

# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Selpercatinib

(Neubewertung nach Fristablauf: Schilddrüsenkarzinom,  
RET-mutiert, Monotherapie, ab 12 Jahren)

Vom 20. November 2025

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	20
4.	Verfahrensablauf .....	21
5.	Beschluss .....	23
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	33
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>34</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	34
2.	Bewertungsentscheidung .....	34
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	34
2.2	Nutzenbewertung .....	34
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>35</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	40
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	41
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42

<b>5.1</b>	<b>Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH .....</b>	<b>42</b>
<b>5.2</b>	<b>Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) .....</b>	<b>71</b>
<b>5.3</b>	<b>Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) und der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) .....</b>	<b>75</b>
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>97</b>
<b>1.</b>	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....</b>	<b>97</b>
<b>2.</b>	<b>Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>110</b>

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Selpercatinib (Retsevmo) am 30. September 2022 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 16. März 2023 wurde eine Befristung bis zum 1. Juni 2025 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Retsevmo am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 27. Mai 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2025 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Selpercatinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Selpercatinib (Retsevmo) gemäß Fachinformation**

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC).

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.11.2025):**

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), Erstlinientherapie.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen medullären, RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET)-mutierten Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selpercatinib als Monotherapie:**

– Vandetanib

*oder*

– Cabozantinib

#### **Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Selpercatinib stehen für das fortgeschrittene medulläre Schilddrüsenkarzinom laut Zulassungsstatus die Kinaseinhibitoren Cabozantinib und Vandetanib zur Verfügung.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist nicht angezeigt.
- zu 3. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
  - Selpercatinib: Beschluss vom 16.03.2023
  - Vandetanib: Beschluss vom 05.09.2013 und 06.07.2017
  - Cabozantinib: Beschluss vom 22.01.2015

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) vor.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurde davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen und lokale Behandlungsoptionen nicht mehr in Betracht kommen.

Ferner wurde davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer Symptomatik die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.

Aus systematischen Reviews, den Leitlinien sowie der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften geht ein hoher Stellenwert der Tyrosinkinaseinhibitoren Cabozantinib und Vandetanib in der Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei einer symptomatischen bzw. progressiven Erkrankung ohne Vorbehandlung mit Cabozantinib oder/und Vandetanib hervor. Dies wurde in der gemeinsamen Stellungnahme der Fachgesellschaften bestätigt. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass einer der beiden Wirkstoffe regelhaft zu präferieren wäre. In der S3-Leitlinie wird darüber hinaus empfohlen, dass Vandetanib nach Reanalyse der Zulassungsstudie nur noch beim RET-mutierten MTC eingesetzt werden soll.

Weiterhin wird in der S3-Leitlinie empfohlen bei Patienten mit fortgeschrittenem MTC mit signifikanter Tumorlast und symptomatischer oder progredienter (nach RECIST) metastasierter Erkrankung und Nachweis einer RET-Variante den selektiven RET-Inhibitor Selpercatinib anzubieten. Da es sich vorliegend jedoch um die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Selpercatinib handelt, scheidet Selpercatinib selbst als eine zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus.

In der Gesamtschau wurden somit für die Erstlinientherapie ohne Vorbehandlung, Cabozantinib und Vandetanib als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selpercatinib wie folgt bewertet:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen medullären, RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET) -mutierten Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Selpercatinib hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie LIBRETTO-531 vorgelegt.

Die Studie LIBRETTO-531 ist eine noch laufende, multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, in der Selpercatinib mit Cabozantinib oder Vandetanib, jeweils in der Monotherapie, verglichen wird. Untersucht werden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit inoperablen, lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC), das noch nicht mit Kinaseinhibitoren im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Krankheitsstadium behandelt wurde. Des Weiteren mussten die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 aufweisen.

In die Studie wurden insgesamt 291 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Selpercatinib (N = 193) oder einer Behandlung mit Cabozantinib oder Vandetanib (N = 98) randomisiert.

Die Studie wurde im Februar 2020 begonnen und wird an 143 Studienzentren in Nordamerika, Südamerika, Australien, Asien und Europa durchgeführt.

Der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 11.03.2024 zugrunde gelegt.

Es liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben sowie zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

In die Studie LIBRETTO-531 wurde nur eine Patientin beziehungsweise ein Patient unter 18 Jahren eingeschlossen.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das PFS wurde in der Studie LIBRETTO-531 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.

Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte anhand radiologischer Bilder gemäß RECIST Version 1.1.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib im Vergleich zum Kontrollarm.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1-Kriterien).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

#### *Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und Worst Pain NRS)*

Die Krankheitssymptomatik der Patientinnen und Patienten wird in der Studie LIBRETTO-531 mit dem EORTC QLQ-C30 und über die numerische Bewertungsskala Worst Pain NRS erhoben.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für die Nutzenbewertung Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 bzw. um mindestens 2 Punkte für den Worst Pain NRS vorgelegt. Diese werden der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt.

#### *EORTC QLQ-C30*

Im EORTC QLQ-C30 zeigt sich für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Für die Symptomskalen Dyspnoe und Verstopfung des EORTC QLQ-C30 zeigen sich dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Worst Pain NRS*

Für die Schmerzskala Worst Pain NRS zeigt sich für dem Endpunkt Schmerz ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib im Vergleich zum Kontrollarm.

#### *Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

Es zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

In der Gesamtbetrachtung zeigen sich somit für die Endpunktkategorie Morbidität Vorteile im Gesundheitszustand und in der Symptomatik bei den Endpunkten Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö für Selpercatinib gegenüber Cabozantinib oder Vandetanib.

#### Lebensqualität

##### *EORTC QLQ-C30*

Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wird in der Studie LIBRETTO-531 mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für die Nutzenbewertung Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

Für alle Skalen des EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

##### *EORTC-IL19*

Zusätzlich zum EORTC QLQ-C30 wurde zur Erhebung der Lebensqualität der EORTC-IL19 in der Studie LIBRETTO-531 eingesetzt.

Der EORTC-IL19 entspricht inhaltlich der Domäne körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30, wurde jedoch häufiger erhoben. Mit dem EORTC QLQ-C30 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität umfänglich erhoben, weshalb der Endpunkt körperliche Funktion des EORTC-IL19 nicht zusätzlich zur Nutzenbewertung herangezogen wird.

In der Gesamtschau liegen somit in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ausschließlich Vorteile für Selpercatinib gegenüber Cabozantinib oder Vandetanib vor.

## Nebenwirkungen

### *Unerwünschte Ereignisse gesamt*

Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

### *Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Therapieabbruch aufgrund von UE*

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

### *Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)*

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier ausschließlich deskriptive Auswertungen zum mittleren Scorewert bzw. mittlere Veränderungen des Scorewerts im Vergleich zu Baseline über die einzelnen Messzeitpunkte, aber keine Analysen zum Vergleich der Behandlungsarme vor. Hinzu kommt, dass im Studienverlauf bedeutsame Anteile an fehlenden Werten auftreten, die zudem differenziell zwischen beiden Studienarmen, mit einer deutlich stärkeren Abnahme im Vergleichsarm, sind.

Aufgrund dessen können die Ergebnisse zum PRO-CTCAE zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.

### *FACT-GP5*

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für den Endpunkt Belastung durch Nebenwirkungen der Therapie Auswertungen auf Basis der Erhebung eines Einzelitems des FACT-G-Fragebogens (Item GP5: „I am bothered by side effects of treatment“) vor.

Die Erhebung der Belastung durch Nebenwirkungen der Therapie allein über dieses Einzelitem wird als inhaltlich wenig aussagekräftig eingeschätzt. Für die einzelne Patientin oder den einzelnen Patienten ist häufig nicht zu unterscheiden, ob sich die Belastung im Einzelfall auf Nebenwirkungen der Therapie zurückführen lässt oder auf eine andere Ursache, wie die Symptomatik der Grunderkrankung. Eine einheitliche Erhebung der Belastung durch Nebenwirkungen der Therapie ist aus diesem Grund nicht möglich.

Somit werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zum FACT-GP5 nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

### *Spezifische UE*

Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Selpercatinib bezüglich der Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Diarrhö (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Erbrechen (PT, UEs), Asthenie (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Stomatitis (PT, UEs), Schleimhautentzündung (PT, UEs), Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (PT, UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs).

Für die Endpunkte Mundtrockenheit (PT, UEs) und Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Selpercatinib.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen sich für Selpercatinib ausschließlich Vorteile für schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Therapieabbruch aufgrund von UE. Im Detail zeigen sich zudem überwiegend Vorteile bei den spezifischen UE und lediglich Nachteile bei den Endpunkten Mundtrockenheit und Alaninaminotransferase erhöht.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RET-mutierten MTC bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren liegen Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-531 für den Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

In die Studie LIBRETTO-531 wurde nur eine Patientin beziehungsweise ein Patient unter 18 Jahren eingeschlossen.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib. Die erzielte Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet.

In Bezug auf die Lebensqualität liegen für Selpercatinib ausschließlich Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für Selpercatinib in der Krankheitssymptomatik und dem Gesundheitszustand (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, Worst Pain NRS und EQ 5D-VAS) ebenfalls Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich für Selpercatinib bei den Ergebnissen zu den SUE, schweren UE und Therapieabbruch aufgrund von UE ausschließlich Vorteile feststellen. Im Detail zeigen sich zudem überwiegend Vorteile bei den spezifischen UE.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten wird für Selpercatinib eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens über alle Endpunktkategorien hinweg und insbesondere beim Gesamtüberleben gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

Im Ergebnis wird für Selpercatinib für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RET-mutierten MTC bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber Cabozantinib oder Vandetanib festgestellt.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der noch laufenden, offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie LIBRETTO-531.

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben und Nebenwirkungen wird ebenfalls als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns bei subjektiver Endpunkterhebung und den im Studienverlauf sinkenden Rücklauf zum Fragebogen als hoch eingestuft.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Zusammenfassend leitet der G-BA daher hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) einen Hinweis für den festgestellten Zusatznutzen ab.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib aufgrund des Ablaufs der Befristung des Beschlusses vom 16. März 2023.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen:

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC).

Die Bewertung bezieht sich auf Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-mutierten MTC in der Erstlinientherapie.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Vandetanib oder Cabozantinib bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, offene Phase-III-Studie LIBRETTO-531 für den Vergleich von Selpercatinib als Monotherapie gegenüber Cabozantinib oder Vandetanib vor. In die Studie LIBRETTO-531 wurde nur eine Patientin beziehungsweise ein Patient unter 18 Jahren eingeschlossen.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm. Die erzielte Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet.

In Bezug auf die Lebensqualität liegen für Selpercatinib ausschließlich Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für Selpercatinib in der Krankheitssymptomatik und dem Gesundheitszustand (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, Worst Pain NRS und EQ 5D-VAS) ebenfalls Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich für Selpercatinib bei den Ergebnissen zu den SUE, schweren UE und Therapieabbruch aufgrund von UE ausschließlich Vorteile feststellen. Im Detail zeigen sich zudem überwiegend Vorteile bei den spezifischen UE.

In der Gesamtbewertung wird vom G-BA, basierend auf den deutlichen bzw. sehr deutlichen Vorteilen über alle Endpunktkategorien hinweg, für Selpercatinib ein erheblicher Zusatznutzen festgestellt.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als Hinweis eingestuft.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Erstbeschluss zu Selpercatinib (Beschluss vom 16. März 2023)<sup>2</sup> zugrunde gelegt.

Diese Patientenzahlen stellen eine bessere Schätzung dar. Zwar erfolgte die Ermittlung der Zielpopulation ausschließlich über neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit MTC in einem fortgeschrittenen Stadium, jedoch wird der Umfang der fehlenden Population (Patientinnen und Patienten, die in einem frühen Stadium mit MTC diagnostiziert werden und im Krankheitsverlauf durch einen Progress für die Zielpopulation infrage kommen) als gering eingeschätzt.

Demgegenüber sind die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers überschätzt. Der maßgebliche Grund hierfür ist eine methodisch inadäquate Ermittlung der Prävalenz der Patientinnen und Patienten, deren Tumor in einem frühen Stadium diagnostiziert wird.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Retsevmo (Wirkstoff: Selpercatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. August 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Selpercatinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin, sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte aus anderen Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

### *RET-Testung*

Das Vorhandensein einer RET-Gen Fusion (NSCLC und nicht-medulläres Schilddrüsenkarzinom) oder Mutation (MTC) sollte vor Beginn der Behandlung mit Retsevmo durch einen validierten Test bestätigt werden.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der

---

<sup>2</sup> Nutzenbewertungsverfahren D-874 Selpercatinib; <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/879/>

Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden für Erwachsene die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine KOF von 1,91 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>3</sup>.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden für Jugendliche ab 12 Jahren die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,53 m, durchschnittliches Körpergewicht: 44,1 kg). Hieraus berechnet sich eine KOF von 1,38 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>4</sup>.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, zum Beispiel aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Cabozantinib ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nur für Erwachsene zugelassen.

---

<sup>3</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

<sup>4</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

### Behandlungsdauer:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen medullären, RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET) -mutierten Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib	kontinuierlich 2 x täglich	730	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cabozantinib	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
Vandetanib	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365

### Verbrauch:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen medullären, RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET) -mutierten Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke / Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib < 50 kg Körpergewicht	120 mg	240 mg	2 x 40 mg + 2 x 80 mg	365	730 x 40 mg + 730 x 80 mg
Selpercatinib ≥ 50 kg Körpergewicht	160 mg	320 mg	4 x 80 mg	365	1 460 x 80 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke / Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Cabozantinib <sup>5</sup>	140 mg	140 mg	1 x 80 mg + 3 x 20 mg	365	365 x 80 mg + 1 095 x 20 mg
Vandetanib KOF < 1,6 m <sup>2</sup>	100 mg/ 200 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u>  <u>Woche 1 – 8:</u> Anfangsdosis nach 7-Tage-Plan: 100 mg - 200 mg 100 mg - 200 mg 100 mg - 200 mg 100 mg  <u>Ab Woche 9:</u> 200 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u>  <u>Woche 1 – 8:</u> 1x 100 mg/ 2 x 100 mg  <u>Ab Woche 9:</u> 2 x 100 mg	365	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 698 x 100 mg
		<u>Folgejahr:</u> 200 mg	<u>Folgejahr:</u> 2 x 100 mg	365	<u>Folgejahr:</u> 730 x 100 mg
Vandetanib KOF ≥ 1,6 m <sup>2</sup>	200 mg/ 300 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u>  <u>Woche 1 – 8:</u> Anfangsdosis nach 7-Tage-Plan: 200 mg  <u>Ab Woche 9:</u> 300 mg	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u>  <u>Woche 1 – 8:</u> 2 x 100 mg  <u>Ab Woche 9:</u> 1 x 300 mg	365	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 112 x 100 mg + 309 x 300 mg
		<u>Folgejahr:</u> 300 mg	<u>Folgejahr:</u> 1 x 300 mg	365	<u>Folgejahr:</u> 365 x 300 mg
Vandetanib (Erwachsene)	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	365	365 x 300 mg

<sup>5</sup> Cabozantinib ist im betrachteten Anwendungsgebiet erst ab 18 Jahren zugelassen

## Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekena- bgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib 40 mg	168 HKP	2 863,93 €	1,77 €	160,27 €	2 701,89 €
Selpercatinib 80 mg	112 HKP	3 799,36 €	1,77 €	213,69 €	3 583,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cabozantinib 20/80 mg (für 28-Tage)	112 HKP	5 502,36 €	1,77 €	310,95 €	5 189,64 €
Vandetanib 100 mg	30 FTA	2 408,31 €	1,77 €	134,25 €	2 272,29 €
Vandetanib 300 mg	30 FTA	4 758,96 €	1,77 €	268,49 €	4 488,70 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Tabax: 15. September 2025

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (zum Beispiel regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem

bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

#### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

## Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

## Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

#### Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen medullären, RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET) -mutierten Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

Fachinformation zu Selpercatinib (Retsevmo); Fachinformation Lilly Retsevmo; Stand: April 2025

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

#### 4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Juli 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 27. Mai 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Selpercatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. Mai 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Selpercatinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. August 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Oktober 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. November 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. November 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Oktober 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	15.10.2025; 05.11.2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. November 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. November 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Selpercatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert, Monotherapie, ab 12 Jahren)

Vom 20. November 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. November 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden nach Nr. 5 zur Nutzenbewertung von Selpercatinib in der Fassung des Beschlusses vom 07. November 2024 zum Anwendungsgebiet „zur Behandlung von fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind“ die Angaben zu dem Wirkstoff Selpercatinib in der Fassung des Beschlusses vom 16.03.2023 (BAnz AT 19.05.2023 B9) durch folgende Angaben ersetzt:

## **Selpercatinib**

Beschluss vom: 20. November 2025

In Kraft getreten am: 20. November 2025

BAnz AT 23.12.2025 B3

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. September 2022):**

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC).

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. November 2025):**

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), Erstlinientherapie.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen medullären, RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET)-mutierten Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

4. Vandetanib

*oder*

5. Cabozantinib

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Selpercatinib als Monotherapie gegenüber Cabozantinib oder Vandetanib:**

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>6</sup>

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen medullären, RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET)-mutierten Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteile bei Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Diarrhö und dem Gesundheitszustand
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in allen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion
Nebenwirkungen	↑↑	Vorteile in den Endpunkten schwere, schwerwiegende UE und Therapieabbruch aufgrund von UE sowie im Detail überwiegend Vorteile bei spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

### Studie LIBRETTO-531

- Vergleich: Selpercatinib versus Cabozantinib oder Vandetanib
- Studiendesign: offene, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie
- Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 11.03.2024

<sup>6</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-71) sofern nicht anders indiziert.

