)
Behandlungsabbruch aufgrund therapiebezogener <sup>e</sup> unerwünschter Ereignisse	1 (2,2)
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Gesamtrate)</b>	
Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht), n (%)	20 (44,4)
Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt), n (%)	26 (57,8)
Überempfindlichkeit, n (%)	1 (2,2)
Hypertonie, n (%)	14 (31,1)
Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert, n (%)	7 (15,6)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnis Selpercatinib Kohorte Tumoragnostik
<p>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Kleinster relevanter Unterschied (Minimally Important Difference); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Teilpopulation; N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert für den gesamten EORTC QLQ-C30-Fragenbogen (d. h., für sämtliche EORTC-Skalen, nicht für eine einzelne Skala); NE: Nicht schätzbar (Not Estimable); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30; QT-Intervall: Elektrokardiogramm-Parameter</p> <p>a: Die Analysen zur Wirksamkeit umfassen alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selpercatinib erhalten haben und für die eine Nachbeobachtungszeit von mindestens sechs Monaten vorliegt, entsprechend der Beschreibung der Analysepopulationen in Abschnitt 4.2.5.2 in Modul 4 D.</p> <p>b: Bezogen auf die Responder</p> <p>c: MID von 10 Punkten</p> <p>d: Die Analysen zur Sicherheit umfassen alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selpercatinib erhalten haben, entsprechend der Beschreibung der Analysepopulationen in Abschnitt 4.2.5.2 in Modul 4 D.</p> <p>e: In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt.</p>	

**Mortalität**

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein herausragendes Therapieziel bei der Behandlung einer lebensbedrohlichen Erkrankung wie fortgeschrittenen oder metastasierten RET-Fusions-positiven soliden Tumoren.

Das mediane Gesamtüberleben lag bei 18,04 Monaten [95%-Konfidenzintervall (KI): 10,74; nicht schätzbar (Not Estimable, NE)]. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 66,8% [95%-KI: 48,6; 79,8], die 2-Jahres-Überlebensrate bei 47,4% [95%-KI: 28,7; 64,0].

**Morbidität*****Progressionsfreies Überleben***

Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens besitzt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine hohe Relevanz für die Therapie und den Patienten selbst. In der Zeit ohne Progress kann sich der Zustand des Patienten stabilisieren. Außerdem kann durch den verzögerten Progress der Beginn einer Folgetherapie herausgezögert werden.

Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 13,24 Monaten [95%-KI: 7,39; 26,22]. Die 1-Jahres-Rate für das progressionsfreie Überleben lag bei 53,1% [95%-KI: 34,1; 68,8], die 2-Jahres Rate lag bei 32,1% [95%-KI: 14,0; 51,7].

***Tumoransprechen***

Der primäre Endpunkt der Studie LIBRETTO-001 ist die objektive Ansprechrates; sie erlaubt auch in nicht kontrollierten klinischen Studien eine Bewertung der Anti-Tumoraktivität des Prüfpräparats und damit einhergehend des Therapieerfolgs. Die Dauer des Ansprechens reflektiert den Erhalt des Therapieeffekts. Auch im klinischen Alltag gilt das Tumoransprechen



---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

als wichtiger Indikator für den Therapieerfolg. Die Zeit bis zum Ansprechen umfasst die Zeit von der erstmaligen Gabe des Prüfpräparats bis zum ersten dokumentierten objektiven Ansprechen.

Die objektive Ansprechrates (komplettes Ansprechen [Complete Response, CR]+partiell Ansprechen [Partial Response, PR]) lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 43,9% [95%-KI: 28,5; 60,3]. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 24,54 Monate [95%-KI: 9,23; NE]. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 1,87 Monate [95%-KI: 1,64; 3,94].

**Symptomatik**

Als weitere Komponente für die Zielgröße „Morbidity“ stehen die Ergebnisse der Symptomskalen des Fragebogens European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Core Quality of Life Questionnaire C30 (QLQ-C30) zur Verfügung. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird die Zeit bis zur ersten bzw. zur anhaltenden Verbesserung und Verschlechterung basierend auf dem kleinsten relevanten Unterschied (Minimally Important Difference, MID) von 10 Punkten herangezogen.

