Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	6. Oktober 2026
Stellungnahme zu	Selpercatinib, solide Tumoren
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

<table>
<tr><td>Allgemeine Anmerkung</td><td>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</td></tr>
<tr><td>

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Selpercatinib (Retsevmo®) ist ein weiteres Verfahren zu diesem Arzneimittel und das zweite Verfahren in ‚tumoragnostischer' Indikation. Selpercatinib wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittenen *RET*-fusionspositiven soliden Tumoren eingesetzt, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf *RET* abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind. Dieses Verfahren fokussiert auf Pat. ≥2 bis <18 Jahre. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppen	**Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)**	**Zusatznutzen**	**Ergebnissicherheit**	**Zusatznutzen**	**Ergebnissicherheit**
-	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Geeignete ZVT ist die „*Bestverfügbare Therapie*", das schließt „*Best Supportive Care*" ein, umfasst jedoch – je nach Art der Erkrankung – auch andere Therapien. Die Entscheidung über die bestver-

</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
fügbare Behandlung orientiert sich an den individuellen Therapiezielen der Pat. und dem Vergleich mit den verfügbaren Alternativen. Standardtherapie für viele der untersuchten Tumorentitäten ist eine Chemotherapie mit limitierter Effektivität. Für seltene untersuchte Tumorentitäten existieren keine zugelassene Therapieoptionen, hier werden auch Arzneimittel im Off-Label-Use eingesetzt. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist LIBRETTO-121, eine offene, internationale, multizentrische Phase-1/2-Basket-Studie. Die Subgruppe der jungen Pat. ≤18 Jahre bestand aus 6 Pat, davon 3 Pt. mit einer RET-Fusion. • Eine separate Auswertung der 3 Pat. ist nicht sinnvoll. • Aus der Literatur liegen weitere Einzelfallberichte von Kindern über die nachhaltige Wirksamkeit von Selpercatinib vor (siehe Diskussion). • Neue sicherheitsrelevante Aspekte ergaben sich nicht. Selpercatinib ist eine wirksame Option bei fortgeschrittenen *RET*-fusionspositiven, soliden Tumoren, wenn die empfohlenen Therapien ausgeschöpft sind oder nur begrenzten Nutzen bieten, v. a. bei Erkrankungen mit hohem, ungedecktem medizinischem Bedarf. Ein Evidenztransfer von Erwachsenen ist gerechtfertigt. Die Testung für RET-Fusionen und der klinische Einsatz dieser und anderer zielgerichteter Substanzen sollten entsprechend den nationalen und internationalen Empfehlungen zur qualitätsgesicherten Präzisionsonkologie erfolgen.	
3. Stand des Wissens RET-Fusionen sind chromosomale Genumlagerungen zwischen dem *RET*-Gen auf Chromosom 10 und unterschiedlichen Partnergenen. Sie führen zur konstitutiven Aktivierung des *RET*-Signalübertragungswegs und beeinflussen Zellwachstum, Differenzierung und Überlebenszeit. RET-Fusionen kommen im Kindesalter außerhalb der Schilddrüse vor allem bei mesenchymalen Tumoren des Säuglings- und Kleinkindalters vor, also bei infantilem Fibrosarkom bzw. NTRK-negativen	

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>
fibrosarkomähnlichen Tumoren, infantilem Myofibrom und Lipofibromatose [2, 3]. Für diese Tumoren gibt es keine zugelassenen Alternativen und häufig nur Chemotherapie oder mutilierende Chirurgie.

In einer großen Kohorte solider Tumoren wurden RET-Fusionen bei 1,6% aller Proben nachgewiesen [1]. Selpercatinib ist ein hoch selektiver, ATP-kompetitiver Inhibitor der RET-Kinase. Die Zulassung von Selpercatinib für erwachsene Pat. mit RET-Genfusionen erfolgte auf der Basis der Auswertung von Wirksamkeit und Sicherheit von 45 Patienten aus einer fortlaufenden Phase-II-Basket-Studie.