## Mortalität

Endpunkt	Selpercatinib		Cabozantinib oder Vandetanib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamt-überleben	193	n. e. 10 (5,2)	98	n. e. 16 (16,3)	0,28 [0,12; 0,61] < 0,001

## Morbidität

<b>Progressionsfreies Überleben (PFS) <sup>c</sup></b>					
PFS nach BIRC	193	n. e. [35,78; n. b.] 34 (17,6)	98	13,9 [12,25; 19,55] 47 (48,0)	0,20 [0,13; 0,32] < 0,001
<b>Symptomatik</b>					
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) <sup>d</sup>					
Fatigue	193	4,6 [2,73; 7,46] 128 (66,3)	98	1,2 [0,99; 1,91] 68 (69,4)	0,56 [0,41; 0,76] < 0,001 AD: + 3,4 Monate
Übelkeit und Erbrechen	193	19,4 [11,01; 24,87] 97 (50,3)	98	2,2 [1,81; 4,63] 56 (57,1)	0,44 [0,32; 0,62] < 0,001 AD: + 17,2 Monate
Schmerzen	193	5,7 [2,89; 11,07] 115 (59,6)	98	1,9 [1,12; 2,63] 65 (66,3)	0,54 [0,39; 0,74] < 0,001 AD: + 3,8 Monate
Dyspnoe	193	27,4 [10,15; n. b.] 94 (48,7)	98	10,6 [6,47; 22,60] 44 (44,9)	0,79 [0,55; 1,13] 0,195
Schlaflosigkeit	193	n. e. [16,62; n. b.] 79 (40,9)	98	2,8 [2,10; 19,42] 51 (52,0)	0,55 [0,39; 0,79] < 0,001
Appetitverlust	193	35,9 [19,35; n. b.] 82 (42,5)	98	2,0 [1,87; 3,71] 64 (65,3)	0,28 [0,20; 0,39] < 0,001 AD: + 33,9 Monate

Verstopfung	193	2,9 [2,14; 4,47] 131 (67,9)	98	3,7 [1,91; 14,03] 51 (52,0)	1,04 [0,75; 1,45]; 0,795
Diarrhö	193	n. e. [10,81; n. b.] 85 (44,0)	98	2,0 [1,45; 3,25] 58 (59,2)	0,39 [0,28; 0,55] < 0,001
<b>Schmerz (Worst Pain NRS) (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) <sup>e</sup></b>					
	193	n. e. 44 (22,8)	98	9,1 [1,71; n. b.] 40 (40,8)	0,42 [0,27; 0,65] < 0,001
<b>Gesundheitszustand</b>					
<b>EQ-5D VAS - Zeit bis zur ersten Verschlechterung <sup>f</sup></b>					
	193	38,7 [24,87; n. b.] 72 (37,3)	98	3,7 [2,43; 7,98] 53 (54,1)	0,40 [0,28; 0,58] < 0,001 AD: + 35 Monate

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

<b>EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung) <sup>g</sup></b>					
globaler Gesundheitsstatus	193	5,4 [3,71; 7,39] 123 (63,7)	98	1,8 [0,99; 1,91] 66 (67,3)	0,53 [0,39; 0,72] < 0,001 AD: + 4 Monate
körperliche Funktion	193	27,6 [11,60; n. b.] 87 (45,1)	98	2,7 [1,87; 3,68] 61 (62,2)	0,35 [0,25; 0,50] < 0,001 AD: + 24,9 Monate
Rollenfunktion	193	5,8 [3,75; 12,94] 114 (59,1)	98	1,9 [1,02; 2,96] 66 (67,3)	0,49 [0,36; 0,66] < 0,001 AD: + 3,9 Monate
emotionale Funktion	193	29,1 [20,30; n. b.] 81 (42,0)	98	5,2 [2,79; 9,26] 48 (49,0)	0,51 [0,35; 0,74] < 0,001 AD: + 23,9 Monate
kognitive Funktion	193	5,6 [4,21; 9,40] 123 (63,7)	98	4,4 [2,00; 6,47] 59 (60,2)	0,73 [0,53; 0,99] 0,046 AD: + 1,2 Monate
soziale Funktion	193	9,0 [4,70; 14,65] 110 (57,0)	98	2,2 [1,81; 3,68] 61(62,2)	0,53 [0,38; 0,72] < 0,001 AD: + 6,8 Monate

## Nebenwirkungen

<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	193	0,3 [0,26; 0,30] 192 (99,5)	97	0,2 [0,13; 0,23] 96 (99,0)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	193	n. e. [33,12; n. b.] 59 (30,6)	97	30,3 [22,05; n. b.] 33 (34,0)	0,59 [0,38; 0,92] 0,017
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	193	10,1 [5,06; 12,39] 119 (61,7)	97	1,9 [1,12; 4,60] 79 (81,4)	0,54 [0,40; 0,73] < 0,001 AD: + 8,2 Monate
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	193	n. e. 11 (5,7)	97	n. e. [18,17; n. b.] 31 (32,0)	0,11 [0,05; 0,23] < 0,001
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten <sup>h</sup>				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	193	2,3 [1,25; 3,65] 135 (69,9)	97	0,5 [0,30; 0,92] 82 (84,5)	0,53 [0,40; 0,71] < 0,001 AD: + 1,8 Monate
Mundtrockenheit (PT, UEs)	193	n. e. 70 (36,3)	97	n. e. 10 (10,3)	3,65 [1,88; 7,09] < 0,001
Diarrhö (PT, UEs)	193	n. e. 54 (28,0)	97	3,0 [1,84; 5,26] 61 (62,9)	0,27 [0,19; 0,40] < 0,001
Übelkeit (PT, UEs)	193	n. e. 22 (11,4)	97	n. e. [13,73; n. b.] 34 (35,1)	0,22 [0,12; 0,38] < 0,001
Erbrechen (PT, UEs)	193	n. e. 19 (9,8)	97	40,0 [n. b.] 25 (25,8)	0,26 [0,14; 0,47] < 0,001
Stomatitis (PT, UEs)	193	n. e. 7 (3,6)	97	n. e. 19 (19,6)	0,14 [0,06; 0,33] < 0,001
Asthenie (PT, UEs)	193	n. e. 26 (13,5)	97	n. e. [33,08; n. b.] 27 (27,8)	0,37 [0,21; 0,63] < 0,001
Schleimhautentzündung (PT, UEs)	193	n. e. 14 (7,3)	97	n. e. 24 (24,7)	0,23 [0,12; 0,45] < 0,001

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	193	n. e. [19,61; n. b.] 84 (43,5)	97	1,0 [0,59; 0,99] 78 (80,4)	0,27 [0,20; 0,37] < 0,001
Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (PT, UEs)	193	n. e. 7 (3,6)	97	n. e. [2,53; n. b.] 42 (43,3)	0,06 [0,03; 0,13] < 0,001
Alaninamino-transferase erhöht (PT, schwere UEs) <sup>i</sup>	193	n. e. 21 (10,9)	97	n. e. 2 (2,1)	5,16 [1,21; 22,07] 0,014
Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC, schwere UEs) <sup>i</sup>	193	n. e. 12 (6,2)	97	n. e. [30,29; n. b.] 19 (19,6)	0,19 [0,09; 0,41] < 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs) <sup>i</sup>	193	n. e. 5 (2,6)	97	n. e. 7 (7,2)	0,29 [0,09; 0,93] 0,027
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) <sup>i</sup>	193	n. e. 4 (2,1)	97	n. e. 7 (7,2)	0,17 [0,05; 0,60] 0,002
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs) <sup>i</sup>	193	n. e. 3 (1,6)	97	n. e. 5 (5,2)	0,17 [0,04; 0,74] 0,008

<sup>a</sup> Cox-Modell mit Stratifizierungsvariablen RET-Mutation und indizierter Therapie; p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test

<sup>b</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

<sup>c</sup> Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

<sup>d</sup> Eine Zunahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100)

<sup>e</sup> Eine Zunahme des Scores Schmerz (Worst Pain NRS) um  $\geq 2$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 10)

<sup>f</sup> Eine Abnahme des Scores EQ-5D VAS um  $\geq 15$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100)

<sup>g</sup> Eine Abnahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100)

<sup>h</sup> keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung

<sup>i</sup> operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; NRS = Numerische Rating Skala; PRO: Patient Reported Outcome; PT = bevorzugter

Begriff; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; RET = Rearranged During Transfection; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus
--

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen medullären, RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET)-mutierten Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie

circa 40 - 170 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Retsevmo (Wirkstoff: Selpercatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. August 2025):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Selpercatinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Schilddrüsenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin, sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte aus anderen Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

### *RET-Testung*

Das Vorhandensein einer RET-Gen Fusion (NSCLC und nicht-medulläres Schilddrüsenkarzinom) oder Mutation (MTC) sollte vor Beginn der Behandlung mit Retsevmo durch einen validierten Test bestätigt werden.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen medullären, RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET)-mutierten Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Selpercatinib	35 099,71 € - 46 718,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cabozantinib <sup>7</sup>	67 650,66 €
Vandetanib	Erstes Behandlungsjahr: 52 868,61 € - 55 322,77 €
	Folgejahr: 54 612,52 € - 55 292,39 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## 5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen medullären, RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET)-mutierten Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. November 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. November 2025

<sup>7</sup> Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre.

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 23.12.2025 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. Mai 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Selpercatinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. September 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selpercatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert, Monoth



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selpercatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert, Monotherapie, ab 12 Jahren)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Selpercatinib
- **Handelsname:** Retsevmo
- **Therapeutisches Gebiet:** Schilddrüsenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lilly Deutschland GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-06-01-D-1204

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte November 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfo

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

### Modul 1

(PDF 457,42 kB)

### Modul 2

(PDF 258,00 kB)

### Modul 3

(PDF 1,04 MB)

### Modul 4

(PDF 5,97 MB)

### Anhang zu Modul 4

(PDF 18,29 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,56 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Selpercatinib (Retsevmo)

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC).

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen medullären, RET Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET) -mutierten Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selpercatinib:

- Vandetanib oder
- Cabozantinib

Stand der Information: März 2023

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2025 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 2,60 MB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 244,38 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2025
  - Mündliche Anhörung: 06.10.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.09.2025 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**  
**Word**  
(WORD 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.09.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Selpercatinib - 2025-06-01-D-1204*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.10.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.09.2025 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte November 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.03.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.03.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.03.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.07.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.10.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.05.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.05.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Oktober 2025 um 15:15 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Selpercatinib**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	22.09.2025
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.09.2025
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	25.09.2025

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lilly Deutschland GmbH						
Herr Dr. Kiesel	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Prof. Dr. Kretschmer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Masoudi	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Schuller	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO, DGE, DGN						
Frau Prof. Dr. Dierks	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Fassnacht	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	22. September 2025
Stellungnahme zu	Selpercatinib / Retsevmo®
Stellungnahme von	<i>Lilly Deutschland GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die Nennung geschlechtsspezifischer Formen verzichtet.</i></p> <p><b>Allgemeine Anmerkung</b> Als pharmazeutischer Unternehmer und örtlicher Zulassungsinhaber des Wirkstoffes Selpercatinib (Retsevmo®) nimmt die Lilly Deutschland GmbH (fortan Lilly) Stellung zur Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß 5. Kapitel § 19 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO), publiziert am 01. September 2025 im IQWiG-Bericht Nr. 2078 [1] sowie zum eingereichten Nutzendossier vom 27. Mai 2025 [2, 3].</p> <p>Selpercatinib ist bereits seit 02. September 2022 als Erstlinientherapie für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Rearranged During Transfection (RET)-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) zugelassen [4]. Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung ist eine Befristung des vorangegangenen Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) aufgrund ausstehender relevanter klinischer Daten aus der Phase 3-Studie LIBRETTO-531 [5].</p> <p><b>Hintergrund zur Indikation und Selpercatinib</b> Schilddrüsenkarzinome sind bösartige Neubildungen der Schilddrüse. Es sind die häufigsten malignen Tumore des endokrinen Systems. Im Vergleich zu anderen soliden Tumoren handelt es sich jedoch um eine seltene Tumorerkrankung. Innerhalb der Gruppe der Schilddrüsenkarzinome ist das MTC eine eher seltene Entität. Es grenzt</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sich von den anderen aus hormonaktivem Schilddrüsenepithelgewebe entstehenden Schilddrüsenkarzinomen durch die Entstehung aus den parafollikulären, Calcitonin produzierenden C-Zellen ab.</p> <p>Beim MTC wird zwischen der spontanen („sporadischen“) und der hereditären Form unterschieden. Hereditäre Karzinome treten in deutlich jüngerem Alter auf als sporadische Karzinome, schon Kinder können betroffen sein [6]. Bei der Population mit fortgeschrittenem MTC unter 18 Jahren handelt es sich im Vergleich zu Erwachsenen laut dem aktuellsten Beschluss des G-BA (ca. 2 bis 8 Patienten in der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung [GKV]) dennoch um eine sehr kleine Patientengruppe [7].</p> <p>Fortgeschrittene Schilddrüsenkarzinome können durch die lokale Raumforderung im Halsbereich Beschwerden wie Dysphagie, Halsschmerzen, Heiserkeit und Dyspnoe verursachen [8]. Neben belastenden Allgemeinsymptomen fortgeschrittener Tumorleiden wie Fatigue, ungewolltem Gewichtsverlust sowie einer zunehmenden Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, ist insbesondere die Diarrhö ein typisches und schwerwiegendes Symptom des fortgeschrittenen MTC. Bei sehr hohen Calcitonin-Spiegeln, die häufig im fortgeschrittenen Stadium auftreten, können die Durchfälle gravierende Ausmaße annehmen und schwer therapierbar sein [9, 10]. Im Hinblick auf die Lebensqualität stellt dieses Symptom eine starke Belastung sowie bezüglich des körperlichen Zustands eine Schwächung dar [11, 12] und sollte bei MTC-Patienten konsequent behandelt werden [13, 14].</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>RET-Mutationen spielen bei der Entstehung der MTC eine zentrale Rolle [8]. Nahezu alle Patienten mit einem hereditären MTC weisen Keimbahnmutationen im RET-Gen auf [15]. Beim sporadischen MTC werden RET-Mutationsraten zwischen 41% und 67% berichtet [16-19]. 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 [19, 20]. Eine Meta-Analyse von 23 Studien zeigte beispielsweise, dass das Vorliegen einer RET-Mutation bei sporadischen MTC mit einem signifikant erhöhten Risiko für verschiedene ungünstige klinische Verläufe assoziiert ist, die letztlich mit einer reduzierten Überlebenschance der Patienten einhergehen [21].</p> <p>Angesichts der klinischen Relevanz von Treibermutationen wie RET in Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens, dem aggressiven Krankheitsverlauf sowie der reduzierten Überlebenschance beim MTC kommt der molekularpathologischen Untersuchung des Tumorgewebes – insbesondere dem Nachweis einer RET-Mutation – eine zentrale Bedeutung zu. Diese diagnostische Maßnahme wird von mehreren internationalen Leitlinien, darunter ESMO und NCCN, sowie von der erstmals im Jahr 2025 veröffentlichten deutschen S3-Leitlinie ausdrücklich empfohlen [8, 14].</p> <p>Selpercatinib ist ein Präzisionsonkologikum und die einzige in der Europäischen Union zugelassene zielgerichtete Therapie, die hochselektiv gegenüber einer veränderten RET-Kinase wirkt. Vor der Zulassung von Selpercatinib beschränkten sich die Behandlungsoptionen für MTC-Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien im Wesentlichen auf eine systemische Therapie mit</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den Multikinaseinhibitoren (MKI) Cabozantinib oder Vandetanib [13, 14, 22]. MKI binden sehr unspezifisch an die Tyrosinkinase-Rezeptoren der Zellen, was mit einem breiten Spektrum teils ausgeprägter Nebenwirkungen einhergeht. Diese Nebenwirkungen führen häufig zu Dosisreduktionen oder gar Therapieabbrüchen [23].</p> <p>Bereits in den ersten Nutzenbewertungen von Selpercatinib zeigten die Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 für Patienten ab 12 Jahren 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. Unter anderem auf Basis dieser Daten wurde Selpercatinib in die Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie aufgenommen: Selpercatinib ist bei Vorliegen von RET-Mutationen beim fortgeschrittenen MTC einer Therapie mit den MKI Cabozantinib und Vandetanib vorzuziehen [14].</p> <p>Die gezielte Hemmung der RET-Kinase durch Selpercatinib ermöglicht nicht nur eine effektivere Krankheitskontrolle, sondern auch eine bessere Verträglichkeit im Vergleich zu unspezifischen MKI. Vor dem Hintergrund der Häufigkeit und der erheblichen prognostischen Bedeutung von RET-Mutationen beim MTC ist dies ein entscheidender Fortschritt in der personalisierten Therapie des MTC. Herr Prof. Dr. Dr. Kroiß von der deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) formulierte in der Anhörung des vorangegangenen Verfahrens dazu: „Wenn die Patienten eine Vortherapie mit einer der beiden zugelassenen Substanzen (i.e. Cabozantinib und Vandetanib) hatten (...) und darauf progredient waren und dann Selpercatinib erhalten, ist der</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unterschied in manchen Fällen der Effekt von Phönix aus der Asche“ [24].</p> <p>In der direkt vergleichenden Studie LIBRETTO-531 gegenüber Cabozantinib bzw. Vandetanib bestätigte sich nun die deutliche Überlegenheit von Selpercatinib. Es liegen durchweg signifikante Vorteile in patientenrelevanten Endpunkten in allen Nutzendimensionen vor. Das Sterberisiko ist unter Selpercatinib um über 70% verringert, was insbesondere im fortgeschrittenen Krankheitsstadium und angesichts des bei RET-Mutationen typischerweise aggressiven Krankheitsverlaufs von entscheidender klinischer Relevanz 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, schwerwiegender Symptome. Für einen hohen Anteil der Patienten geht die verringerte Symptomlast unter Selpercatinib mit einer Stabilisierung bzw. sogar Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher, wie anhand des EORTC QLQ-C30 nachgewiesen.</p> <p>Selpercatinib weist durch den hochselektiven Wirkmechanismus generell ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Im Vergleich zu den MKI Cabozantinib und Vandetanib zeigte Selpercatinib in allen Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE) deutliche Vorteile. Darunter auch besonders belastende therapieassoziierte UE wie beispielsweise Diarrhö und Übelkeit oder das Hand-Fuß-Syndrom, die unter der Therapie mit Cabozantinib bzw. Vandetanib häufig bis sehr häufig auftreten. Insgesamt traten bei der Therapie mit Selpercatinib im Gegensatz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) deutlich weniger Behandlungsabbrüche und Dosisanpassungen aufgrund von UE auf.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dies ist auch darin begründet, dass die beobachteten UE unter Selpercatinib gut handhabbar und für den Patienten wenig belastend sind, sodass eine Therapie mit Selpercatinib mit wenigen Ausnahmen fortgeführt werden kann.</p> <p>Die vorliegende Bewertung würdigt die deutlich positiven Effekte der Therapie von Selpercatinib im Vergleich zur ZVT in allen Endpunktkategorien und stellt für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC (Erstlinientherapie) für Selpercatinib einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen fest.</p> <p>Zusammengenommen steht Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC mit Selpercatinib bereits seit 2021 bzw. 2022 eine hochwirksame und zugleich sehr gut verträgliche Therapie aus der Präzisionsonkologie zur Verfügung. Als bislang einziger in der Europäischen Union zugelassener zielgerichteter RET-Inhibitor stellt Selpercatinib einen paradigmatischen Fortschritt in der Behandlung RET-assoziiertes MTC-Fälle dar. Die deutsche S3-Leitlinie, erstmals veröffentlicht im Jahr 2025, empfiehlt Selpercatinib ausdrücklich gegenüber den bisherigen Therapieoptionen mit MKI wie Cabozantinib oder Vandetanib. Die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie LIBRETTO-531 bestätigen eindrucksvoll den klinischen Vorteil von Selpercatinib gegenüber den MKI: Neben einer signifikant besseren Verträglichkeit konnte ein substantieller therapeutischer Nutzen in allen Nutzendimensionen nachgewiesen werden – einschließlich einer über 70%igen Reduktion des Sterberisikos. Ein <b>erheblicher Zusatznutzen</b> ist zum einen aufgrund des deutlichen Ausmaßes der dargelegten Effekte gerechtfertigt, und zum anderen insbesondere im Hinblick auf die umfassenden Verbesserungen von Endpunkten, die für</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>das tägliche Leben der Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC eine bedeutsame Verbesserung des Erkrankungsgeschehens darstellen.</p> <p>Im Einzelnen wird in diesem Dokument noch zu folgenden Aspekten vertiefend Stellung genommen:</p> <ol style="list-style-type: none"><li><b>1. Anzahl der Patienten mit einem Therapiewechsel im Studienverlauf</b></li><li><b>2. Anzahl der Patienten mit Folgetherapien</b></li><li><b>3. Anzahl der Patienten mit Studienabbruch</b></li><li><b>4. Ableitung des Zusatznutzens auf Basis von UE</b></li><li><b>5. Herleitung der GKV-Zielpopulation</b></li></ol>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.29, 20ff.	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung Abschnitt I 3.2 Studiencharakteristika - Angaben zum Studienverlauf - merkt das IQWiG an:</p> <p><i>„Wie bei der Beschreibung der Studiencharakteristika erläutert, geht aus den Studienunterlagen hervor, dass unter bestimmten Voraussetzungen für die Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe ein Therapiewechsel von Vandetanib zu Cabozantinib in Ausnahmesituationen zulässig war, sofern Vandetanib nicht verfügbar war. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, bei denen ein solcher Therapiewechsel im Studienverlauf erfolgte, liegen nicht vor. Auch geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, inwieweit diese Therapiewechsel innerhalb der Vergleichsgruppe in die Darstellung der Beobachtungszeiten eingingen. Diese Regelung wurde mit Protokolländerung vom 06.04.2022 („Amendment (f)“ zum Studienprotokoll) eingeführt.“</i></p> <p>Mit einer Protokolländerung vom 06. April 2022 war im Vergleichsarm ein Wechsel von Vandetanib zu Cabozantinib unter</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RET-mutierten MTC bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren liegen Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-531 für den Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>In die Studie LIBRETTO-531 wurde nur eine Patientin beziehungsweise ein Patient unter 18 Jahren eingeschlossen.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib. Die erzielte Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität liegen für Selpercatinib ausschließlich Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für Selpercatinib in der Krankheitssymptomatik und dem Gesundheitszustand (erhoben</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bestimmten Voraussetzungen möglich. Kein Patient wechselte im Studienverlauf von Vandetanib zu Cabozantinib.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Aus Sicht von Lilly hat die Protokolländerung keine Auswirkung auf die Interpretierbarkeit der Daten und schränkt die Aussagesicherheit der Ergebnisse keinesfalls ein.</p>	<p>mittels EORTC QLQ-C30, Worst Pain NRS und EQ 5D-VAS) ebenfalls Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich für Selpercatinib bei den Ergebnissen zu den SUE, schweren UE und Therapieabbruch aufgrund von UE ausschließlich Vorteile feststellen.</p> <p>Im Detail zeigen sich zudem überwiegend Vorteile bei den spezifischen UE. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten wird für Selpercatinib eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens über alle Endpunktkategorien hinweg und insbesondere beim Gesamtüberleben gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.</p> <p>Im Ergebnis wird für Selpercatinib für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen RET mutierten MTC bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber Cabozantinib oder Vandetanib festgestellt.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der noch laufenden, offenen, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie LIBRETTO-531.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben und Nebenwirkungen wird ebenfalls als niedrig eingestuft.</p> <p>Für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns bei subjektiver Endpunkterhebung und den im Studienverlauf sinkenden Rücklauf zum Fragebogen als hoch eingestuft.</p> <p>Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Zusammenfassend leitet der G-BA daher hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) einen Hinweis für den festgestellten Zusatznutzen ab.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>I.31, 3ff.I.31 , 14ff.</p> <p>I.32, 7ff.</p>	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung Abschnitt I 3.2 Studiencharakteristika - Angaben zum Studienverlauf - merkt das IQWiG zudem an:</p> <p><i>„In Modul 4 B liegen keine Informationen zu den eingesetzten Folgetherapien vor. Es findet sich lediglich die Angabe, dass 35 Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms mit einer bestätigten radiologischen Krankheitsprogression zu einer Behandlung mit Selpercatinib gewechselt und mindestens eine Selpercatinib-Dosis eingenommen haben.</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Es ist unklar, inwieweit die vom pU vorgelegten Angaben den Einsatz von Folgetherapien in der Studie LIBRETTO-531 vollständig abbilden. So haben gemäß Tabelle 11 lediglich 3 Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms eine nachfolgende Antitumor-Therapie mit Selpercatinib nach Krankheitsprogression erhalten. Dies widerspricht den Angaben des pU in Modul 4 B, dass wie oben beschrieben 35 Patientinnen und Patienten nach Progress zu einer Behandlung mit Selpercatinib gewechselt haben.</i></p> <p>[...]</p> <p><i>In der vorliegenden Datensituation bleibt unklar, aus welchem Grund ein deutlicher Unterschied zwischen dem Interventionsarm</i></p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.</p> <p>Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>und dem Vergleichsarm beim Einsatz von Folgetherapie - einschließlich Therapiewechsel nach Progression auf Selpercatinib - besteht. Insbesondere bleibt offen, ob in beiden Armen die gleichen Kriterien für die Entscheidung des Zeitpunkts der einzusetzenden Folgetherapie angesetzt wurden, oder ob der explizit vorgesehene Wechsel vom Vergleichsarm zu einer Behandlung mit Selpercatinib zu einem früheren sowie häufigeren Einsatz einer Folgetherapie im Vergleichsarm geführt hat.“</i></p> <p>Ein Wechsel von Cabozantinib oder Vandetanib zu Selpercatinib war im Rahmen der Studie nur unter bestimmten Voraussetzungen und ausschließlich nach einer Krankheitsprogression, die durch einen Blinded Independent Central Review (BICR) bestätigt wurde, zulässig [25]. Hierdurch wurde den Patienten nach Progress unter einer MKI-Therapie der Zugang zu einem hochspezifischen, hochwirksamen RET-Inhibitor ermöglicht [25]. Protokollgemäß wurden so 35 Patienten des Komparatorarms nach BICR-bestätigter Krankheitsprogression innerhalb der Studie mit Selpercatinib behandelt.</p> <p>In Tabelle 11 wurden dagegen Folgetherapien von Patienten aufgelistet, die diese Kriterien für einen Wechsel zur Studienintervention Selpercatinib nicht erfüllten. Die häufigsten Gründe für einen Behandlungsabbruch der Studienmedikation waren Krankheitsprogression und inakzeptable Toxizität.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Aus Sicht von Lilly erfolgte in der Studie ein Wechsel von Patienten im Vergleichsarm zur Studienintervention Selpercatinib protokollgemäß ausschließlich nach BICR-bestätigter Progression. Die Interpretierbarkeit der Ergebnisse wird nicht beeinträchtigt. Ein früherer bzw. häufigerer Einsatz einer Folgetherapie im Vergleichsarm gegenüber des Interventionsarms ist auf das deutlich reduzierte Risiko für Tod oder Progress gemäß BICR (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall (KI)] von Progressionsfreiem Überleben: 0,20 [0,13; 0,32]) unter Therapie mit Selpercatinib sowie das außerordentlich gute Sicherheitsprofil des Präzisionsonkologikums im Vergleich zur ZVT zurückzuführen. Aufgrund dessen konnten Patienten mit Selpercatinib wesentlich länger behandelt werden und brachen die Behandlung um ein Vielfaches seltener ab.</p>	
l.26, 31ff.	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung Tabelle 9 Fußnote c merkt das IQWiG an: <i>„Es liegen keinen Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch vor. Bei den in Modul 4 B vorliegenden Angaben zu Patientinnen und Patienten mit</i></p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse gesamt</i></p> <p>Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Studienabbruch handelt es sich gemäß Studienunterlagen um Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch.“</i></p> <p>Insgesamt brachen 37 (14 vs. 23) Patienten die Studie ab. Die Hauptgründe hierfür waren Tod (5,2% vs. 16,3%) sowie Widerruf der Einverständniserklärung (1,6% vs. 6,1%) [26].</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die hier nachgereichten Angaben zu den Abbruchraten sollten aus Sicht von Lilly für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p><i>Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.</p> <p>[...]</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen sich für Selpercatinib ausschließlich Vorteile für schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbruch aufgrund von UE. Im Detail zeigen sich zudem überwiegend Vorteile bei den spezifischen UE und lediglich Nachteile bei den Endpunkten Mundtrockenheit und Alaninaminotransferase erhöht.</p>
I.54f, 1ff.	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung <i>Abschnitt I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene</i> zieht das IQWiG für einen Großteil der UE nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugter Bezeichnung (PT) die Kategorie UE jeglichen Schweregrads heran und leitet für diese anhand der Zielgrößenkategorie „Nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen“ den Zusatznutzen ab.</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse gesamt</i></p> <p>Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE</i></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>Um das Sicherheitsprofil möglichst vollständig vergleichen zu können, sollten aus Sicht von Lilly UE auf SOC/PT-Ebene in allen Schweregradkategorien betrachtet werden. Somit sollte der Zusatznutzen vor allem auf Basis schwerer oder schwerwiegender UE abgeleitet werden, auch wenn für das jeweilige UE bereits ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in der Kategorie UE jeglichen Schweregrads festgestellt wurde.</p> <p>In der unten aufgeführten Tabelle 1 werden sämtliche UE nach SOC und PT aufgelistet, zu denen ein statistisch signifikanter Unterschied in mindestens zwei der Schweregradkategorien (UE jeglichen Schweregrades, Schwere UE [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad <math>\geq 3</math>], Schwerwiegende UE) vorliegt.</p> <p>Tabelle 1: UE nach SOC und PT mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied in mindestens zwei der Schweregradkategorien</p> <table border="1" data-bbox="309 1150 1144 1383"> <thead> <tr> <th data-bbox="309 1150 734 1230">UE mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied</th> <th data-bbox="734 1150 1144 1230">HR [95%-KI], LR-Test</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="309 1230 1144 1286"><i>Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT</i></td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="309 1286 1144 1342"><b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 1342 734 1383">Jeglicher Schweregrad</td> <td data-bbox="734 1342 1144 1383">HR: 0,53 [0,40; 0,71], &lt;0,001</td> </tr> </tbody> </table>	UE mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied	HR [95%-KI], LR-Test	<i>Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT</i>		<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>		Jeglicher Schweregrad	HR: 0,53 [0,40; 0,71], <0,001	<p>Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.</p> <p>[...]</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p>Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Selpercatinib bezüglich der Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Diarrhö (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Erbrechen (PT, UEs), Asthenie (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Stomatitis (PT, UEs), Schleimhautentzündung (PT, UEs), Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (PT, UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs).</p> <p>Für die Endpunkte Mundtrockenheit (PT, UEs) und Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Selpercatinib.</p>
UE mit statistisch signifikantem Behandlungsunterschied	HR [95%-KI], LR-Test									
<i>Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT</i>										
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>										
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,53 [0,40; 0,71], <0,001									