Zu Baseline zeigten sich insbesondere für folgende Symptome eine klinisch relevante Symptomlast (Angaben als Mittelwert [MW] [Standardabweichung (STD)]) gemäß den nach Giesinger et al. 2020 beschriebenen Grenzwerten für den EORTC QLQ-C30: Schmerzen (39,9 [35,81]), Übelkeit und Erbrechen (13,7 [20,81]) sowie Diarrhö (22,6 [30,16]). Es wurden, mit Ausnahme des Symptoms Diarrhö, mehr Ereignisse einer anhaltenden Verbesserung als Verschlechterung beobachtet (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Verstopfung). Allerdings wurde für keines der Symptome die mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung oder Verschlechterung erreicht, sodass keine abschließenden Aussagen möglich sind.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die Auswertung der Funktionsskalen und der Skala des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 werden der Zielgröße „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet. Auch hier basiert die Ableitung des Zusatznutzens auf Responderanalysen unter Verwendung eines MID von 10 Punkten.

Zu Baseline zeigte sich lediglich für die Physische Funktion des EORTC QLQ-C30 eine klinisch relevante Beeinträchtigung (MW=76,4; STD=22,62) gemäß den Grenzwerten für eine klinische Relevanz des EORTC QLQ-C30 nach Giesinger et al. 2020. Für alle Skalen (Gesundheitsstatus, physische Funktion, emotionale Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) wurden mehr Ereignisse einer anhaltenden Verbesserung als Verschlechterung beobachtet, allerdings wurde die mediane Zeit bis zum jeweiligen Ereignis für keine der Skalen erreicht, sodass keine abschließenden Aussagen möglich sind.

**Sicherheit**

Das Sicherheitsprofil von Selpercatinib ist im vorliegenden Anwendungsgebiet als günstig anzusehen. Es ist konsistent zum Sicherheitsprofil von Selpercatinib in den bereits bewerteten Anwendungsgebieten (NSCLC und Schilddrüsenkarzinome).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Gesamtraten für unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrades lagen bei 100%, für schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ ) bei 64,4% und für schwerwiegende UE (SUE) bei 40,0%. Dies könnte teils auf die zugrundeliegenden Komorbiditäten der Patienten zurückzuführen sein, bedingt durch die fortgeschrittene Krebserkrankung. Die unter Selpercatinib auftretenden UE lassen sich gut im klinischen Alltag handhaben. Hierfür spricht die niedrige Rate des Behandlungsabbruchs aufgrund von UE unter Selpercatinib (8,9% der Patienten).

Hauptrisiken bei der Behandlung mit Selpercatinib stellen eine Erhöhung der Aspartataminotransferase (AST)- bzw. Alaninaminotransferase (ALT)-Werte dar, sowie eine kardiale Arrhythmie durch eine Verlängerung des QT-Intervalls; und die Hypertonie. Folglich werden die Ergebnisse dieser UE von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI) in der Kürze zusammengefasst und eingeordnet.

***Erkrankung der Leber (arzneimittelbedingt, AESI)***

Das AESI Erkrankung der Leber (AST bzw. ALT erhöht) trat bei 20 Patienten (44,4%) auf. Die Erhöhung der AST bzw. ALT war bei der Mehrzahl der Patienten leicht oder moderat ausgeprägt (CTCAE-Grad  $< 3$ ; 12 Patienten [26,7%]). Bei acht 8 Patienten (17,8%) war die AST- bzw. ALT-Erhöhung schwer gemäß CTCAE -Grad ( $\geq 3$ ). Bei keinem Patienten wurde die Erhöhung als schwerwiegend eingestuft, und 1 Patient (2,2%) brach die Behandlung aufgrund einer Erhöhung der AST bzw. ALT ab. Erhöhte AST- und ALT-Werte waren in der Studie LIBRETTO-001 generell gut handhabbar und konnten mittels einer Dosisreduktion oder transientem Behandlungsstopp unter Kontrolle gebracht werden.