Grundlage der erweiterten Zulassung ist die internationale, multizentrische, nicht vergleichende Studie LIBRETTO-121 der Phase 1/2. 6 Pat. waren 18 Jahre, 3 Pat. hat eine RET-Fusion. Daten zum Einsatz von Selpercatinib bei den jungen Pat. sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Selpercatinib in der Therapie von Pat. <18 Jahre mit RET-fusionspositiven soliden Tumoren (außer Schilddrüsenkarzinomen)
<table>
<tr><th>Studie</th><th>Pat.</th><th>Kontrol-le</th><th>Neue Therapie</th><th>N[1]</th><th>RR[2]</th><th>PFÜ[3]</th><th>ÜLZ[4]</th></tr>
<tr><td>LIBRETTO-121</td><td>andere solide Tumoren mit RET-Fusion</td><td>-</td><td>Selpercatinib</td><td>3</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr>
</table>
[1] N - Anzahl Pat.; [2] RR - Remissionsrate in %; [3] PFÜ – progressionsfreies Überleben; [4] ÜLZ – Gesamtüberleben;
</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td></tr>
</table>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Selpercatinib Im Dossier werden die Daten zu soliden Tumoren (außer Schilddrüsenkarzinomen) für alle RET-Alterationen dargestellt. Eine separate Darstellung der Pat. mit RET-Fusion liegt nicht vor.	
	4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Der G-BA hat Best Supportive Care festgelegt. Dies ist methodisch bedingt nachvollziehbar, medizinisch eingeschränkt akzeptabel. Grundsätzlich halten wir die „bestverfügbare Therapie“ für eine angemessene ZVT. Dabei kann der Einsatz von Selpercatinib auch eine Alternative zu einer systemischen Therapie mit hoher Nebenwirkungsrate und/oder nachgewiesener begrenzter Wirksamkeit sein. Des Weiteren ist zu bedenken, dass für einen Teil der Erkrankungen mit RET-Fusionen, insbesondere bei seltenen Tumorerkrankungen, keine zugelassene Therapieoption existieren. Hier werden in der Pädiatrie regelhaft auch Arzneimittel im Off-Label-Use eingesetzt.	

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist LIBRETTO-121, eine multizentrische, offene Phase-1/2-Basket-Studie, die in eine Dosiseskalations- und eine sich anschließende Dosisexpansionsphase aufgeteilt ist. In der Studie wurde 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.	
	4. 3. Endpunkte Daten liegen nicht vor.	
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG fokussiert auf den fehlenden Vergleich. Pädiatrische Expertise wurde nicht einbezogen.	

Stellungnehmer: DGHO, GPOH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Kombinationstherapie Selpercatinib wird regelhaft als Monotherapie und nicht in Kombinationen appliziert.	
	6. Diskussion Die gegenüber den vorherigen Verfahren neue Patientenpopulation umfasst 3 Pat. aus LIBRETTO-121. Eine separate Bewertung ist nicht möglich. Weitere 3 Kinder mit soliden Tumoren außerhalb der Schilddrüsen mit RET-Fusionen wurden in die LOXO-292 Studie eingeschlossen [4]. In den Zwischenergebnissen zeigte sich bei allen eine partielle Remission und die Therapie wurde fortgeführt. Auch Fallberichte wie einen Säugling mit metastasierten RET-fusionierten Sarkom zeigten unter Selpercatinib in der Erstlinientherapie ein beeindruckendes Ansprechen [5]. Aussagekräftig in Bezug auf einen Zusatznutzen in dieser Indikation ist nur eine randomisierte Studie mit Vergleich von Selpercatinib gegenüber einem oder mehreren Multikinase-Inhibitoren. Zusammenfassend ist Selpercatinib eine Option auch bei pädiatrischen Pat. mit soliden Tumoren und Nachweis einer *RET*-Fusion, wenn die Standardtherapie nicht erfolgreich ist.	

Literaturverzeichnis

1. Präzisionsonkologie — Onkopedia
2. Antonescu et al.: Spindle Cell Tumors With RET Gene Fusions Exhibit a Morphologic Spectrum Akin to Tumors With NTRK Gene Fusions. Am J Surg Pathol 2019;43:1384–91, 2019. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001297
3. Klubíčková et al.: Comprehensive clinicopathological, molecular, and methylation analysis of mesenchymal tumors with NTRK and other kinase gene aberrations. J Pathol 2024;263:61–73, 2024. DOI: 10.1002/path.6260
4. Ortiz M et al., Activity of the Highly Specific RET Inhibitor Selpercatinib (LOXO-292) in Pediatric Patients With Tumors Harboring RET Gene Alterations, JCO Precis Oncol 4:PO.1900401, 2020. DOI: 10.1200/PO.19.00401
5. Mast A-S et al., Selpercatinib as First-Line Therapy in a 9-Month-Old Infant With Metastatic RET Fusion–Positive Sarcoma: A Case Report. JCO Precis Oncol 10:e2600232, 2026. DOI: 10.1200/PO-26-00232