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																		
	<table border="1"> <tr> <td>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</td> <td>HR: 0,23 [0,13; 0,43], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Diarrhö (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>Jeglicher Schweregrad</td> <td>HR: 0,27 [0,19; 0,40], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</td> <td>HR: 0,16 [0,06; 0,45], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Übelkeit (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>Jeglicher Schweregrad</td> <td>HR: 0,22 [0,12; 0,38], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</td> <td>HR: 0,15 [0,03; 0,84], 0,014</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Erhöhte ALT (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>Jeglicher Schweregrad</td> <td>HR: 0,61 [0,40; 0,95], 0,026</td> </tr> <tr> <td>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</td> <td>HR: 5,16 [1,21; 22,07], 0,014</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Gewicht erniedrigt (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>Jeglicher Schweregrad</td> <td>HR: 0,09 [0,05; 0,18], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</td> <td>HR: 0,04 [0,00; 0,34], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td>Jeglicher Schweregrad</td> <td>HR: 0,59 [0,44; 0,81], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</td> <td>HR: 0,24 [0,12; 0,47], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Asthenie (PT)</b></td> </tr> </table>	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,23 [0,13; 0,43], <0,001	<b>Diarrhö (PT)</b>		Jeglicher Schweregrad	HR: 0,27 [0,19; 0,40], <0,001	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,16 [0,06; 0,45], <0,001	<b>Übelkeit (PT)</b>		Jeglicher Schweregrad	HR: 0,22 [0,12; 0,38], <0,001	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,15 [0,03; 0,84], 0,014	<b>Erhöhte ALT (PT)</b>		Jeglicher Schweregrad	HR: 0,61 [0,40; 0,95], 0,026	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 5,16 [1,21; 22,07], 0,014	<b>Gewicht erniedrigt (PT)</b>		Jeglicher Schweregrad	HR: 0,09 [0,05; 0,18], <0,001	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,04 [0,00; 0,34], <0,001	<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>		Jeglicher Schweregrad	HR: 0,59 [0,44; 0,81], <0,001	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,24 [0,12; 0,47], <0,001	<b>Asthenie (PT)</b>		<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen sich für Selpercatinib ausschließlich Vorteile für schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbruch aufgrund von UE. Im Detail zeigen sich zudem überwiegend Vorteile bei den spezifischen UE und lediglich Nachteile bei den Endpunkten Mundtrockenheit und Alaninaminotransferase erhöht.</p>
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,23 [0,13; 0,43], <0,001																																			
<b>Diarrhö (PT)</b>																																				
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,27 [0,19; 0,40], <0,001																																			
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,16 [0,06; 0,45], <0,001																																			
<b>Übelkeit (PT)</b>																																				
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,22 [0,12; 0,38], <0,001																																			
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,15 [0,03; 0,84], 0,014																																			
<b>Erhöhte ALT (PT)</b>																																				
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,61 [0,40; 0,95], 0,026																																			
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 5,16 [1,21; 22,07], 0,014																																			
<b>Gewicht erniedrigt (PT)</b>																																				
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,09 [0,05; 0,18], <0,001																																			
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,04 [0,00; 0,34], <0,001																																			
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>																																				
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,59 [0,44; 0,81], <0,001																																			
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,24 [0,12; 0,47], <0,001																																			
<b>Asthenie (PT)</b>																																				

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
	<table border="1"> <tr> <td>Jeglicher Schweregrad</td> <td>HR: 0,37 [0,21; 0,63], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</td> <td>HR: 0,09 [0,01; 0,76], 0,005</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Mukosale Entzündung (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>Jeglicher Schweregrad</td> <td>HR: 0,23 [0,12; 0,45], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</td> <td>HR: 0,04 [0,00; 0,29], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td>Jeglicher Schweregrad</td> <td>HR: 0,46 [0,33; 0,63], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</td> <td>HR: 0,19 [0,09; 0,41], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Schwerwiegende UE</td> <td>HR: 0,09 [0,02; 0,40], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Hypokalzämie (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>Jeglicher Schweregrad</td> <td>HR: 0,30 [0,17; 0,53], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</td> <td>HR: 0,12 [0,03; 0,47], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Appetit vermindert (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>Jeglicher Schweregrad</td> <td>HR: 0,29 [0,17; 0,50], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</td> <td>HR: 0,06 [0,01; 0,52], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Hypokaliämie (PT)</b></td> </tr> </table>	Jeglicher Schweregrad	HR: 0,37 [0,21; 0,63], <0,001	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,09 [0,01; 0,76], 0,005	<b>Mukosale Entzündung (PT)</b>		Jeglicher Schweregrad	HR: 0,23 [0,12; 0,45], <0,001	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,04 [0,00; 0,29], <0,001	<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)</b>		Jeglicher Schweregrad	HR: 0,46 [0,33; 0,63], <0,001	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,19 [0,09; 0,41], <0,001	Schwerwiegende UE	HR: 0,09 [0,02; 0,40], <0,001	<b>Hypokalzämie (PT)</b>		Jeglicher Schweregrad	HR: 0,30 [0,17; 0,53], <0,001	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,12 [0,03; 0,47], <0,001	<b>Appetit vermindert (PT)</b>		Jeglicher Schweregrad	HR: 0,29 [0,17; 0,50], <0,001	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,06 [0,01; 0,52], <0,001	<b>Hypokaliämie (PT)</b>		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,37 [0,21; 0,63], <0,001																																	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,09 [0,01; 0,76], 0,005																																	
<b>Mukosale Entzündung (PT)</b>																																		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,23 [0,12; 0,45], <0,001																																	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,04 [0,00; 0,29], <0,001																																	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)</b>																																		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,46 [0,33; 0,63], <0,001																																	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,19 [0,09; 0,41], <0,001																																	
Schwerwiegende UE	HR: 0,09 [0,02; 0,40], <0,001																																	
<b>Hypokalzämie (PT)</b>																																		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,30 [0,17; 0,53], <0,001																																	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,12 [0,03; 0,47], <0,001																																	
<b>Appetit vermindert (PT)</b>																																		
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,29 [0,17; 0,50], <0,001																																	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,06 [0,01; 0,52], <0,001																																	
<b>Hypokaliämie (PT)</b>																																		

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																		
	<table border="1"> <tr> <td>Jeglicher Schweregrad</td> <td>HR: 0,22 [0,10; 0,47], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</td> <td>HR: 0,10 [0,02; 0,49], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td>Jeglicher Schweregrad</td> <td>HR: 0,27 [0,20; 0,37], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</td> <td>HR: 0,17 [0,06; 0,48], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Hand-Fuß-Syndrom (PT)</b></td> </tr> <tr> <td>Jeglicher Schweregrad</td> <td>HR: 0,06 [0,03; 0,13], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</td> <td>HR: 0,00<sup>a</sup> [0,00; NE], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td>Jeglicher Schweregrad</td> <td>HR: 0,49 [0,34; 0,70], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</td> <td>HR: 0,29 [0,09; 0,93], 0,027</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td>Jeglicher Schweregrad</td> <td>HR: 0,51 [0,34; 0,76], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</td> <td>HR: 0,17 [0,04; 0,74], 0,008</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b></td> </tr> <tr> <td>Jeglicher Schweregrad</td> <td>HR: 0,37 [0,23; 0,59], &lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</td> <td>HR: 0,17 [0,05; 0,60], 0,002</td> </tr> </table>	Jeglicher Schweregrad	HR: 0,22 [0,10; 0,47], <0,001	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,10 [0,02; 0,49], <0,001	<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>		Jeglicher Schweregrad	HR: 0,27 [0,20; 0,37], <0,001	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,17 [0,06; 0,48], <0,001	<b>Hand-Fuß-Syndrom (PT)</b>		Jeglicher Schweregrad	HR: 0,06 [0,03; 0,13], <0,001	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,00 <sup>a</sup> [0,00; NE], <0,001	<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>		Jeglicher Schweregrad	HR: 0,49 [0,34; 0,70], <0,001	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,29 [0,09; 0,93], 0,027	<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>		Jeglicher Schweregrad	HR: 0,51 [0,34; 0,76], <0,001	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,17 [0,04; 0,74], 0,008	<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>		Jeglicher Schweregrad	HR: 0,37 [0,23; 0,59], <0,001	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,17 [0,05; 0,60], 0,002	
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,22 [0,10; 0,47], <0,001																																			
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,10 [0,02; 0,49], <0,001																																			
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>																																				
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,27 [0,20; 0,37], <0,001																																			
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,17 [0,06; 0,48], <0,001																																			
<b>Hand-Fuß-Syndrom (PT)</b>																																				
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,06 [0,03; 0,13], <0,001																																			
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,00 <sup>a</sup> [0,00; NE], <0,001																																			
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>																																				
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,49 [0,34; 0,70], <0,001																																			
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,29 [0,09; 0,93], 0,027																																			
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>																																				
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,51 [0,34; 0,76], <0,001																																			
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,17 [0,04; 0,74], 0,008																																			
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>																																				
Jeglicher Schweregrad	HR: 0,37 [0,23; 0,59], <0,001																																			
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	HR: 0,17 [0,05; 0,60], 0,002																																			