***Elektrokardiogramm QT-Intervall verlängert (AESI)***

Ein verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm wurde bei 7 Patienten (15,6%) beobachtet. Die Mehrzahl der Patienten hatte eine milde oder moderate Ausprägung (CTCAE-Grad  $< 3$ ; 6 Patienten [13,3%]), nur 1 Patient (2,2%) hatte eine schwere Ausprägung gemäß CTCAE-Grad ( $\geq 3$ ). Kein Patient brach die Behandlung aufgrund eines verlängerten QT-Intervalls im Elektrokardiogramm ab.

***Hypertonie (AESI)***

Von einer Hypertonie waren 14 Patienten (31,1%) betroffen. Bei 4 Patienten (8,9%) war diese gemäß CTCAE-Grad ( $< 3$ ) mild oder moderat ausgeprägt, bei 10 Patienten (22,2%) schwer (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ). Kein Patient zeigte eine schwerwiegende Hypertonie und kein Patient brach die Behandlung aufgrund einer Hypertonie ab. Eine durch antiangiogene Therapie bedingte Hypertonie kann einfach und effektiv mit einer medikamentösen Therapie kontrolliert werden.

*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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
D	Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren	Ja
RET: Rearranged During Transfection a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angabe „ja“ oder „nein“		

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

Die RET-Fusion stellt ein äußerst seltenes molekulares Ereignis dar, welches hauptsächlich für das NSCLC (ca. 1% aller Patienten) und das papilläre Schilddrüsenkarzinom (ca. 2,3-8,7% aller Patienten) beschrieben ist. RET-Fusionen sind jedoch bis dato auch in zahlreichen anderen soliden Tumoren in deutlich niedrigeren Anteilen identifiziert worden, darunter z. B. das Mammakarzinom, das Kolorektalkarzinom, das Pankreaskarzinom, das spitzoide Melanom, Spitz-Tumoren u. v. m. Insgesamt ist in Deutschland mit einer kleinen Gruppe an Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren zu rechnen, die kein NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom sind (vgl. Abschnitt 1.6 bzw. Modul 3D des vorliegenden Dossiers).

Mit der vorliegenden Indikationserweiterung reiht sich Selpercatinib als hochselektiver Inhibitor der entarteten RET-Kinase in die Liste zielgerichteter tumoragnostischer Arzneimittel ein. Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt dies eine nie dagewesene Verbesserung des therapeutischen Nutzens dar. Da das Vorliegen einer RET-Fusion das Vorkommen eines weiteren onkogenen Treibers ausschließt, profitieren die Patienten von anderen zielgerichteten Therapien nicht regelhaft; sie spielen somit eine vernachlässigbare Rolle in der Versorgungsrealität RET-Fusions-positiver Tumoren. Bis zur Zulassung von Selpercatinib standen für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Behandlungsoptionen zur Verfügung, die sich bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit spezifisch gegen die Ursache der Tumorerkrankung richten.

In der zulassungsbegründenden Studie LIBRETTO-001 erzielte die Therapie mit Selpercatinib in der Kohorte Tumoragnostik bemerkenswerte Ergebnisse in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit. Die häufigsten Tumorentitäten in dieser Kohorte waren das Pankreaskarzinom (12 Patienten

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

[26,7%]) und das Kolonkarzinom (10 Patienten [22,2%]). Als weitere Tumorentitäten waren vertreten: Speicheldrüsenkrebs, Sarkom, Mammakarzinom, Basalzellkarzinom, Gallengangskarzinom, Xanthogranulom, Karzinoid, Ovarialkarzinom, pulmonares Karzinosarkom, rektaler neuroendokriner Tumor und Dünndarmkrebs.