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="309 528 1144 730" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>a: Nicht interpretierbar, da in mindestens einem der Behandlungsarme keine Ereignisse auftraten. ALT: Alanin-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LR-Test: Log-Rank-Test; NE: Nicht errechenbar; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> </div> <p>Wie in Tabelle 1 ersichtlich, traten mit der einzigen Ausnahme des PT Erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) ausschließlich Vorteile für Selpercatinib in der Kategorie Schwere oder Schwerwiegende UE nach SOC und PT auf [3]. Dies geht auch aus dem Bericht des IQWiG hervor [1].</p> <p>Besonders hervorzuheben sind hier die Unterschiede in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, den PT Diarrhö, Übelkeit, Asthenie, sowie der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, welche jeweils in der Kategorie UE jeglichen Schweregrads sowie Schwere UE einen deutlichen Vorteil zugunsten von Selpercatinib zeigen, obwohl das IQWiG für diese ausschließlich UE jeglichen Schweregrads heranzieht. Entsprechend des üblichen Vorgehens leitet das IQWiG für UE jeglichen Schweregrades einen Zusatznutzen in der Zielgrößenkategorie „nicht schwer / nicht schwerwiegend“ ab, wodurch ein erhöhter</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bzw. geringerer Schaden von maximal beträchtlichem Ausmaß abgeleitet wird, unabhängig davon, wie groß die Effektstärke ist.</p> <p>Betrachtet man gemäß allgemeiner Methodik die oben genannten UE in der Kategorie Schwere UE für die Ableitung des Zusatznutzens anhand der Zielgrößenkategorie „schwer / schwerwiegend“, so zeigt sich für die PT Asthenie sowie Übelkeit jeweils ein Vorteil von beträchtlichem Ausmaß und für alle anderen hier genannten ein Vorteil von Selpercatinib von erheblichem Ausmaß [27].</p> <p>Zudem listet Tabelle 1 weitere statistisch signifikante Unterschiede in der Kategorie Schwere UE, welche in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht dargestellt wurden. Aus Sicht von Lilly ergeben sich dadurch weitere erhebliche Vorteile zugunsten von Selpercatinib in der Verträglichkeit.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Lilly schlägt vor, die UE nach SOC und PT zusätzlich auf Basis der folgenden Schweregradkategorien einzustufen und in die Bewertung des Zusatznutzens einzubeziehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegende UE</li> <li>• Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> </ul>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dadurch können Unterschiede nicht nur in beträchtlichem, sondern auch in erheblichem Ausmaß berücksichtigt werden. Selpercatinib weist ein hervorragendes Sicherheitsprofil auf und war der ZVT hinsichtlich des Risikos für UE jeglichen Schweregrads, schwerer UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) sowie Behandlungsabbrüche aufgrund UE signifikant und in erheblichem Maße überlegen. Die Betrachtung auf Ebene der SOC und PT bestätigt insgesamt den Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen in der Nutzendimension Sicherheit.</p>	
<p>II.14, 11ff.</p>	<p><b>Anmerkung:</b> In seiner Nutzenbewertung Abschnitt II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bei der Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren merkt das IQWiG an: <i>„Die vorliegende Zielpopulation wurde bereits in einem vorherigen Verfahren zu Selpercatinib im Jahr 2022 bewertet [3]. Damals wurde die ermittelte GKV-Zielpopulation (Erstlinientherapie) ausschließlich über neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit MTC in einem fortgeschrittenen Stadium ermittelt. Der Umfang der fehlenden Population (Patientinnen und Patienten, die in einem frühen Stadium mit MTC diagnostiziert werden und im Krankheitsverlauf durch einen Progress für die Zielpopulation infrage kommen) wurde als gering eingeschätzt. Somit lag die</i></p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Erstbeschluss zu Selpercatinib (Beschluss vom 16. März 2023)<sup>2</sup> zugrunde gelegt. Diese Patientenzahlen stellen eine bessere Schätzung dar. Zwar erfolgte die Ermittlung der Zielpopulation ausschließlich über neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit MTC in einem fortgeschrittenen Stadium, jedoch wird der Umfang der fehlenden Population (Patientinnen und Patienten, die in einem frühen Stadium mit MTC diagnostiziert werden und im Krankheitsverlauf durch einen Progress für die Zielpopulation infrage kommen) als gering eingeschätzt.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>ausgewiesene Anzahl der GKV-Zielpopulation (Erstlinientherapie) dennoch in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung [3]. Der pU berücksichtigt nun zusätzlich die damals fehlende Population im Herleitungsstrang II. Wie oben beschrieben, ist die aktuelle Anzahl überschätzt, maßgeblich aufgrund einer inadäquaten Ermittlung der Prävalenz der Patientinnen und Patienten, deren Tumor in einem frühen Stadium diagnostiziert wird. Daneben resultiert aus weiteren Herleitungsschritten eine Überschätzung, siehe Bewertung zu den Schritten 5b und 5c.</i></p> <p><i>In der Gesamtschau wird weiterhin davon ausgegangen, dass die damals fehlende Patientengruppe in der GKV-Zielpopulation eher eine geringe Anzahl umfasst. Die im vorherigen Beschluss [2] zugrunde gelegte Anzahl (40 bis 170 Patientinnen und Patienten) wird als eine geeignetere Annäherung an den Umfang der GKV-Zielpopulation angesehen als die aktuell ermittelte Anzahl (102 bis 536 Patientinnen und Patienten).“</i></p> <p>Die Herleitung der Patientenzahlen ausschließlich auf Basis inzidenter Patienten, ohne Einbeziehung von Patienten, für die eine Therapie mit Selpercatinib aufgrund eines Progresses indiziert ist, führt in diesem Anwendungsgebiet zu einer deutlichen Unterschätzung der Patientenzahlen. Dies ist vor allem dadurch begründet, dass MTC, denen eine RET-Mutation zugrunde liegt, grundsätzlich mit aggressiveren Tumorcharakteristika und</p>	<p>Demgegenüber sind die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers überschätzt. Der maßgebliche Grund hierfür ist eine methodisch inadäquate Ermittlung der Prävalenz der Patientinnen und Patienten, deren Tumor in einem frühen Stadium diagnostiziert wird.</p> <p><sup>2</sup> Nutzenbewertungsverfahren D-874 Selpercatinib; <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/879/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/879/</a></p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>letztendlich mit einer reduzierten Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten assoziiert sind [19-21]. Dies gilt insbesondere für Hochrisiko-Mutationen wie Mutation M918T [28]. Somit ist beim RET-mutierten MTC von einer erhöhten Progressionsrate auszugehen. Gleichzeitig führen die hohen Überlebensraten der Patienten in Stadien I und II von ca. 95% nach 10 Jahren zu einer hohen Anzahl prävalenter Patienten in Relation zur Inzidenz [29].</p> <p>Auch das IQWiG und der G-BA hatten die Beschränkung auf inzidente Patienten in der Nutzenbewertung der vorangegangenen Verfahren als potenzielle Quelle für eine Unterschätzung der Patientenzahlen aufgeführt [5, 30, 31]. In Ermangelung belastbarer Daten zur stadienspezifischen MTC-Prävalenz in Deutschland wurde in der vorgelegten Herleitung auf eine modellbasierte Prävalenzschätzung zurückgegriffen, die auf der bestverfügbaren Evidenz für die Inzidenz- und Mortalitätsraten basiert. Eine Annäherung mit dieser Methode wurde bereits in mehreren vergangenen Verfahren herangezogen und als adäquate Schätzung akzeptiert [32-38]. Auch bei den in den nachfolgenden Schritten 5b und 5c herangezogenen Daten handelt es sich um die bestverfügbare Evidenz in der vorliegenden Therapiesituation. Lilly stimmt dem IQWiG zu, dass die vorgelegten Zahlen zur Prävalenz aufgrund methodischer Einschränkungen tendenziell überschätzt sind. Jedoch wären laut der Argumentation des IQWiG bei der ermittelten Progressionsrate auf Basis der Daten des</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tumorregisters München (TRM) alle prävalenten Patienten heranzuziehen, ungeachtet einer vorangegangenen biochemischen Heilung, sodass Schritt 5b und die damit verbundene Einschränkung der Patientenzahlen obsolet wäre. Darüber hinaus handelt es sich laut Angaben des TRM bei dem angegebenen Prozentsatz aufgrund von Untererfassung generell um eine Unterschätzung [29]. Demnach liegen insgesamt sowohl Über- als auch Unterschätzungen vor. Aus Sicht von Lilly kann bei den vorgelegten GKV-Patientenzahlen von 102 bis 536 GKV-Patienten, die im Bereich der aktuellen Beschlüsse der ZVT liegen (50 bis 670 GKV-Patienten) [36, 37], von einer geeigneteren Annäherung ausgegangen werden als bei Zahlen, die prävalente Patienten gänzlich vernachlässigen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Der Anteil an prävalenten Patienten mit einer Progression im Krankheitsverlauf sollte bei der Herleitung der GKV-Patientenzahlen berücksichtigt werden.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 2078, Selpercatinib (RET-mutiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom, Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Stand: 28.08. 2025. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8842/2025-09-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Selpercatinib\\_D-1204.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8842/2025-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Selpercatinib_D-1204.pdf). [Zugriff am: 18.09.2025]
2. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Selpercatinib (Retsevmo®). Modul 3B. Fortgeschrittenes RET-mutiertes MTC (Stand: 27. Mai 2025). 2025. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8839/2025\\_05\\_27\\_Modul3B\\_Selpercatinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8839/2025_05_27_Modul3B_Selpercatinib.pdf). [Zugriff am: 18.09.2025]
3. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Selpercatinib (Retsevmo®). Modul 4B. Fortgeschrittenes RET-mutiertes MTC (Stand: 27. Mai 2025). 2025. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8840/2025\\_05\\_27\\_Modul4B\\_Selpercatinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8840/2025_05_27_Modul4B_Selpercatinib.pdf). [Zugriff am: 18.09.2025]
4. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: April 2025.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: medulläres Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert, Monotherapie, ab 12 Jahren) vom 16. März. 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5910/2023-03-16\\_AM-RL-XII\\_Selpercatinib\\_D-874\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5910/2023-03-16_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-874_BAnz.pdf). [Zugriff am: 18.09.2025]
6. Raue F, Frank-Raue K. Epidemiology and Clinical Presentation of Medullary Thyroid Carcinoma. *Recent Results Cancer Res.* 2015;204:61-90.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vandetanib (neues Anwendungsgebiet: medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter) vom 6. Juli. 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2996/2017-07-06\\_AM-RL-XII\\_Vandetanib\\_D-270\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2996/2017-07-06_AM-RL-XII_Vandetanib_D-270_BAnz.pdf). [Zugriff am: 18.09.2025]
8. Karges W, Brabant G. Schilddrüsenkarzinom – Klinik und Diagnostik. *Der Onkologe.* 2010;16(7):657-65.
9. Karges W. Calcitonin determination for early diagnosis of medullary thyroid cancer. *Chirurg.* 2010;81(7):620, 2-6.
10. Brabant G. Clinical relevance of new normative data for TSH. *MMW Fortschr Med.* 2010;152(13):37-9.
11. Mann B, Kasten C, Hotz H, Buhr HJ. Medulläres Schilddrüsenkarzinom. *Der Onkologe.* 2000;7/2000:651-9.
12. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JW, et al. 2012 European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J.* 2012;1(1):5-14.

13. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1856-83.
14. Leitlinienprogramm Onkologie. Schilddrüsenkarzinom, Version 1.0 - Juli 2025, AWMF-Registernummer: 031-056OL. 2025. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/031-056OLI\\_S3\\_Schilddruesenkarzinom\\_2025-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/031-056OLI_S3_Schilddruesenkarzinom_2025-07.pdf). [Zugriff am: 18.09.2025]
15. Baumgartner-Parzer S. Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2). *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel.* 2018;11(1):23-6.
16. Romei C, Ciampi R, Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):192-202.
17. Kohno T, Tabata J, Nakaoku T. REToma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. *Carcinogenesis.* 2020;41(2):123-9.
18. Ciampi R, Romei C, Ramone T, Prete A, Tacito A, Cappagli V, et al. Genetic Landscape of Somatic Mutations in a Large Cohort of Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas Studied by Next-Generation Targeted Sequencing. *iScience.* 2019;20:324-36.
19. Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):682-7.
20. Romei C, Casella F, Tacito A, Bottici V, Valerio L, Viola D, et al. New insights in the molecular signature of advanced medullary thyroid cancer: evidence of a bad outcome of cases with double RET mutations. *J Med Genet.* 2016;53(11):729-34.
21. Vuong HG, Odate T, Ngo HTT, Pham TQ, Tran TTK, Mochizuki K, et al. Clinical significance of RET and RAS mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Endocrine-Related Cancer.* 2018;25(6):633-41.
22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma Version 1.2025 - March 27 2025.
23. Belli C, Anand S, Gainor JF, Penault-Llorca F, Subbiah V, Drilon A, et al. Progresses Toward Precision Medicine in RET-altered Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2020;26(23):6102-11.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Wirkstoff Selpercatinib (D-874) am 6. Februar. 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-879/2023-02-06\\_Wortprotokoll\\_Selpercatinib\\_D-874.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-879/2023-02-06_Wortprotokoll_Selpercatinib_D-874.pdf). [Zugriff am: 18.09.2025]
25. Eli Lilly and Company. Protocol J2G-MC-JZJB(i), A Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Cabozantinib or Vandetanib in Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531). 2023.
26. Eli Lilly and Company. Reason for study discontinuation - study LIBRETTO-531. 2025.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09. 2023. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf). [Zugriff am: 18.09.2025]

28. Xu B, Viswanathan K, Ahadi MS, Ahmadi S, Alzumaili B, Bani MA, et al. Association of the Genomic Profile of Medullary Thyroid Carcinoma with Tumor Characteristics and Clinical Outcomes in an International Multicenter Study. *Thyroid*. 2024;34(2):167-76.
29. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C73: Medulläres Schilddrüsenca. Survival. 2022. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73M\\_G-ICD-10-C73-Medullaeres-Schilddruesenca.-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73M_G-ICD-10-C73-Medullaeres-Schilddruesenca.-Survival.pdf). [Zugriff am: 18.09.2025]
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1479, Selpercatinib (RET-mutiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom, Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 22.12. 2022. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/a22-106\\_selpercatinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-106_selpercatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf). [Zugriff am: 18.09.2025]
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1206 Cabozantinib (medulläres Schilddrüsenkarzinom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung). Stand: 28.09. 2021. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/g21-20\\_cabozantinib\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g21-20_cabozantinib_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf). [Zugriff am: 18.09.2025]
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vandetanib vom 6. September. 2012. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1561/2012-09-06\\_AM-RL-XII\\_Vandetanib\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1561/2012-09-06_AM-RL-XII_Vandetanib_BAnz.pdf). [Zugriff am: 18.09.2025]
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cabozantinib vom 22. Januar. 2015. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2147/2015-01-22\\_AM-RL-XII\\_Cabozantinib\\_2014-08-01-D-121\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2147/2015-01-22_AM-RL-XII_Cabozantinib_2014-08-01-D-121_BAnz.pdf). [Zugriff am: 18.09.2025]
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lenvatinib vom 17. Dezember. 2015. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2413/2015-12-17\\_AM-RL-XII\\_Lenvatinib\\_2015-07-01-D-164\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2413/2015-12-17_AM-RL-XII_Lenvatinib_2015-07-01-D-164_BAnz.pdf). [Zugriff am: 18.09.2025]
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Lenvatinib (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status) vom 15. August. 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3922/2019-08-15\\_AM-RL-XII\\_Lenvatinib\\_D-428\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3922/2019-08-15_AM-RL-XII_Lenvatinib_D-428_BAnz.pdf). [Zugriff am: 18.09.2025]
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf: Schilddrüsenkarzinom) vom 16. Dezember. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5176/2021-12-16\\_AM-RL-XII\\_Cabozantinib\\_D-698\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5176/2021-12-16_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-698_BAnz.pdf). [Zugriff am: 18.09.2025]
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Vandetanib (Neubewertung nach

Fristablauf (Medulläres Schilddrüsenkarzinom)) vom 18. März. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5338/2022-03-18\\_AM-RL-XII\\_Vandetanib\\_D-738\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5338/2022-03-18_AM-RL-XII_Vandetanib_D-738_BAnz.pdf). [Zugriff am: 18.09.2025]

38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Schilddrüsenkarzinom, refraktär gegenüber Radioiod, nach systemischer Vortherapie) vom 1. Dezember. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5754/2022-12-01\\_AM-RL-XII\\_Cabozantinib\\_D-826\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5754/2022-12-01_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-826_BAnz.pdf). [Zugriff am: 18.09.2025]

## 5.2 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.09.2025
Stellungnahme zu	Selpercatinib (Retsevmo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. September 2025 eine Nutzenbewertung zu Selpercatinib (Retsevmo) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Selpercatinib wird unter anderem angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC; Erstlinientherapie. Der G-BA legt als zweckmäßige Vergleichstherapie Vandetanib oder Cabozantinib fest. Das IQWiG sieht einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen auf der Grundlage von Therapievorteilen in allen vier Endpunktkategorien.</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

**5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) und der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)**

Datum	25. September 2025
Stellungnahme zu	Selpercatinib
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> <i>DGE Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie</i> <i>DGN Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Selpercatinib (Retsevmo®) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren festgelegten Frist durchgeführt. Selpercatinib war zugelassen worden in der Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten (Pat., ab 12 Jahre) mit fortgeschrittenem MTC und Nachweis einer <i>RET</i>-Mutation im Tumorgewebe oder in der Keimbahn. Im ersten Verfahren war kein Beleg für einen Zusatznutzen festgelegt worden. Der Beschluss war zum 1. Juni 2025 befristet. Der G-BA hat jetzt das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu denselben Schlussfolgerungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Selpercatinib</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>Vandetanib oder Cabozantinib</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Festlegung der ZVT entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.</li> <li>• Basis dieser Nutzenbewertung ist LIBRETTO-531, eine internationale, multizentrische, randomisierte Phase-3-Studie zum Vergleich von Selpercatinib vs Cabozantinib/Vandetanib. Die</li> </ul>				Subgruppe	ZVT	pU		G-BA		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine	Vandetanib oder Cabozantinib	erheblich	Hinweis	erheblich	Hinweis	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>	
Subgruppe	ZVT	pU				G-BA															
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																
keine	Vandetanib oder Cabozantinib	erheblich	Hinweis	erheblich	Hinweis																

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten von Selpercatinib. Im Kontrollarm konnte Cabozantinib oder Vandetanib eingesetzt werden. Crossover bei Progress war im Studiendesign vorgesehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selpercatinib führte gegenüber Cabozantinib/Vandetanib zur signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur signifikanten Verlängerung von progressionsfreier und Gesamtüberlebenszeit, und zur Reduktion der Rate schwerer unerwünschter Ereignisse.</li> <li>• Selpercatinib führte in mehreren Skalen zu Parametern von Lebensqualität/Patient-Reported-Outcome zu Verbesserungen gegenüber dem Kontrollarm.</li> <li>• Der IQWiG Bericht identifiziert die positiven Effekte zugunsten von Selpercatinib.</li> </ul> <p>Selpercatinib ist der Standard in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, <i>RET</i>-mutierten, medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC). Der Einsatz in dieser Indikation entspricht den Empfehlungen der aktuellen S3 Leitlinie zum Schilddrüsenkarzinom.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist ein seltener, von den C Zellen der Schilddrüsen ausgehender Tumor. MTCs machen etwa 5% aller neu diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome aus. Die Zahl aller Neuerkrankten am Schilddrüsenkarzinom in Deutschland wurde für das Jahr 2022 auf 5.000 Frauen und 2.200 Männer geschätzt [1]. Bei Pat. mit MTC besteht häufig eine genetische Prädisposition.</p> <p>Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im lokal begrenzten Stadium besteht eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation [2]. Der individuelle Krankheitsverlauf von Pat. mit MTC mit fortgeschrittener Erkrankung ist sehr variabel. Chemotherapie ist lediglich bei aggressiven Verläufen im fortgeschrittenen Stadium eine Therapieoption (off label) auf Basis kleiner Fallserien. Die Remissionsraten liegen hier unter 20% [3-5].</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Eine zentrale Rolle in der Pathogenese des MTC spielt das <i>RET</i> Protoonkogen. <i>RET</i>-Mutationen sind bei etwa 95% der Pat. mit genetischer Prädisposition nachweisbar. Beim sporadischem MTC sind <i>RET</i>-Mutationen in mehr als der Hälfte der Pat. nachweisbar, bei 85% als Mutation <i>M918T</i>. Neben <i>RET</i>-spielen auch <i>RAS</i>-Mutationen eine wichtige Rolle in der Pathogenese des medullären Schilddrüsenkarzinom. Beim fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom liegen <i>RET</i>-Mutationen in bis zu 90% der Fälle vor [6]. Die Aktivierung weiterer Tyrosinkinase ist relevant für Progression und Metastasierung.</p> <p>Bei etwa 10% der Pat. besteht bereits bei Erstdiagnose eine metastasierte Erkrankung. Bei weiteren 20-40% treten Metastasen im weiteren Krankheitsverlauf auf. Ein sensitiver und spezifischer Parameter in der Nachsorge ist die Bestimmung von Calcitonin im Serum.</p> <p>Die Therapiesituation beim fortgeschrittenen und metastasierten MTC hatte sich in den letzten 13 Jahren zunächst durch die Zulassung der beiden Multikinase-Inhibitoren Cabozantinib und Vandetanib deutlich verbessert [7, 8]. Ihr Einsatz erfolgte unabhängig vom Vorliegen einer <i>RET</i>-Mutation, für Vandetanib wurde später die Zulassung anhand retrospektiver Analysen der Pat. aus der Zulassungsstudie auf <i>RET</i>-mutierte MTC beschränkt.</p> <p>Selpercatinib ist ein hoch selektiver, ATP-kompetitiver Inhibitor der <i>RET</i>-Kinase. Es war zuerst 2021 für vorbehandelte Pat. mit <i>RET</i>-mutierten MTC zugelassen, dann auf der Basis der Phase-1/2-Basket-Studie LIBRETTO 531 auch für Pat. mit fortgeschrittenem <i>RET</i>+ MTC ohne vorherige Therapie mit einem TKI. Im Dossier waren indirekte Vergleiche mit publizierten Daten zu Cabozantinib, Vandetanib und aus einer retrospektiven deutschen Studie [11] durchgeführt worden. Der G-BA hatte dennoch keinen Zusatznutzen zuerkannt.</p> <p>Jetzt wurden Daten der randomisierten Studie LIBRETTO-531 vorgelegt. Die Ergebnisse der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Tabelle 2: Selpercatinib in der Therapie von Pat. mit RETmut MTC</b>								
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>5</sup>	
LIBRETTO-001 [11], Dossier	fortgeschritten, ohne Vortherapie mit einem TKI	-	Selper- catinib	142	81 <sup>6</sup>	81,1	95,0 <sup>6</sup>	
LIBRETTO-531 [12], Dossier	fortgeschritten	Cabozantinib oder Vandetanib	Selper- catinib	291 (2:1)	43,9 vs 82,4  p < 0,001	13,9 vs n.e.  0,202 <sup>7</sup> p < 0,0001	n.e. vs n.e. <sup>8</sup>  0,275 p = 0,0007	
<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>3</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, in Monaten; <sup>5</sup> ÜL - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; <sup>8</sup> n.e. – Median nicht erreicht;								

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Selpercatinib</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA hat eine systemische Therapie mit Cabozantinib oder Vandetanib als ZVT festgelegt. Das entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) vor.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurde davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen und lokale Behandlungsoptionen nicht mehr in Betracht kommen.</p> <p>Ferner wurde davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer Symptomatik die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch &amp; Wait“) nicht in Betracht kommt.</p> <p>Aus systematischen Reviews, den Leitlinien sowie der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften geht ein hoher Stellenwert der Tyrosinkinaseinhibitoren Cabozantinib und Vandetanib in der Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) bei einer symptomatischen bzw. progressiven Erkrankung ohne Vorbehandlung mit Cabozantinib oder/und Vandetanib hervor. Dies wurde in der gemeinsamen Stellungnahme der Fachgesellschaften bestätigt. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass einer der beiden Wirkstoffe regelhaft zu präferieren wäre. In der S3-Leitlinie wird darüber hinaus empfohlen, dass Vandetanib nach Reanalyse der Zulassungsstudie nur noch beim RET mutierten MTC eingesetzt werden soll.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Weiterhin wird in der S3-Leitlinie empfohlen bei Patienten mit fortgeschrittenem MTC mit signifikanter Tumorlast und symptomatischer oder progredienter (nach RECIST) metastasierter Erkrankung und Nachweis einer RET-Variante den selektiven RET Inhibitor Selpercatinib anzubieten. Da es sich vorliegend jedoch um die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Selpercatinib handelt, scheidet Selpercatinib selbst als eine zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus.</p> <p>In der Gesamtschau wurden somit für die Erstlinientherapie ohne Vorbehandlung, Cabozantinib und Vandetanib als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. [...]</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist LIBRETTO-531, eine multizentrische, randomisierte Phase-3-Studie, in die Pat. mit fortgeschrittenem, medullärem Schilddrüsenkarzinom und Nachweis einer <i>RET</i>-Genfusion aufgenommen wurden. Aufgenommen in diese Analyse wurde Pat. mit fortgeschrittenem MTC ohne Vortherapie mit Vandetanib oder Cabozantinib. Die Aufschlüsselung der Pat. zeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- systemische und lokoregionäre Vorbehandlung (2,1%)</li> </ul> <p style="text-align: right;">6</p>	<p>Für den Nachweis des Zusatznutzens von Selpercatinib hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie LIBRETTO-531 vorgelegt.</p> <p>Die Studie LIBRETTO-531 ist eine noch laufende, multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, in der Selpercatinib mit Cabozantinib oder Vandetanib, jeweils in der Monotherapie, verglichen wird. Untersucht werden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit inoperablen, lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kontrollarm (98 Pat.)               <ul style="list-style-type: none"> <li>o Cabozantinib 73</li> <li>o Vandetanib 25</li> </ul> </li> </ul> <p>Studienbeginn war der 11. Februar 2020. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Selpercatinib-Arms. Zweiter Datenschnitt war der 11. März 2024.</p> <p>Daten aus der Zulassungsstudie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [12].</p>	<p>RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC), das noch nicht mit Kinaseinhibitoren im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Krankheitsstadium behandelt wurde. Des Weiteren mussten die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 aufweisen.</p> <p>In die Studie wurden insgesamt 291 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Selpercatinib (N = 193) oder einer Behandlung mit Cabozantinib oder Vandetanib (N = 98) randomisiert.</p> <p>Die Studie wurde im Februar 2020 begonnen und wird an 143 Studienzentren in Nordamerika, Südamerika, Australien, Asien und Europa durchgeführt.</p> <p>Der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 11.03.2024 zugrunde gelegt.</p> <p>Es liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben sowie zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>In die Studie LIBRETTO-531 wurde nur eine Patientin beziehungsweise ein Patient unter 18 Jahren eingeschlossen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit malignen Erkrankungen. Sie war einer der sekundären Endpunkte in der Zulassungsstudie. Allerdings ist die krebspezifische Mortalität bei Pat. mit MTC niedrig. Deshalb wird die Gesamtüberlebenszeit beim fortgeschrittenen MTC regelhaft nicht als primärer Studienendpunkt gewählt.</p> <p>Die projizierte Überlebensrate nach 36 Monaten lag bei den Pat. in LIBRETTO-531 bei 90,6%, im Kontrollarm bei 73,3%.</p> <p>Crossover war in der Zulassungsstudie erlaubt und wurde mittels Zensierung in den Auswertungen berücksichtigt.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.</p> <p>Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</b></p> <p>Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit wurde durch Selpercatinib signifikant verlängert. Der Median war in LIBRETTO-531 beim zweiten Datenschnitt nicht erreicht, im Kontrollarm lag er bei 13,9 Monaten.</p>	<p>Das PFS wurde in der Studie LIBRETTO-531 operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte anhand radiologischer Bilder gemäß RECIST Version 1.1.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib im Vergleich zum Kontrollarm.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>63,2% der Pat. im Selpercatinib-Arm erreichten eine partielle, 19,2% eine komplette Remission. Die Gesamtansprechrage lag im Selperatinib-Arm bei 82,4%, im Kontrollarm bei 43,9%.</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST 1.1 Kriterien).</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und Worst Pain NRS)</i></p> <p>Die Krankheitssymptomatik der Patientinnen und Patienten wird in der Studie LIBRETTO-531 mit dem EORTC QLQ-C30 und über die numerische Bewertungsskala Worst Pain NRS erhoben.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für die Nutzenbewertung Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für den EORTC</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>QLQ-C30 bzw. um mindestens 2 Punkte für den Worst Pain NRS vorgelegt. Diese werden der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt.</p> <p><i>EORTC QLQ-C30</i></p> <p>Im EORTC QLQ-C30 zeigt sich für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.</p> <p>Für die Symptomskalen Dyspnoe und Verstopfung des EORTC QLQ-C30 zeigen sich dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Worst Pain NRS</i></p> <p>Für die Schmerzskala Worst Pain NRS zeigt sich für dem Endpunkt Schmerz ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib im Vergleich zum Kontrollarm.</p> <p><i>Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wird mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.</p> <p>Es zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung zeigen sich somit für die Endpunktkategorie Morbidität Vorteile im Gesundheitszustand und in der Symptomatik bei den Endpunkten Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö für Selpercatinib gegenüber Cabozantinib oder Vandetanib.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Patient-Reported Outcome wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 erfasst. Dabei zeigten sich Unterschiede zugunsten von Selpercatinib bei Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Diarrhoe.</p>	<p>Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wird in der Studie LIBRETTO-531 mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden für die Nutzenbewertung Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte vorgelegt, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.</p> <p>Für alle Skalen des EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) zeigt sich ein statistisch</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.</p> <p><i>EORTC-IL19</i></p> <p>Zusätzlich zum EORTC QLQ-C30 wurde zur Erhebung der Lebensqualität der EORTC-IL19 in der Studie LIBRETTO-531 eingesetzt.</p> <p>Der EORTC-IL19 entspricht inhaltlich der Domäne körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30, wurde jedoch häufiger erhoben. Mit dem EORTC QLQ-C30 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität umfänglich erhoben, weshalb der Endpunkt körperliche Funktion des EORTC IL19 nicht zusätzlich zur Nutzenbewertung herangezogen wird.</p> <p>In der Gesamtschau liegen somit in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ausschließlich Vorteile für Selpercatinib gegenüber Cabozantinib oder Vandetanib vor.</p>
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>1. Die Rate unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad <math>\geq 3</math> lag bei 52,8% im Selpercatinib- und bei 76,3% im Kontrollarm. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse im CTCAE Grad <math>\geq 3</math> unter Selpercatinib waren arterielle Hypertonie (18,7%), Anstieg der Transaminasen und Verlängerung der QT-Zeit.</p>	<p><i>Unerwünschte Ereignisse gesamt</i></p> <p>Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2.Die Rate an Therapieabbrüchen lag bei 26,8% im Kontroll- vs 4,7% im Selpercatinib-Arm.</p>	<p><i>Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), Therapieabbruch aufgrund von UE</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.</p> <p><i>Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier ausschließlich deskriptive Auswertungen zum mittleren Scorewert bzw. mittlere Veränderungen des Scorewerts im Vergleich zu Baseline über die einzelnen Messzeitpunkte, aber keine Analysen zum Vergleich der Behandlungsarme vor. Hinzu kommt, dass im Studienverlauf bedeutsame Anteile an fehlenden Werten auftreten, die zudem differenziell zwischen beiden Studienarmen, mit einer deutlich stärkeren Abnahme im Vergleichsarm, sind.</p> <p>Aufgrund dessen können die Ergebnisse zum PRO-CTCAE zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden.</p> <p><i>FACT-GP5</i></p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für den Endpunkt Belastung durch Nebenwirkungen der Therapie Auswertungen auf Basis der Erhebung eines Einzelitems des FACT-G-Fragebogens (Item GP5: „I am bothered by side effects of treatment“) vor.</p> <p>Die Erhebung der Belastung durch Nebenwirkungen der Therapie allein über dieses Einzelitem wird als inhaltlich wenig aussagekräftig eingeschätzt. Für die einzelne Patientin oder den einzelnen Patienten ist häufig nicht zu unterscheiden, ob sich die Belastung im Einzelfall auf Nebenwirkungen der Therapie zurückführen lässt oder auf eine andere Ursache, wie die Symptomatik der Grunderkrankung. Eine einheitliche Erhebung der Belastung durch Nebenwirkungen der Therapie ist aus diesem Grund nicht möglich.</p> <p>Somit werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zum FACT-GP5 nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p>Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Selpercatinib bezüglich der Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Diarrhö (PT, UEs), Übelkeit</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>(PT, UEs), Erbrechen (PT, UEs), Asthenie (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Stomatitis (PT, UEs), Schleimhautentzündung (PT, UEs), Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom (PT, UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs).</p> <p>Für die Endpunkte Mundtrockenheit (PT, UEs) und Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Selpercatinib.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigen sich für Selpercatinib ausschließlich Vorteile für schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und Therapieabbruch aufgrund von UE. Im Detail zeigen sich zudem überwiegend Vorteile bei den spezifischen UE und lediglich Nachteile bei den Endpunkten Mundtrockenheit und Alaninaminotransferase erhöht.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG identifiziert die positiven Effekte zugunsten von Selpercatinib.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>5. Klinische Bewertung des Nutzens</b></p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Selpercatinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [13].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Selpercatinib                      3 (vorläufig)</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>6. Kombinationstherapie</b></p> <p>Selpercatinib wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.</p>	<p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p><u>Rezeptor-Tyrosinkinase (rearranged during transfection - RET) - mutierten Schilddrüsenkarzinom; Erstlinientherapie</u></p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.</p> <p>Referenzen: Fachinformation zu Selpercatinib (Retsevmo); Fachinformation Lilly Retsevmo; Stand: April 2025</p>
	<p><b>7. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Das <i>RET</i>-mutierte MTC ist eine kleine, distinkte Tumorentität. Formal erfüllt es die Kriterien einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug Status). Allerdings hat Selpercatinib im Unterschied zu Cabozantinib keinen Orphan-Drug-Status.</p> <p>Die Therapiemöglichkeiten beim fortgeschrittenen oder metastasierten MTC hatten sich durch die Zulassungen von Vandetanib und Cabozantinib, später durch Selpercatinib erweitert.</p> <p>Die Studie LIBRETTO-531 erfüllt die Forderungen, die im Rahmen der ersten frühen Nutzenbewertung von Selpercatinib in dieser Indikation erhoben wurden. LIBRETTO-531 basiert auf dem direkten Vergleich von Selpercatinib mit der vorherigen Standardtherapie Cabozantinib oder Vandetanib. Aufgrund der bereits vorliegenden Daten aus LIBRETTO-001 wurde eine 2:1 Randomisierung zugunsten des Selpercatinib-Arms und die Möglichkeit eines Crossover, inhaltlich eher eines Switches, integriert.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib aufgrund des Ablaufs der Befristung des Beschlusses vom 16. März 2023.</p> <p>Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen:</p> <p>Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC). Die Bewertung bezieht sich auf Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen RET-mutierten MTC in der Erstlinientherapie.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Vandetanib oder Cabozantinib bestimmt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, offene Phase-III-Studie</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Studie zeigt in allen Endpunkten eine Überlegenheit von Selpercatinib. Das spiegeln auch die Vorschläge des pharmazeutischen Unternehmers und des IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens wider.</p> <p>Die Vorschläge (erheblicher Zusatznutzen) sind nicht mit den Ergebnissen der ESMO MCBS kongruent. Hier ist zu berücksichtigen, dass die ESMO MCBS Bewertung vorläufig ist, da sie auf der Publikation von 2023 beruhen, und die Forderung einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 3 Jahren für die Bewertung der Gesamtüberlebenszeit zu diesem Zeitpunkt nicht erfüllt war.</p> <p>Zusammenfassend ist Selpercatinib der neue Standard in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, <i>RET</i>-mutierten, medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC).</p>	<p>LIBRETTO-531 für den Vergleich von Selpercatinib als Monotherapie gegenüber Cabozantinib oder Vandetanib vor. In die Studie LIBRETTO-531 wurde nur eine Patientin beziehungsweise ein Patient unter 18 Jahren eingeschlossen.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm. Die erzielte Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine sehr deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>In Bezug auf die Lebensqualität liegen für Selpercatinib ausschließlich Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für Selpercatinib in der Krankheitssymptomatik und dem Gesundheitszustand (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, Worst Pain NRS und EQ 5D-VAS) ebenfalls Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich für Selpercatinib bei den Ergebnissen zu den SUE, schweren UE und Therapieabbruch aufgrund von UE ausschließlich Vorteile feststellen. Im Detail zeigen sich zudem überwiegend Vorteile bei den spezifischen UE.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DGE, DGN

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In der Gesamtbewertung wird vom G-BA, basierend auf den deutlichen bzw. sehr deutlichen Vorteilen über alle Endpunktkategorien hinweg, für Selpercatinib ein erheblicher Zusatznutzen festgestellt.  Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als Hinweis eingestuft.

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. S3 Leitlinie Schilddrüsenkarzinom, Juli 2025. [Schilddrüsenkarzinom](#)
3. Hadoux J, Schlumberger M. Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31(3): 335–347, 2017. DOI:
4. Wu LT, Averbuch SD, Ball DW et al.: Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Cancer* 73:432-436, 1994. DOI: [10.1002/1097-0142\(19940115\)73:2<432::aid-cnrc2820730231>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940115)73:2<432::aid-cnrc2820730231>3.0.co;2-k)
5. Deutschbein T, Matuszczyk A, Moeller LC et al.: Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: a single-center experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 119:540-543, 2011. DOI: [10.1055/s-0031-1279704](https://doi.org/10.1055/s-0031-1279704)
6. Romei C, Ciampi R, Casella F et al.: RET mutation heterogeneity in primary advanced medullary thyroid cancers and their metastases. *Oncotarget* 9:9875-9884, 2018. DOI: [10.18632/oncotarget.23986](https://doi.org/10.18632/oncotarget.23986)
7. Wells Jr SA, Robinson BG, Gagel RF et al.: Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 30:134-141, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.35.5040](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5040)
8. Schlumberger M, Elisei R, Müller S et al.: Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 28:2813-2819, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdx479](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx479)
9. Sherman SI, Clary DO, Elisei R et al.: Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer* 122:3856-3864, 2016. DOI: [10.1002/cncr.30252](https://doi.org/10.1002/cncr.30252)
10. Efstathiadou ZA, Tsentidis C, Bargiota A et al.: Benefits and Limitations of TKIs in Patients with Medullary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J* 10:125-129, 2021. DOI: [10.1159/000509457](https://doi.org/10.1159/000509457)
11. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B et al.: Efficacy of Selpercatinib in *RET*-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 383:825-835, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2005651](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005651)
12. [Hadoux J, Elisei R, Brose MS et al.](#): Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced *RET*-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 389:1851-1861, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2309719](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309719)
13. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Selpercatinib (D-1204)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. Oktober 2025  
von 15:15 Uhr bis 16:01 Uhr  
– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma Lilly Deutschland GmbH (Lilly):

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Frau Dr. Schuller

Herr Dr. Kiesel

Herr Dr. Masoudi

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):

Frau Prof. Dr. Dierks

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE):

Herr Prof. Dr. Fassnacht

Angemeldeter Teilnehmender der Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN):

Herr Prof. Dr. Kreißl

Angemeldeter Teilnehmender des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:15 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörmontag, und wir fahren fort mit Selpercatinib im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes RET-mutiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom in der Erstlinie. Hier handelt es sich um eine Neubewertung nach Fristablauf.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. August dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Lilly Deutschland GmbH, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie und die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin in einer gemeinsamen Stellungnahme sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst der guten Ordnung halber die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland müssten anwesend sein Frau Professor Dr. Kretschmer, Frau Dr. Schuller, Herr Dr. Kiesel und Herr Dr. Masoudi, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Frau Professor Dr. Dierks und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie Herr Professor Dr. Fassnacht sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Ich vermute, Sie machen das, Frau Prof. Kretschmer?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Das mache ich gerne. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Einen schönen guten Nachmittag! Wir sind nach drei Jahren mit Selpercatinib in der Erstlinie des RET-mutierten Schilddrüsenkarzinoms erneut bei Ihnen. Wie üblich stellt sich das Team vor, das hier vor Ort ist, um Ihre Fragen zu beantworten. Dafür übergebe ich zuerst an meine Kollegin, Frau Schuller.

Frau Dr. Schuller (Lilly): Guten Tag, Johanna Schuller. Ich bin in der Market-Access-Abteilung der Firma Lilly tätig. Ich bin die Produktverantwortliche und Dossierverantwortliche für Selpercatinib. Ich übergebe an meinen Kollegen, Herrn Kiesel.

Herr Dr. Kiesel (Lilly): Guten Tag, Jacek Kiesel mein Name. Ich darf das Team heute aus der Medical-Affairs-Abteilung kommentieren, wo ich im Bereich der Onkologie tätig bin. Ich übergebe an meinen Kollegen, Herrn Masoudi.

Herr Dr. Masoudi (Lilly): Guten Tag, mein Name ist Ehsan Masoudi. Ich bin Statistiker und verantworte die Statistik für das Verfahren. Ich übergebe weiter an Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank. – Bekanntermaßen leite ich immer noch die Abteilung Market Access. Mein Name ist Beate Kretschmer. – Weil mittlerweile drei Jahre ins Land gegangen sind, seit wir mit Selpercatinib zum medullären Schilddrüsenkarzinom hier waren, führe ich noch einmal in die Erkrankung ein; denn Sie hatten multiple zahlreiche Anhörungen in den letzten drei Jahren.

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom tritt sehr selten auf. Neuerkrankungen sind circa 1.200 pro Jahr. Damit ist die Erkrankung selten. Schilddrüsenkarzinom-Patienten mit einer RET-Genveränderung sind noch seltener. Es handelt sich um maximal 540 Neuerkrankungen pro Jahr. Damit ist es tatsächlich sehr selten. Die Patienten mit einer RET-Genveränderung haben im Vergleich zu Patienten ohne diese Treibermutation eine deutlich schlechtere Prognose und eine höhere Wahrscheinlichkeit, früher am Schilddrüsenkarzinom zu versterben. Betroffen von einem medullären Schilddrüsenkarzinom sind Erwachsene und Kinder. Die Erkrankung gilt

zu Beginn als gut heilbar und behandelbar. Mit der Erstdiagnose wird dem Patienten die Schilddrüse entfernt, und die Patienten fühlen sich, als ob sie geheilt wären.