Das mediane **Gesamtüberleben** lag in der Kohorte Tumoragnostik bei 18,04 Monaten [95%-KI: 10,74; NE], die 2-Jahres-Überlebensrate bei 47,4% [95%-KI: 28,7; 64,0]. In Anbetracht des Vorhandenseins mehrerer Tumorerkrankungen, die als prognostisch besonders ungünstig gelten, und der Tatsache, dass die Patienten teils stark vorbehandelt waren, sind die bislang beobachteten Überlebensraten als überdurchschnittlich zu werten. Dies zeigt sich beispielhaft für die Tumorentität des Pankreaskarzinoms, welches als eine der aggressivsten Tumorerkrankungen gemessen an der Sterberate gilt: Die Überlebensrate nach 24 Monaten betrug für Patienten mit einem Pankreaskarzinom unter Selpercatinib-Behandlung ca. 51%, was deutlich über der allgemein beschriebenen Überlebensrate für diese Patienten in Deutschland liegt. Diese wird üblicherweise zwischen 20% und 40% angegeben.

Die Patienten profitierten von einem klinisch bedeutsamen **Ansprechen auf die Therapie**. Als bestes Gesamtansprechen lag gemäß Einschätzung des unabhängigen Expertenkomitees (Independent Review Committee, IRC) bei 2 Patienten (4,9%) ein CR vor, bei 16 Patienten (39,0%) ein PR, bei 14 Patienten (34,1%) eine stabile Erkrankung (Stable Disease, SD) und bei 8 Patienten (19,5%) eine SD\*. Basierend auf diesen Werten betrug die Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR) (CR+PR+SD\*) 63,4% [95%-KI: 46,9; 77,9]. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens betrachtete die Europäische Arzneimittel-Agentur zusätzlich die explorativ durchgeführten Inpatientenvergleiche zum Therapieansprechen. Diese wurden für 37 Patienten durchgeführt, die vor Teilnahme an der Studie LIBRETTO-001 mindestens eine systemische Vortherapie erhalten hatten. Für 17 dieser Patienten (45,9%) wurde ein Gesamtansprechen unter Selpercatinib beobachtet, während unter der systemischen Vortherapie nur für 7 Patienten (18,9%) ein Gesamtansprechen vorlag. Für 15 der 17 Patienten, die unter Selpercatinib ein Ansprechen auf die Therapie zeigten, lag unter der Vortherapie kein Gesamtansprechen vor. Die Ergebnisse des Inpatientenvergleichs stärken die im Rahmen der Studie unter Selpercatinib beobachteten Ansprechraten, die als klarer Beleg für die antitumorale Wirkung von Selpercatinib zu verstehen sind. Das gute Ansprechen auf die Therapie spiegelte sich im **progressionsfreien Überleben** wider. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 13,24 Monaten [95%-KI: 7,39; 26,22].

Hinsichtlich der Auswertung der **Symptomatik** und der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** über den EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurden mit Ausnahme des Symptoms Diarrhö für alle restlichen Symptom- und Funktionsskalen mehr Ereignisse einer anhaltenden Verbesserung als Verschlechterung beobachtet. Es war zudem keine klinisch relevante Verschlechterung der Diarrhö im zeitlichen Verlauf unter Behandlung mit Selpercatinib zu verzeichnen. Die Ergebnisse deuten auf eine positive Wirkung von Selpercatinib hin, allerdings sind diese aufgrund der Compliance-Rate, der hohen Zahl an Zensurierungen sowie des teils hohen Anteils stabiler Patienten mit Vorsicht zu interpretieren.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Das **Sicherheitsprofil** von Selpercatinib ist im vorliegenden Anwendungsgebiet als günstig anzusehen. Es ist konsistent zum Sicherheitsprofil von Selpercatinib in den bereits bewerteten Anwendungsgebieten (NSCLC und Schilddrüsenkarzinome). Es ist festzuhalten, dass die UE-Raten teils auch auf den zugrundeliegenden Komorbiditäten der Patienten zurückzuführen sind, bedingt durch die fortgeschrittene Krebserkrankung. Die unter Selpercatinib auftretenden UE lassen sich gut im klinischen Alltag handhaben. Hierfür spricht die niedrige Rate des Behandlungsabbruchs aufgrund von UE unter Selpercatinib.