Tritt die Diagnose Metastase wieder auf, dann sieht die Situation anders aus. Die Patienten fühlen sich, als ob es ihnen schlechter geht als mit der Erstdiagnose. Wenn die Metastasen auch noch an den Stimmbändern auftreten, ist der Leidensdruck groß; denn es besteht die Gefahr, dass sie die Stimme verlieren.

Bis zur Einführung von Selpercatinib gab es für das medulläre Schilddrüsenkarzinom in der Erstlinie Cabozantinib und Vandetanib, die auch heute noch zur Anwendung kommen. Es handelt sich um Multikinase-Inhibitoren, die an vielen Kinasen unspezifisch binden. Das hat zur Konsequenz, dass sie nur schwach bis moderat wirken und dabei ein breites Spektrum von unerwünschten Ereignissen auslösen. Sie zeigen eine positive Wirkung auf das progressionsfreie Überleben, haben allerdings bis heute keinen Überlebensvorteil gezeigt.

Mit der Zulassung von Selpercatinib für Erwachsene und Kinder ab zwölf Jahren in der Erstlinie kann die Therapie mit diesen schlechter wirksamen Multikinase-Inhibitoren vermieden werden, wenn die RET-Genalteration vorliegt. Selpercatinib ist das erste und bleibt das einzige zugelassene Therapeutikum für die Behandlung des fortgeschrittenen RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinoms. Es inhibiert zielgerichtet und passgenau die Genprodukte, die durch die Treibermutation entstehen und wird oral in der Monotherapie angewendet. Auf Sicht wird es keine weiteren Therapien geben, die diese Zulassung erhalten werden.

Bereits vor drei Jahren haben wir Ihnen Evidenz vorgelegt, die den Zusatznutzen für diese hochwirksame Substanz zeigte. Damals haben wir Ihnen Überlebensraten von 95 Prozent nach zwei Jahren, Ansprechraten von mindestens zwei Jahren und zahlreiche positive patientenrelevante Endpunkte inklusive Lebensqualität vorgelegt, die die deutliche Wirksamkeit von Selpercatinib belegten. Auch zeigte der damals vorgelegte indirekte Vergleich, der historische Vergleich, bereits eine Hazard Ratio von 0,2 für das mediane Überleben. Leider konnte aufgrund der methodischen Rahmenbedingungen der Arzneimittelnutzenverordnung kein Zusatznutzen abgeleitet werden – eine Herausforderung, die die Entwicklung von zielgenauen Therapien stark erschwert und nicht immer von Vorteil für die Patienten ist.

Mit der nun im Dossier dargestellten Phase-III-Studie LIBRETTO-531 ist es uns nach vier Jahren Laufzeit gelungen, einen direkten Vergleich gegenüber Cabozantinib und Vandetanib für die erwartbaren Vorurteile von Selpercatinib entsprechend der immer noch gültigen Arzneimittelnutzenverordnung vorzulegen. Es handelt sich um eine internationale, qualitativ hochwertig durchgeführte, randomisierte klinische Studie, für die wir bei der Entwicklung des Protokolls beim G-BA waren und sie entsprechend durchgeführt haben. Wir konnten einen überragenden Vorteil beim medianen Überleben mit einer Hazard Ratio von 0,275 zeigen, etwas, was es in der Onkologie in den letzten zehn Jahren im AMNOG-Verfahren nach meiner Recherche nur ein einziges weiteres Mal gegeben hat.

Das Risiko unter Selpercatinib mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom zu versterben, ist um 72 Prozent reduziert. Dieser Vorteil geht einher mit lang andauerndem, progressionsfreiem Überleben, sehr hohen Tumoransprechraten sowie zahlreichen signifikanten Effekten auf belastende schwerwiegende Symptome wie zum Beispiel Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerz und Fatigue. Die verringerte Symptomlast unter Selpercatinib geht mit einer Stabilisierung bzw. sogar Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher.

Das Sicherheitsprofil von Selpercatinib ist günstig und mit unzähligen Parametern dem von Cabozantinib und Vandetanib weit überlegen. Dies zeigt sich bei Hypertonie, Blutungen, Nierenversagen, Hand-Fuß-Syndrom, Erkrankung des Gastrointestinaltraktes, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Erkrankungen des Nervensystems, um nur die besonders bedeutsamen zu nennen.

Auch treten deutlich weniger Therapieabbrüche auf. Das heißt, Selpercatinib ist den Multikinase-Inhibitoren in multiplen hochrelevanten Endpunkten weit überlegen. Daher ist es nicht überraschend, dass Selpercatinib die Leitsubstanz in allen Leitlinien bei der Behandlung des RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinoms ist. Aufgrund des Wirkmechanismus ist darüber hinaus davon auszugehen, dass sich ähnliche Effekte in allen anderen Tumorentitäten der RET-Alteration wiederfinden.

Wir sehen für Selpercatinib daher aufgrund der bemerkenswerten und dramatischen Effekte beim Gesamtüberleben, bei der Mortalität und Sicherheit, der verbesserten Lebensqualität, der guten Verträglichkeit und dem Alleinstellungsmerkmal bezogen auf die Zulassung einen erheblichen Zusatznutzen als gerechtfertigt an. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer. – Meine Frage geht an die Fachgesellschaften. Wir haben hier eine sehr positive Bewertung, in der das IQWiG für nahezu alle Endpunkte bzw. für alle Endpunktkategorien Vorteile sieht und daraus einen erheblichen Zusatznutzen ableitet. Uns ist aufgefallen, dass Sie in Ihrer schriftlichen Stellungnahme zwar auf der einen Seite sagen, dass Selpercatinib in allen Endpunkten eine Überlegenheit in der vorliegenden Studie zeigt, aber mit Bezug auf das Gesamtüberleben merken Sie an, dass hier eine Nachbeobachtungszeit von mindestens drei Jahren vorliegen sollte. Das ist der einzige Punkt, an dem ich fragen möchte: Wie bewerten Sie diesbezüglich die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben? Wie schätzen Sie bezogen auf dieses Gesamtüberleben das Ausmaß der erzielten Verbesserungen ein? Das interessiert mich. Herr Professor Wörmann, Sie haben sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann es zunächst zusammenfassen, weil wir das koordiniert haben, und die anderen kommen genauso zu Wort. Der erste wichtiger Punkt in dieser Anhörung ist: Randomisierte Studien sind möglich, auch in seltenen Tumorentitäten, wenn man sich so hineinhängt. Das ist höchstes Lob an den pharmazeutischen Unternehmer. Ob man das deshalb auf alle RET-positiven Erkrankungen übertragen darf, ich verstehe die Gedanken dahinter, aber da würden wir etwas kritisch sein.

Es ist ganz wichtig beim Overall Survival, wenn ich es richtig gelesen habe: 26 von 300 Patienten sind verstorben. Das sind 26, immerhin 10 Prozent. Wir vergleichen 10 Patienten gegen 26 Patienten. Deshalb waren wir etwas leise, was das Overall Survival angeht, nicht um das infrage zu stellen. Dieses Overall Survival ist hochwichtig, weil es zeigt, dass die frühe Therapie mit dem wirksameren Medikament wichtig ist, weil viele hinterher geswitcht haben. Man kann das nicht kompensieren. Trotzdem ist rein methodisch für uns die Zahl der Ereignisse zu gering, um zu sagen, das ist jetzt schon in Stein gemeißelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Fassnacht, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Ich möchte das zumindest unterstützen. Das, was wir im klinischen Alltag mit diesem Medikament sehen, ist spektakulär. Das muss man sagen. Ein Medikament, das für diese Effektivität so wenige Nebenwirkungen hat, ist durchaus sehr bemerkenswert. Der Erfolg der Substanz und dementsprechend die niedrige Sterberate an der Erkrankung ist ein methodisches Problem, aber an der Wirksamkeit der Substanz und an der, wie ich meine, spektakulären Wirksamkeit besteht kein Zweifel.

Ich war vor vielen Jahren bei den Konkurrenzprodukten schon hier. Die waren ein großer Fortschritt zu dem, was wir zum damaligen Zeitpunkt hatten, also Cabozantinib und Vandetanib. Im Vergleich zu dem ist das jetzt eine ganz andere Dimension, die wir erreichen. Deshalb freue ich mich, dass das IQWiG und alle anderen das auch so sehen. Das wollte ich noch einmal klar zu Protokoll geben. Ich denke, aus ärztlicher Sicht stellt das vor allem für unsere Patienten einen Riesenfortschritt dar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Fassnacht. – Frau Dierks, bitte.

Frau Prof. Dr. Dierks (DGHO): Ich möchte das auch sehr stark unterstützen. Es ist so, dass es für uns in der Hinsicht ein Game changer ist, als dass wir Vandetanib und Cabozantinib, auch wenn sie bei diesen Patienten effektiv sind, sehr zögerlich eingesetzt haben, weil diese bei den Patienten doch immer erhebliche Nebenwirkungen hatten und wir dadurch diese Therapien extrem hinausgeschoben haben. Das ist mit dieser sehr effektiven Therapie, die für die Patienten deutlich besser verträglich ist, ein erheblicher Vorteil, wenn man sie von der einen auf die andere Therapie switcht. Das ist teilweise wie Tag und Nacht. Man muss es sehr unterstützen. Aus Patienten- und Ärztesicht ist es wirklich eine Therapie, die man nur unterstützen kann, die sehr wichtig wird und die zukünftig im Rahmen des neoadjuvanten Einsatzes auch vor OP wichtig sein könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Dierks. – Frau Wernecke vom GKV-SV, bitte.

Frau Wernecke: Ich habe eine Rückfrage konkret dazu. Wir haben die wenigen Todesfälle gesehen, die Kaplan-Meier-Kurven verlaufen sehr flach. Können Sie noch konkreter werden, wie hier der natürliche Krankheitsverlauf ist? Schreitet die Erkrankung sonst schneller voran? Sehen Sie einen Unterschied bei den Jugendlichen? Wir haben die Patienten ab zwölf Jahren im Anwendungsgebiet. Gibt es einen Unterschied zu den Erwachsenen? Das interessiert uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Fassnacht, bitte.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist bei vielen Patienten besser als bei manch anderen fortgeschrittenen Tumorerkrankungen. Aber wir haben hier die Situation, dass viele Patienten in diesen Studien, oder die wir behandeln, zum Teil das Medikament später bekommen haben. Das hat wiederum mit höchster Wahrscheinlichkeit Einfluss auf den Erkrankungsverlauf. Insofern muss man sagen, wie auch Frau Dierks sagte, der Patient merkt körperlich innerhalb weniger Tage zum Teil einen Benefit der Substanz. Das hält bei vielen Patienten, seitdem wir sie gegeben haben. Wir haben viele Patienten, die sind in dieser Studie oder schon in der Vorgängerstudie behandelt, die jetzt noch unter Therapie sind. Das ist zum Teil eine langanhaltende Therapie, die auch langanhaltend gut vertragen wird. Dementsprechend hat man den Erfolg dann nochmals, wenn man vorher in dem Kontrollarm war und dann switcht. Das ist der Erfolg der Substanz, die jetzt methodisch ein Problem darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Dierks, bitte.

Frau Prof. Dr. Dierks (DGHO): Ich kann etwas zu den Zwölfjährigen sagen. Das sind fast immer Patienten, die ein MEN-Syndrom haben. Das sind quasi nie welche, die eine sporadische Erkrankung haben. Es gibt verschiedene RET-Mutationen, die teilweise auslösend sind. Es ist so, dass wir bei den Jugendlichen – wir behandeln die teilweise zusammen mit den Kinderärzten – teilweise sehr schnelle und dramatische Verläufe mit Frühknochenmetastasen usw. haben, sodass man das da auf jeden Fall befürworten will.

Diese jungen Patienten, diese familiären MEN, werden dadurch geheilt, dass sie frühzeitig die Schilddrüse entfernt bekommen, damit das medulläre Schilddrüsenkarzinom nicht auftritt. Aber wir sehen Familien, in denen das relativ spät entdeckt wird, dass das in der Familie weiter vererbt wird. Dann kommen diese Jugendlichen und Kinder eigentlich ein wenig zu spät, sodass man die Schilddrüse nicht mehr rechtzeitig entfernen kann. Dann ist es so, dass die häufig relativ schnell diese Metastasierung erleben und das relativ aggressive Verläufe sind.

Für die ist es so, dass diese Therapie eine sehr gute Option darstellt. Man muss sagen, dass sie oft nicht nur am medullären Schilddrüsenkarzinom leiden. Sie haben oft auch Phäochromozytome und anderes. Man weiß noch nicht genau, wie der RET-Inhibitor das Auftreten verhindert. Aber man kann theoretisch ableiten, dass auch solche Krankheiten

dadurch reduziert oder vermindert werden. Dazu gibt es noch keine größeren Studien. Auf jeden Fall ist es wichtig, dass die Kinder oder Jugendlichen einbezogen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Dierks. – Frau Wernecke, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Wernecke: Das ist soweit erst einmal zum Krankheitsverlauf klargeworden. Wenn Sie erlauben, möchte ich gerne den pharmazeutischen Unternehmer zum Einschluss von Jugendlichen in die Studie rückfragen. Das würde jetzt dazu passen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Wernecke: Ich möchte gerne fragen, warum hier so wenige Patienten unter zwölf Jahren eingeschlossen wurden. Was waren die Gründe dafür? Wir haben, glaube ich, nur einen Patienten unter 18 Jahren in der Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Herr Kiesel, bitte.

Herr Dr. Kiesel (Lilly): Wie vorhin bereits erwähnt, war es nicht unmöglich, diese Patienten in die Studie einzuschließen, aber es sind unheimlich wenige, wodurch es für uns als pharmazeutisches Unternehmen schwer ist, diese Patienten in die Studie zu inkludieren. Das ist der einzige Grund gewesen. Wie findet man diese Patienten, die sehr selten sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wernecke, bitte.

Frau Wernecke: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Dierks, bitte.

Frau Prof. Dr. Dierks (DGHO): Man muss sagen, dass die Kinder oft in anderen Zentren behandelt werden als die Erwachsenen und die keine Studienzentren sind. Man muss immer im Hinterkopf behalten, dass die pädiatrischen Onkologen und die Erwachsenen-Onkologen oft nicht kongruent sind, oft nicht am gleichen Zentrum sitzen und dadurch die Patienten einschließen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dierks, für diesen Einwurf. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Dazu habe ich direkt eine Rückfrage an den pharmazeutischen Unternehmer: Haben Sie pädiatrische Zentren in die Studie eingeschlossen? Waren pädiatrische Zentren Teil der Studie, sodass Sie darüber pädiatrische Patienten hätten einschließen können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kiesel, bitte.

Herr Dr. Kiesel (Lilly): Ich kann Ihnen zum jetzigen Zeitpunkt leider nicht sagen, wie die Verteilung der pädiatrischen Zentren gewesen ist, aber Frau Dierks und Herr Fassnacht können mich hier vielleicht unterstützen und bestätigen, dass es sich bei der Community der Schilddrüsenkarzinom-behandelnden Ärzte oder Zentren um eine sehr kleine Gruppe handelt, und man für gewöhnlich gut untereinander vernetzt ist, wodurch pädiatrische Patienten hätten eingeschlossen werden können. Aber ich bitte um Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Fassnacht, bitte.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Ich kann zumindest insofern ergänzen, wie es Frau Dierks sagte. Die Patienten oder die Familien, die in Zentren behandelt sind, werden so früh operiert und bekommen die Erkrankung hoffentlich nie metastasiert. Wir betreuen prinzipiell Erwachsene, haben aber immer wieder auch Kinder dabei oder betreuen gerade solche Familien. Wir haben zum Beispiel bei uns im Zentrum kein Kind gehabt, das dafür qualifiziert gewesen wäre, zum Glück. Ich glaube allerdings, wir hätten kein Problem, wenn wir ein Kind neu hätten, das Kind damit zu behandeln. Was sind die Alternativen in so einer Situation? Das

Medikament ist so gut verträglich. Zu wissen oder zu glauben, dass das bei Kindern nicht wirkt. Es gibt, glaube ich, null Hinweise dafür, aber de facto ist es eine sehr seltene Situation. Die Studie hat nur unter drei Jahre rekrutiert, das muss man auch sagen, in Deutschland, glaube ich, noch etwas kürzer. Das heißt, wir haben später nicht mehr Patienten einbringen können, weil das dann schon um war. Insofern glaube ich, ist das wieder methodisch bedauerlich, dass es nicht mehr Kinder gibt, aber natürlich auch erfreulich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Broicher von der KBV und Herrn Vervölgyi vom IQWiG. Herr Broicher, bitte.

Herr Broicher: Herr Vervölgyi, wenn das anschließt, können Sie auch vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Nein, es schließt sich nicht an. Sie können ruhig vor mir, Herr Broicher. Kein Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Broicher, bitte.

Herr Broicher: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Auf Clinical Trials steht, dass die Studie noch läuft und die finale Analyse im Februar 2026 zu erwarten ist. Könnten Sie uns nähere Informationen dazu geben, wann Sie damit rechnen, dass es zur finalen Analyse kommt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu vom pU etwas sagen?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Das nehmen wir auf. Es hat sich keiner gemeldet, weil hier gerade Stirnrunzeln war, wann das ist. Wir können es gerade nicht beantworten. Ganz einfache Antwort. Herr Masoudi, Ehsan, weißt du etwas? Er weiß etwas. Ich übergebe – mittlerweile hat es sich gefunden – an Herrn Masoudi. Sie haben uns mit der Frage auf dem linken Fuß erwischt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Dr. Masoudi (Lilly): Die Studie sollte nach Protokoll sechs Jahre nach der ersten Visite des ersten Patienten laufen. Das heißt, die erste Patientin wurde im Februar 2020 rekrutiert, und die Studie wird, wie Sie gesagt haben, bis nächstes Jahr im Februar laufen. Nach meinem Wissen, wird es keinen Datenschnitt geben. Das wurde mit der Zulassungsbehörde in Bezug auf Research and Response to Questions von der EMA besprochen. Das ist mein letztes Update. Ob es eine Neuigkeit gibt, können wir nachprüfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Broicher, ist die Frage beantwortet? Das wäre Februar 2026. Bitte, Herr Broicher.

Herr Broicher: Ich habe eine Nachfrage. Das heißt, Sie gehen davon aus, dass es keine weitere Analyse zum Gesamtüberleben geben wird? Das heißt, dass wir hier finale Daten vorliegen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Broicher: Okay. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich erkläre für das Protokoll, weil man Nicken nicht sehen kann: Lilly hat genickt, so wie es gesagt worden ist. Nach derzeitigem Stand ist nicht mehr geplant, dass es noch eine Auswertung, einen Datenschnitt oder was auch immer gibt. Danke. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine andere Frage. Sie haben in Ihrer Studie im Amendment F festgelegt, dass ein Wechsel von Vandetanib zu Cabozantinib möglich sei oder ab da möglich war. Wir haben aber keine Angaben dazu, wie viele das betraf. Wir haben in der Stellungnahme gelesen, dass kein Patient oder keine Patientin gewechselt hat. Deshalb waren

wir einigermaßen überrascht. Vielleicht können Sie noch einmal sagen, was die Rationale dahinter war, dieses Amendment, diese Protokolländerung zu machen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Schuller, bitte.

Frau Dr. Schuller (Lilly): Korrekt. Es gab dieses Amendment für das Protokoll. Der Grund dafür war die Verfügbarkeit von Vandetanib, die sehr schwankend war. Um den Patienten zu gewährleisten, dass sie weiter in der Studie verbleiben konnten, wurde dieses Amendment für das Protokoll gemacht, sodass Patienten, wenn Vandetanib nicht weiter verfügbar ist, sie aber noch keine Progression unter den Multikinase-Inhibitoren im Kontrollarm gezeigt haben, weiter in der Studie verbleiben konnten. Letztendlich hat es auf keinen Patienten zugetroffen, der von diesem Amendment Gebrauch gemacht hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, das ist plausibel?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, das ist plausibel. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Ich habe jetzt Frau Müller und Frau Wernecke.

Frau Dr. Müller: Ich möchte zu dem Thema Gesamtüberleben kommen, von dem wir jetzt wissen, wir werden keine reiferen Daten erwarten. Es ist eine Erkrankung, die nicht so tödlich ist, auch wenn wir hier eine Reduzierung von 16,3 auf 5,2 Prozent sehen, aber das mediane Gesamtüberleben ist noch nicht erreicht.

Ich wollte die Fachgesellschaft fragen. Wir haben hier keinesfalls nur diesen sehr deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben im Effektschätzer, sondern auch bei der Morbidität und vor allem bei der Lebensqualität deutliche, teils sehr deutliche Vorteile, unter anderem Rollenfunktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, globaler Gesundheitsstatus usw. Wie schätzen Sie das aus Ihrer Sicht in diesem Anwendungsgebiet ein, in dem nicht so viele Patienten versterben? Welchen Stellenwert hat das für Sie? Vielleicht möchten Sie auch zur Safety etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Dierks, Herr Professor Fassnacht und Herr Professor Wörmann haben sich gemeldet. Frau Dierks, bitte.

Frau Prof. Dr. Dierks (DGHO): Ich schätze den Einfluss auf die Lebensqualität sehr hoch ein, weil das teilweise junge Patienten sind. Vor allem die MEN-Patienten, die es hier betrifft, sind junge Leute, die studieren wollen, die voll im Arbeitsleben stehen. Mit Selpercatinib ist es ihnen im Prinzip möglich, ein ganz normales Leben zu führen und komplett normal zu funktionieren. Die meisten haben minimalste oder keine Nebenwirkungen.

Bei den anderen Medikamenten ist es so, dass sie durch viele Durchfälle, häufige Hypertonien, Hand-Fuß-Syndrom usw. teilweise so eingeschränkt sind, dass sie am normalen Leben schlecht teilnehmen können. Ich finde, der Einfluss auf die Lebensqualität ist teilweise fast noch höher zu bewerten als die Effektivität bei diesem Medikament.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dierks. – Herr Fassnacht, bitte.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Dem kann ich absolut zustimmen, wobei ich noch einmal sagen will: Natürlich ist die Erkrankung, wenn wir sie nicht behandeln, sehr wohl in der Situation tödlich, nur dass wir nicht das Gefühl haben, wir haben hier eine harmlose Erkrankung. Die wird durch die Therapie mittlerweile so gut, dass wir die Leute nicht innerhalb von fünf Jahren sterben sehen. Ohne die Behandlung würde das sehr wohl passieren.

In der Ära vor den Tyrosinkinase-Hemmern, also vor Vandetanib als erstes Medikament, sind uns die Leute sehr wohl verstorben. Auch jetzt tun das leider immer noch welche. Man muss sagen, es ist nicht so, dass wir hier eine Heilung haben. Davon sind wir leider entfernt. Es gibt welche, aber bei den meisten können wir die Situation über viele Jahre sehr gut kontrollieren, aber es ist immer noch eine tödliche Erkrankung. Aber in so einer Situation sind die Lebensqualität und die Berufstätigkeit von extremer Bedeutung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Fassnacht. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte auf keinen Fall den Eindruck erwecken, dass wir den Überlebensvorteil als solchen nicht wahrnehmen. In der ESMO-Skala ist festgelegt, das ist das, was wir auch im klinischen Benefit machen, dass man nach drei Jahren schaut. Dieser Zeitpunkt war nicht erreicht. Aber aus methodischen Gründen ist das relevant, um die Daten in der Vergleichbarkeit und die Qualität hochzuhalten. Deshalb habe ich diesen Einwand am Anfang gemacht. Natürlich muss ich hochschätzen, dass es hier eine 0,2 Hazard Ratio gibt. Es ist kein marginaler Effekt. Das ist ein deutlicher Effekt, aber rein methodisch können wir nicht für diese Krankheit gegenüber anderen Erkrankungen einen Bonus geben, deshalb behandeln wir sie alle gleich schlecht.

Bei dem Punkt, den Sie bezüglich der Lebensqualität gemacht haben: Ich glaube, es ist höchst wichtig und es ist wichtig, auch wenn man sich die Skalen ansieht: Dass das von den Patienten als Gewinn der Lebensqualität angesehen wurde, ist vor allem ein Fehlen der unfreundlichen Nebenwirkung von Cabozantinib und Vandetanib. Eines der am höchsten gescorten Vorteile ist, dass keine Diarrhoe, Fatigue, Schlaflosigkeit auftraten. Insofern ist das für die Patienten ein hoher Gewinn. Das betrifft sowohl die Krankheitssymptome selbst, aber vor allem das Fehlen der unfreundlichen Nebenwirkungen der Vergleichstherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Müller, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Nein, vielen Dank. Das war relativ erschöpfend. Aber wir werden keine reiferen Daten erhalten, wenn ich das richtig verstanden habe. Wir haben schon einmal befristet, um reifere Daten anzusehen. Man kann sagen, die TKI sind insgesamt so gut wirksam, dass man in diesem Indikationsgebiet sehr lange nachbeobachten müsste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wernecke, bitte.

Frau Wernecke: Ich habe eine Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir wollten die Kliniker einschätzen lassen, ob es dem deutschen Versorgungskontext entspricht, dass ein Viertel der Patienten Vandetanib und drei Viertel der Patienten Cabozantinib bekommen haben und ob diese unterschiedlich langen Behandlungsdauern – die Patienten, die Vandetanib bekommen haben, wurden doppelt so lange damit behandelt als Cabozantinib – auch dem deutschen Versorgungskontext entsprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Fassnacht hat sich als erster gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Ich kann das bestätigen. Das würde genau unserem Standard entsprechen. Der Eindruck ist, dass Cabozantinib, zumindest in meiner Wahl, die etwas wirksamere, aber auch nebenwirkungsbehaftetere Substanz ist und deshalb wahrscheinlich etwas mehr eingesetzt wird. Aber vom Prinzip her werden beide Substanzen in Deutschland immer noch eingesetzt, sodass es zu dem Vergleich, beide einzusetzen, keine Alternativen gab. Alles andere wäre merkwürdig gewesen, wenn man es nur auf eine Substanz beschränkt. Insofern ist das sicher genau richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber auch die Gewichtung, die gerade genannt worden ist?

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Genau, das würde meinem Gefühl entsprechen. Ich habe natürlich keine deutschen Daten in der Hand, wie das ist. Aber von meinem Gefühl her würde das genau der Gewichtung, die wir hier im Zentrum haben, entsprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Fassnacht. – Frau Dierks und Herr Wörmann dazu ergänzend.

Frau Prof. Dr. Dierks (DGHO): Das Cabozantinib ist auch beim RAS-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom und nicht nur beim RET-mutierten zugelassen. Dadurch ist es so, dass

es auch deshalb breiter eingesetzt wird. Es hat ein breiteres Spektrum, was die medullären Schilddrüsenkarzinome betrifft. Vor allem die sporadischen sind nicht nur RET-mutiert. Es gibt einen großen Anteil an RAS-mutierten, und die werden durch Vandetanib nicht abgedeckt. Das ist auch ein Grund, warum Cabozantinib breiter eingesetzt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Herr Professor Wörmann, Frau Professor Kretschmer, dann wäre Frau Wernicke wieder an der Reihe. Herr Rimmele, nur dass Sie sehen, dass ich Sie registriert habe, Sie stehen auf dem Zettel. Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eine kurze Ergänzung dahin gehend, dass beim Nierenzellkarzinom Cabozantinib auch zugelassen ist. Dadurch gibt es grundsätzlich mehr Onkologen, die Erfahrung mit der Substanz haben. Das kann auch die Einsatzindikation beeinflussen. Bezüglich der von Ihnen zitierten Länge der Dauer der Therapie von Vandetanib zu Cabozantinib: Ich glaube, es waren exakt 25 Patienten in der Studie, die Vandetanib bekommen haben. Da wäre ich zurückhaltend mit vergleichenden Analysen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Kretschmer, Sie haben sich auch gemeldet.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Frau Müller, Sie haben erwähnt, Cabozantinib und Vandetanib wären so gut wirksam, wenn es auditorisch richtig bei mir angekommen ist. Das sind die Substanzen, die schon länger auf dem Markt sind. Es gab damals keine Alternativen. Diese beiden Substanzen haben keine Überlebensvorteile in der Behandlung jemals gezeigt, progressionsfreies Überleben, ja, aber keinen Überlebensvorteil. Grundsätzlich wächst das medulläre Schilddrüsenkarzinom, Herr Wörmann hat es gesagt, langsam. Das heißt, die Patienten haben grundsätzlich eine längere Überlebenszeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kretschmer. – Frau Wernecke, Frage beantwortet, Nachfrage?

Frau Wernecke: Ich nehme soweit mit, dass es dem deutschen Versorgungskontext in etwa entspricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Rimmele, PatV, bitte.

Herr Rimmele: Ich habe eine Frage zum frühzeitigen Einsatz. Inwieweit hat die Studie Daten geliefert? Es wurde mehrmals das Wort „frühzeitig“ genannt, dass man es frühzeitig einsetzen kann. Wir wissen als Patienten, dass man das medulläre Schilddrüsenkarzinom auch im fortgeschrittenen Stadium lange Zeit beobachten, Watch and Wait machen kann. Gibt es bessere Daten, durch die man sagen kann, jetzt ist der Zeitpunkt für den Einsatz von Selpercatinib? Oder ist das immer noch eine offene Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dierks, bitte.

Frau Prof. Dr. Dierks (DGHO): Das ist absolut eine offene Frage. Wir wissen alle, dass das medulläre Schilddrüsenkarzinom nur chirurgisch geheilt werden kann. Das heißt, nur wenn wir chirurgisch die Schilddrüse und im Endeffekt alle Lymphknotenmetastasen und Metastasen herausnehmen, kann es wirklich geheilt werden. Der frühzeitige Einsatz wird gerade in einer großen Studie in den USA geprüft, und zwar im neoadjuvanten Setting, wo wir auch teilnehmen wollen, ob man durch den frühen Einsatz von Selpercatinib eine Reduktion der Tumormasse erreichen kann, sodass man dann alles R0 reseziern kann und dadurch die Heilungsrate hoch bekommt. Das ist das, was gerade getestet wird und was sicher extrem wichtig ist, aber da sind die Daten noch lange nicht heraus. Es wird eine große, wichtige Frage sein, ob man dadurch die Heilungsraten nach oben bekommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dierks. – Herr Fassnacht, Sie hatten die Hand oben, jetzt wieder unten. Möchten Sie ergänzen?

Herr Prof. Dr. Fassnacht (DGE): Noch ist diese Frage, die Herr Rimmele zu Recht stellt, nicht endgültig beantwortet. Das konnte die Studie nicht beantworten. Wir setzen es schon einen Tick früher ein, als die anderen Substanzen, sind aber zumindest bei uns am Zentrum immer noch etwas zurückhaltend und geben es nicht jedem Patienten, der Metastasen hat, weil wir wissen, dass viele Patienten damit jahrelang ohne Probleme leben können. Dann würden wir die Substanz nicht geben. Aber sobald der Patient Symptome hat – und Durchfall ist oft ein Symptom der Tumorerkrankung –, kann das so lebensqualitätsmindernd sein, dass es Sinn macht, das zu geben. Aber nicht das Vorhandensein einer kleinen pulmonalen Metastase würde automatisch dazu führen, dass man es gibt, zumindest nach heutigem Stand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Fassnacht. – Herr Rimmele, zufrieden oder Nachfrage? – Okay. – Dann schaue ich einmal. Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen? – Das sehe ich nicht. Dann gebe ich Ihnen, Frau Kretschmer, noch einmal das Wort.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank. Ich fasse noch einmal zusammen. – Wir haben über die deutlichen Effekte von Selpercatinib gesprochen. Es ist zur Sprache gekommen, dass wir einen dramatische Effekt haben, die wir mit einer Hazard Ratio von 0,2 zeigen konnten. Ich habe Sie gehört, Herr Wörmann, Sie hätten gerne Dreijahresdaten, aber ich schaue in das Gesicht meines Gegenübers, der mir bestätigt hat, dass das Konfidenzintervall so eng ist, dass nicht zu erwarten ist, dass sich die Daten ändern. Deshalb gehen wir davon aus, dass das Overall Survival, das mediane Überleben, auch über drei Jahre noch erhalten wäre oder gleiche Effekte wäre.

Aber wir reden nicht nur über das mediane Überleben bei diesem medullären Schilddrüsenkarzinom mit der RET-Genveränderung, sondern über das, was alternativ mit den Patienten passieren würde, wenn sie Selpercatinib nicht bekommen könnten. Da haben wir einiges auf der Symptomlast. Ich spreche einige Punkte an: Das war die Diarrhoe, die durch Selpercatinib deutlich verringert wird. Wir haben das bessere Essen, also weniger Appetitlosigkeit liegt vor. Die Patienten schlafen. Wie wichtig ist das denn, dass die Patienten schlafen können? Jeder weiß, Schlafentzug ist das Schlimmste, was passieren kann. Wir haben weniger Übelkeit, weniger Erbrechen. Wir haben weniger Schmerzen, weniger Fatigue.

Dem steht parallel die bessere Verträglichkeit gegenüber, oder sie läuft parallel. Wir hätten bei den Multikinase-Inhibitoren, bei dem, was die Alternative wäre, ich habe vorhin schon die lange Liste vorgelesen, ich nenne noch einmal einige Punkte: Wir haben das Hand-Fuß-Syndrom, von dem ich gehört habe, dass es eine sehr unerwünschte Nebenwirkung ist, die man nicht sehen möchte. Wir haben Nierenversagen, Blutungen bei Cabozantinib und Vandetanib. Wir haben Implikationen auf den Gastrointestinaltrakt, wir haben Stoffwechsel- oder Ernährungsstörungen und Beeinträchtigungen des Nervensystems, also ein großes Paket von Vorteilen, die einerseits das OS in den Mittelpunkt stellen, aber das Ganze wird noch durch die verringerte Symptomlast und die deutlich verbesserte Verträglichkeit unterstützt. Das geht mit einer Stabilisierung einher, sogar Verbesserung der Lebensqualität, wie wir hören, und das unmittelbar, also ein unheimlich schnelles Ansprechen, eine absolut verbesserte und schnellere Verbesserung der Wahrnehmung der Patienten, wie sie sich fühlen. Das Gesamtpaket muss man sehen. Deshalb bleiben wir dabei, dass der erhebliche Zusatznutzen, den wir hier an vielen Punkten methodisch gesehen haben, auch in der Bewertung absolut gerechtfertigt ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kretschmer, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an Frau Professor Dierks, Herrn Professor Wörmann, Herrn Professor Fassnacht. Wir werden das diskutieren. Ich fasse es für mich zusammen: Man möchte die Krankheit nicht haben, aber wenn man sie bekommt, dann hat man sicher etwas von der Innovation, die man hier sieht, die gegenüber den anderen Innovationen doch ein sehr großer Fortschritt ist, ohne damit irgendwie einer Bewertung vorzugreifen. Aber man hat es relativ

selten, dass man so gute Daten sieht. Damit beenden wir diese Anhörung. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 16:01 Uhr



**2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2022-B-107 Selpercatinib**

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Selpercatinib

[zur Behandlung des fortgeschrittenen, medullären Schilddrüsenkarzinoms mit RET-Mutation]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

#### **Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:**

- Cabozantinib: Beschluss vom 22.01.2015
- Vandetanib: Beschluss vom 05.09.2013 und 06.07.2017
- Selpercatinib: Beschluss vom 02.09.2021

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Selpercatinib L01EX22 Retsevmo	Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem medullärem Schilddrüsen-karzinom, die nicht bereits mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.
<b>Proteinkinaseinhibitoren</b>	
Cabozantinib L01XE26 Cometriq	COMETRIQ ist indiziert für die Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei erwachsenen Patienten mit progredienter, nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Bei Patienten, deren Rearranged during Transfection-(RET)-Mutationsstatus unbekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über die individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden (siehe wichtige Informationen in den Abschnitten 4.4 und 5.1).
Selpercatinib L01EX22 Retsevmo	Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen.
Vandetanib L01XE12 Caprelsa	Caprelsa ist indiziert für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Caprelsa ist angezeigt für Erwachsene sowie Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter. Bei Patienten, deren Rearranged during Transfection-(RET-)Mutationsstatus nicht bekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden (siehe wichtige Informationen in den Abschnitten 4.4 und 5.1).

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2022-B-107/108 (Selpercatinib)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 14. Juni 2022

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	14
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	24
Referenzen .....	27

## Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Events
ATA	American Thyroid Association
ATEs	Arterial Thromboembolic Events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DTC	Differentiated Thyroid Cancer
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FTC	Follicular Thyroid Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MTC	Medullary Thyroid Cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
PTC	Papillary Thyroid Cancer
RET	Rearranged during Transfection
RR	Relatives Risiko
RR-DTC	Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitors
TRAEs	Treatment-Related Adverse Events
TRIP	Turn Research into Practice Database
VTEs	Venous Thromboembolic Events
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung von Erwachsenen mit einem fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom.

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Schilddrüsenkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.05.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1152 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### 3.2 Systematische Reviews

---

**James DL et al., 2021 [2].**

Radioiodine Remnant Ablation for Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis

#### **Fragestellung**

Is treatment with low-activity radioactive iodine (RAI) comparable with high-activity RAI regarding recurrence rates in well-differentiated thyroid carcinoma?

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with low-and intermediate-risk DTC

##### Intervention:

- was low-activity ( $\leq 3\text{GBq}$ ) RAI remnant ablation

##### Komparator:

- highactivity ( $>3\text{ GBq}$ ) RAI remnant ablation

##### Endpunkte:

- The primary outcome was disease recurrence at a follow-up period of at least 12 months, and secondary outcomes included successful remnant ablation, adverse events, length of hospital stay, and quality of life (QOL).

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Library, Medline, Embase, Scopus, and Google Scholar electronic databases.
- The latest search was performed in March 2020

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- RCTs: Cochrane risk of bias tool.
- The quality of RCTs and observational studies was also assessed using the Jadad scale and the Newcastle-Ottawa scale (NOS), respectively.

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Ten studies that included 3821 patients met inclusion criteria, including 6 RCTs and 4 observational studies.

### Charakteristika der Population:

- The population comprised patients with primary low- and intermediate-risk DTC as defined by the ATA (defined as either PTC or FTC variants) who were undergoing primary total or near-total thyroidectomy.

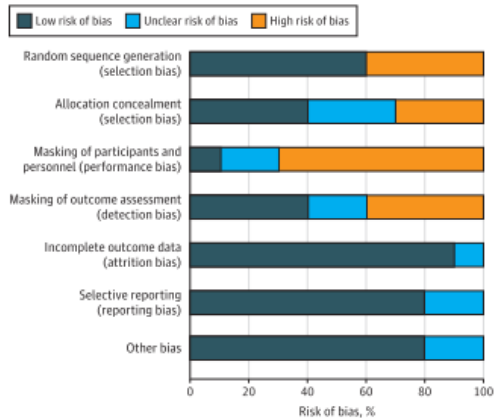
### Qualität der Studien:

- A Jadad scale score of 3 or more or a NOS score of 7 or more represented studies of high quality.

**A** Risk of bias graph

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Masking of participants and personnel (performance bias)	Masking of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Castagna et al., <sup>30</sup> 2013	●	●	●	●	●	●	●
Dehbi et al., <sup>17</sup> 2019	●	●	●	●	●	●	●
Fallahhi et al., <sup>26</sup> 2012	●	●	●	●	●	●	●
Han et al., <sup>31</sup> 2014	●	●	●	●	●	●	●
Jeong et al., <sup>32</sup> 2016	●	●	●	●	●	●	●
Kruijff et al., <sup>33</sup> 2013	●	●	●	●	●	●	●
Kukulska et al., <sup>28</sup> 2010	●	●	●	●	●	●	●
Mäenpää et al., <sup>27</sup> 2008	●	●	●	●	●	●	●
Ma et al., <sup>29</sup> 2017	●	●	●	●	●	●	●
Schlumberger et al., <sup>18</sup> 2018	●	●	●	●	●	●	●

**B** Risk of bias summary



### Studienergebnisse:

- **Recurrence Rates**
  - All 10 studies described recurrence data.
  - There was no heterogeneity ( $I^2 = 0\%$ ;  $P = .48$ ), so a fixed-effects model was used.
  - No statistical difference was observed for long-term cure recurrence rates between low- and high-RAI activities (RR, 0.88; 95% CI, 0.62-1.27;  $P = .50$ )
- **Successful Ablation**
  - All 10 studies were included in this analysis.
  - While there was a trend favoring high- vs low-activity RAI in achieving successful ablation (71.5% vs 67.4%), meta-analysis demonstrated no significant difference in successful ablation between RAI activities (RR, 0.95; 95% CI, 0.87-1.03;  $P = .20$ ;  $I^2 = 79\%$ )
- **Length of Stay Three**
  - RCTs reported data concerning LOS.
  - There was no difference in LOS between the different RAI activities (weighted mean difference, -3.91; 95% CI, -25.90 to 18.08;  $P = .73$ ;  $I^2 = 99\%$ )

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In this systematic review and meta-analysis, low-activity RAI was comparable with high-activity RAI regarding successful ablation and recurrence rates. This suggests that low-activity RAI is preferable to high-activity in low- and intermediate-risk DTC because of its similar efficacy but reduced morbidity.