Somit lässt sich abschließend festhalten, dass die Behandlung mit Selpercatinib nachweislich zu einer Reduktion der Tumorlast unabhängig von der Lokalisation der Krebserkrankung führt. Das gute Ansprechen auf die Therapie spiegelt sich in einem vergleichsweise langen progressionsfreien Überleben, vor allem aber in einem für das behandelte Patientenkollektiv außergewöhnlich langen Gesamtüberleben wider. In Anbetracht der fortgeschrittenen Erkrankung und der teils mehrfachen Vorbehandlung der Patienten wird das Nebenwirkungsprofil als günstig eingestuft. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale im Rahmen der Auswertung der Kohorte Tumoragnostik identifiziert und in den meisten Fällen ist eine gute Handhabung der UE im klinischen Alltag möglich. Die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 13. Januar 2023 bestätigen die im vorliegenden Dossier gezogenen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte.

Der medizinische Nutzen von Selpercatinib gilt mit der Zulassung als belegt. Aufgrund der Seltenheit von RET-Fusionen in soliden Tumoren, der Schwere der Erkrankung und der Tatsache, dass bis zur Zulassung von Selpercatinib keine spezifisch wirkenden Therapieansätze für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung standen, wird bei der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz, einschließlich der im Rahmen des Zulassungsverfahrens betrachteten Inpatientenvergleiche für Selpercatinib, ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht.

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

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

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

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

*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)*

Selpercatinib stellt einen der Wirkstoffe der Präzisionsonkologie dar und richtet sich gezielt gegen Genprodukte einer veränderten RET-Kinase durch zugrundeliegende RET-Fusionen bzw. RET-Mutationen. RET-Fusionen sind nicht charakteristisch für nur eine bestimmte Tumorentität, da sie bei sehr vielen unterschiedlichen Tumoren als Tumortreiber auftreten. Bei den RET-Kinase-Inhibitoren handelt es sich um zielgenau entwickelte Arzneimittel, die die RET-Kinase hemmen und dies unabhängig von Histologie oder Organbezug bei allen Tumorentitäten, die diese spezifische RET-Alteration tragen. Es handelt sich in diesem Sinn also um einen „tumornagnostischen“ Therapieansatz.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- mit einem günstigen Verträglichkeitsprofil und folglich geringen Abbruchraten, was sich konsistent über alle Indikationen hinweg zeigt,

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

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

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
D	Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren	51-159
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Anwendungsgebiet</b>		<b>Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Anzahl der Patienten in der GKV</b>
<b>Kodierung<sup>a</sup></b>	<b>Kurzbezeichnung</b>			
D	Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren	Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren	Nicht quantifizierbar	51-159
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung				



### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
D	Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren	46.715,70 € <sup>b</sup>
RET: Rearranged During Transfection a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Angaben für ein Gewicht $\geq 50$ kg. Unter einem Gewicht von 50 kg ist gemäß Fachinformation eine Gabe von 240 mg pro Tag zu beachten. Da das Durchschnittsgewicht eines Erwachsenen in Deutschland bei 77,7 kg liegt, wird auf die Darstellung der Dosierung für ein Gewicht unter 50 kg analog zu einem älteren Nutzenbewertungsverfahren zu Selpercatinib verzichtet.		

*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 bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. 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 Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
D	Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren	Patienten-individuelle Therapie	Patienten mit RET-Fusions-positiven soliden Tumoren	Patientenindividuell unterschiedlich <sup>b</sup>
<p>RET: Rearranged During Transfection; SGB: Sozialgesetzbuch; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie  a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung  b: Die Jahrestherapiekosten der ZVT können im vorliegenden Anwendungsgebiet mit 82.125.00 € im Durchschnitt beziffert werden. Grundlage hierfür stellt die ambulante Palliativversorgung gemäß § 37b SGB V dar (siehe auch Modul 3 D des vorliegenden Dossiers).</p>				

## 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.

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

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

Es bestehen keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

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

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

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

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

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Spezielle Notfallmaßnahmen sind nicht vorgesehen.

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

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

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

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

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

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

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