### *Kommentare zum Review*

/

---

**Liu JW et al., 2018 [3].**

Tyrosine kinase inhibitors for advanced or metastatic thyroid cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials

**Fragestellung**

To evaluate the effectiveness and safety of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for advanced or metastatic thyroid cancer treatment.

**Methodik**

Population:

- patients with locally advanced, unresectable, or metastatic thyroid cancer

Intervention/Komparator:

- Sorafenib vs. Placebo, Cabozantinib vs. Placebo, Vandetanib vs. Placebo, Lenvatinib vs. Placebo

Endpunkte:

- Primary outcomes: overall survival (OS) and progression-free survival (PFS)
- Secondary outcomes: complete and partial RRs and adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Scopus, and Cochrane databases were electronically searched for relevant studies published until April 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Six RCTs (n=1,615)

Charakteristika der Population:

- Four trials were initially RCTs, but if independent radiologic review confirmed disease progression, the patients who were receiving the placebo could elect to enter the open-label experimental drug phase<sup>9,10,12,18</sup>.
- Three trials enrolled patients with advanced or metastatic DTC<sup>10,12,18</sup>, and two other trials recruited unresectable, advanced, or metastatic MTC patients<sup>10,17</sup>.
- Among all DTCs, 486 patients with papillary thyroid cancer and 125 patients with follicular thyroid cancer were included

**Table 1.** Characteristics of the included randomized controlled trials.

First author (year)	Inclusion criteria	Cancer type	No. of patients (% male)	Age, y	Intervention
Brose (2014) <sup>18</sup>	Age $\geq$ 18 y; advanced or metastatic radioiodine-refractory DTC	PTC/FTC/Hurthle cell/poorly differentiated/others	S: 207 (50.2) P: 210 (45.2)	S: 63 (24–82) P: 63 (30–87)	S: Sorafenib 400 mg twice P: Placebo
Elisei (2013) <sup>17</sup>	Adult; unresectable, advanced or metastatic MTC	MTC	C: 219 (68.9) P: 111 (63.1)	C: 55 (20–86) P: 55 (21–79)	C: Cabozantinib 140 mg qd P: Placebo
Leboulleux (2012) <sup>9</sup>	Age $\geq$ 18 y; advanced or metastatic DTC	PTC/FTC/poorly differentiated	V: 72 (54) P: 73 (53)	V: 63 (29–81) P: 64 (23–87)	V: Vandetanib 300 mg qd P: Placebo
Schlumberger (2015) <sup>12</sup> ; Kiyota (2015) <sup>13</sup>	Age $\geq$ 18 y; radioiodine-refractory DTC	PTC/FTC/poorly differentiated	L: 261 (48) P: 131 (57)	L: 64 (27–89) P: 61 (21–81)	L: Lenvatinib 24 mg qd P: Placebo
Wells (2012) <sup>10</sup>	Adult; unresectable or metastatic MTC	MTC	V: 231 (58) P: 100 (56)	V: 50.7 <sup>a</sup> P: 53.4	V: Vandetanib 300 mg qd P: Placebo

Abbreviations. C, cabozantinib; DTC, differentiated thyroid cancer; FTC, follicular thyroid cancer; L, lenvatinib; MTC, medullary thyroid cancer; P, placebo; PTC, papillary thyroid cancer; S, sorafenib; V, vandetanib; y, years.  
Data presented as median (range) except where <sup>a</sup>indicates the mean.

## Qualität der Studien:

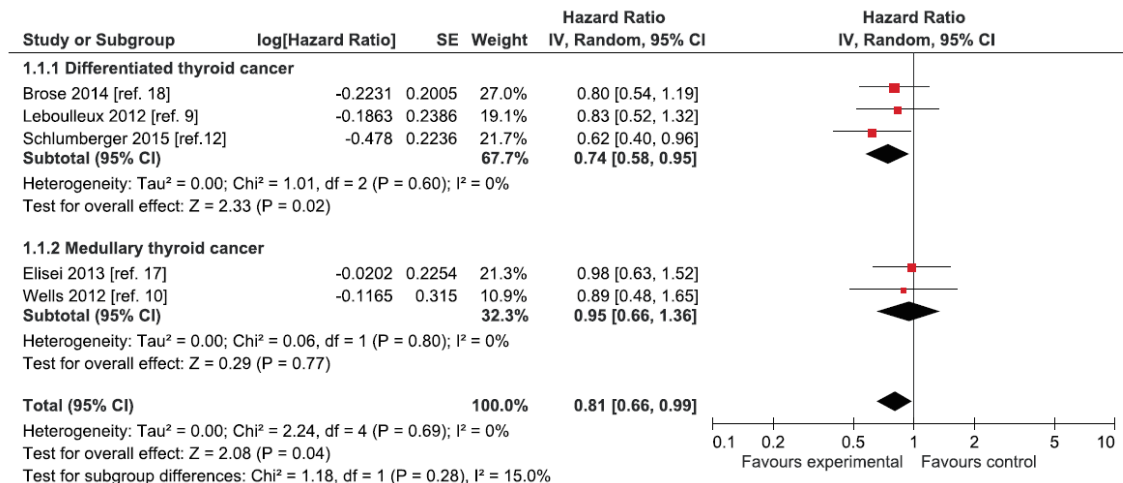
**Table 2.** Methodological quality assessment of included studies.

First author (year)	Allocation generation	Allocation concealment	Blinding of patients and assessors	Data analysis	Lost to follow-up (%)	Selective reporting	Other bias
Brose (2014) <sup>18</sup>	Computer generated	Unclear	Double blinded	ITT	1.2	Low risk	Industry funded
Elisei (2013) <sup>17</sup>	Unclear	Unclear	Double blinded	ITT	5	Low risk	Industry funded; 20.6% patients took TKIs before the study
Leboulleux (2012) <sup>9</sup>	Computer generated	Unclear	Double blinded	ITT	0	Low risk	Industry funded; majority of patients discontinued vandetanib before data cutoff
Schlumberger (2015) <sup>12</sup> ; Kiyota (2015) <sup>13</sup>	Computer generated	Unclear	Double blinded	ITT	0	Low risk	Industry funded; only 47% patients continued to receive study drug at data cutoff point
Wells (2012) <sup>10</sup>	Unclear	Unclear	Double blinded	ITT	0.30	Low risk	Industry funded

Risk of bias was assessed according to the method recommended by the Cochrane Collaboration.  
Abbreviation. ITT, intention-to-treat.

## Studienergebnisse:

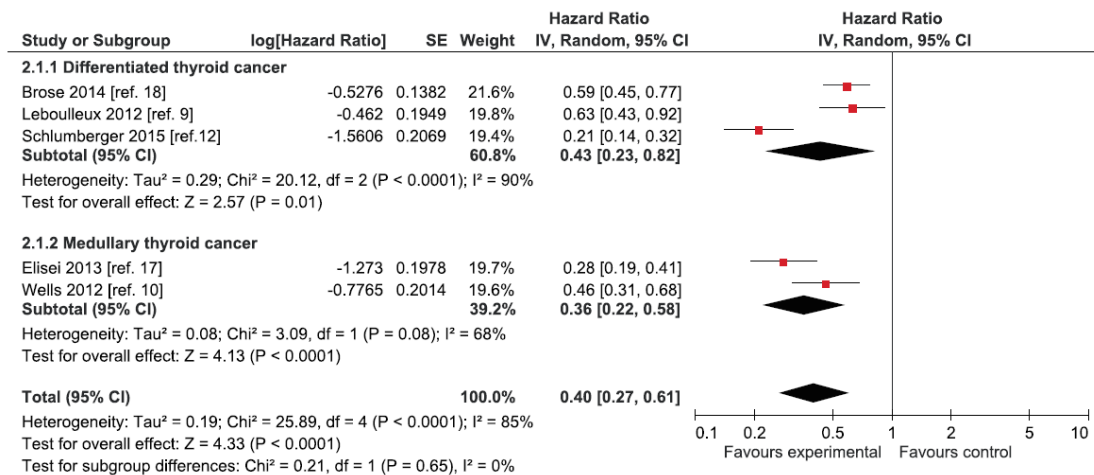
- OS:



**Figure 2.** Forest plot of the comparison of the hazard ratio of overall survival between the tyrosine kinase inhibitor treatment and control groups: 1.1.1 differentiated thyroid cancer and 1.1.2 medullary thyroid cancer.

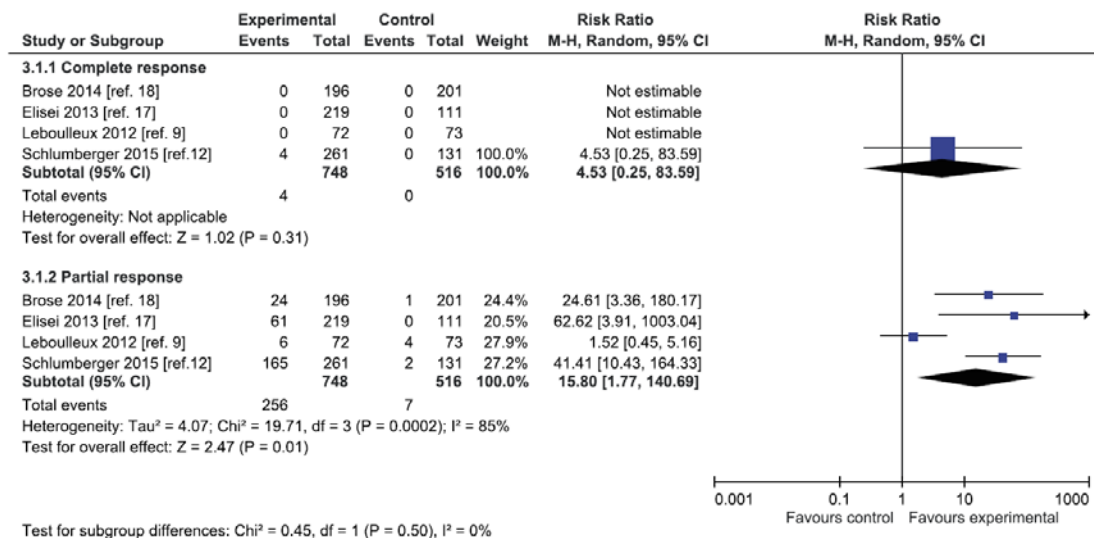
- Among three TKIs, only lenvatinib showed a significantly higher OS (HR=0.62; 95% CI, 0.40–0.96) than the control group (Figure 2, 1.1.1 DTC).

- PFS



**Figure 3.** Forest plot of the comparison of the hazard ratio of progression-free survival between the tyrosine kinase inhibitor treatment and control groups: 2.1.1 differentiated thyroid cancer and 2.1.2 medullary thyroid cancer.

- AEs:
  - All trials reported significantly more AEs of any grade in the TKI treatment group than in the control group (hypertension: risk ratio=5.42; 95% CI, 3.53–8.34; alopecia: risk ratio=6.20; 95% CI, 2.92–13.16; rash: risk ratio=3.91; 95% CI, 2.51–6.10; diarrhea: risk ratio=3.45; 95% CI, 2.13–5.60; nausea: risk ratio=2.10; 95% CI, 1.70–2.60).
  - TKI treatment group also exhibited significantly more grade 3+ AEs than the control group did (hypertension: risk ratio=8.96; 95% CI, 3.46–23.17; rash: risk ratio=4.20; 95% CI, 1.11–15.87; diarrhea: risk ratio=7.63; 95% CI, 3.55–16.40).
- Response rate:



**Figure 4.** Forest plot of the comparison of the risk ratio of the objective response rate between the tyrosine kinase inhibitor treatment and control groups: 3.1.1 complete response and 3.1.2 partial response.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis revealed that TKI target therapy is promising for patients with radioiodine-refractory advanced or metastatic DTC or MTC. The use of TKIs significantly improved the PFS and RR, and thus prolonged the life expectancy of the patients. Our results indicate that lenvatinib is the most effective but has the highest toxicity among all included TKIs. The optimal choice of TKIs for treatment of patients with advanced or metastatic DTC or MTC must be thoroughly investigated through additional RCTs. However, clinical physicians should consider the high incidence of AEs. The

preferences of patients regarding TKI treatments should be discussed with physicians to ensure the most favorable outcome.

#### *Kommentare zum Review*

Among the included studies, Schlumberger et al. and Kiyota et al. analyzed patient outcomes from the same trial (the phase 3 SELECT trial)<sup>12,13</sup>. However, Kiyota et al. mainly focused on analyzing the outcome of TKI treatment in Japanese patients<sup>13</sup>.

---

### **Bai Y et al., 2019 [1].**

Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with tyrosine kinase inhibitors in advanced thyroid cancer: a meta-analysis and systematic review

#### **Fragestellung**

To assess the incidence and risk of arterial and venous thromboembolic events (ATEs and VTEs) associated with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in advanced thyroid cancer patients.

#### **Methodik**

##### Population:

- Advanced thyroid cancer patients

##### Intervention/Komparator:

- Sorafenib vs. Placebo, Cabozantinib vs. Placebo, Vandetanib vs. Placebo, Lenvatinib vs. Placebo (Axitinib vs. Placebo, Sunitinib vs. Placebo = nicht relevant für AWG)

##### Endpunkte:

- ATEs/VTEs: thrombosis/ thrombus/embolism (excluded vascular access related thrombosis if reported separately), arterial thrombosis, cerebral infarct, cerebral ischemia, cerebrovascular accident, myocardial infarction and myocardial ischemia.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, and Cochrane Library electronic databases up to August 2017

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Scale

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 studies (n=1,781 patients were available for the meta-analysis)
- Four RCTs, eight phase II trials

### Charakteristika der Population:

**Table 1: Baseline characteristics of 12 included trials**

authors	phase	total	treatment arms	median age (years)	median PFS	No. for analysis
Lam E.T. et al. 2010 [40]	II	16	sorafenib 400 mg bid po	60	17.9	16
Wells Jr S.A. et al. 2012 [39]	III	331	vandetanib 300 mg qd po placebo	50.7 53.4	30.5 19.3	231 100
Savvides P. et al. 2013 [37]	II		sorafenib 400 mg bid po	59	1.9	20
Elisei R. et al. 2013 [38]	III	330	cabozantinib 140 mg qd po placebo	55 55	11.4 4	214 109
Brose M.S. et al. 2014 [36]	III	416	sorafenib 400 mg bid po placebo	63 63	10.8 5.8	207 209
Cohen E.E.W. et al. 2014 [35]	II	60	axitinib 5 mg bid po	59	15	60
Cabanillas M.E. et al. 2015 [30]	II	58	lenvatinib 24 mg qd po	63	12.6	58
Schlumberger M. et al. 2015 [31]	III	392	lenvatinib 24 mg qd po placebo	64 61	18.3 3.6	261 131
Bikas A. et al. 2016 [32]	II	23	sunitinib 50 mg qd	61	8	23
Schlumberger M. et al. 2016 [33]	II	59	lenvatinib 24 mg qd po	51.6	9	59
Cabanillas M.E. et al. 2017 [34]	II	25	cabozantinib 140 mg qd po	64	12.7	25
Ravaud A. et al. 2017 [29]	II	71	sunitinib 50 mg qd	66	13.1	71

Abbreviation: PFS, progression-free survival.

### Qualität der Studien:

- The quality of the four randomized controlled trials was high. All of these trials were double-blinded, placebo-controlled trials, thus had a Jadad score of 5.

### Studienergebnisse:

- Peto OR of high-grade ATEs in TKIs versus placebo arms was 4.72 (95% CI 1.18–18.95; P = 0.029). The test for heterogeneity was not significant ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.73$ ).
- Peto OR of VTEs in TKIs versus placebo arms was non-significant 1.36 (95% CI 0.51–3.64; P = 0.54). The test for heterogeneity was not significant ( $I^2 = 0\%$ , P = 0.70).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, this study demonstrates that TKIs treatment in advanced TCs patients is associated with a significant increase of high-grade ATEs, but not for VTEs. Given the increasing use of TKIs in TCs patients, it is important for physicians and patients to be aware of the risk of ATEs and prevent accordingly, especially those caused by cardiac toxicity, to maximize the clinical benefits of TKIs in these patients.

*Kommentare zum Review*

/

---

### **Yu S et al., 2019 [5].**

Treatment-related adverse effects with TKIs in patients with advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis

### **Fragestellung**

To explore the frequency of severe adverse effects in advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma (RR-DTC) patients treated with sorafenib and lenvatinib.

## Methodik

### Population:

- Patients  $\geq 18$  years with advanced or RR-DTC

### Intervention/Komparator:

- Sorafenib vs. Placebo; Lenvatinib vs. Placebo

### Endpunkte:

- Adverse events (AEs)

### Recherche/Suchzeitraum:

- A comprehensive search of computerized databases to include relevant studies published in English between January 2008 and May 2018 was performed, including PubMed, Web of Science, Ovid, EMASE, and the Cochrane Library, encompassing the period from the drugs' inspection on July 2018

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven studies (n=657 patients)

### Charakteristika der Population:

**Table S1** Baseline characteristics of enrolled studies

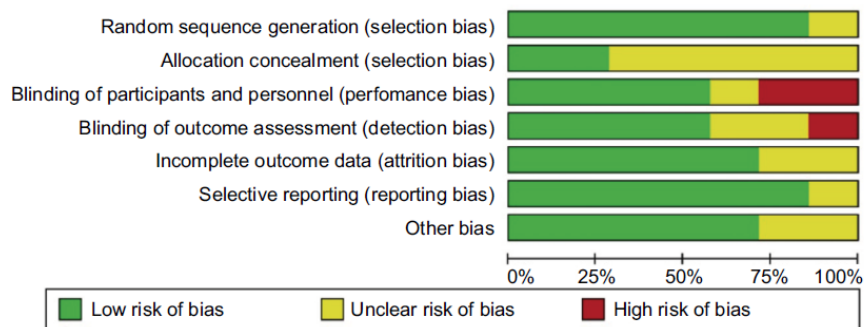
Study	Year	Treatment	Number of patients evaluated for toxicity	Number of patients experienced toxicity (grade $\geq 3$ ) all grade													
				Hand-foot syndrome	Weight loss	Diarrhea	Rash	Mucositis	Hypocalcemia	Hypertension	Nausea	Fatigue	Anorexia	Voice change	Vomiting	Increased ALT	Increasing AST
Schneider et al <sup>1</sup>	2012	Sorafenib	31	7/22	3/18	2/16	5/17	3/16	0/15	5/15	0/3	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Brose et al <sup>2</sup>	2014	Sorafenib	207	42/158	0/97	12/142	10/104	2/48	19/39	20/84	0/43	12/103	5/66	1/25	1/23	6/26	2/23
Cabanillas et al <sup>3</sup>	2015	Lenvatinib	58	NA	7/40	6/39	NA	1/18	NA	6/44	0/29	5/35	1/30	0/25	0/22	NA	NA
Schlumberger et al <sup>4</sup>	2015	Lenvatinib	261	9/83	25/121	21/155	1/42	11/93	7/18	109/177	6/107	24/154	12/131	3/63	5/74	0/1	0/1
Berdelou et al <sup>5</sup>	2017	Lenvatinib	75	0/21	0/44	1/34	NA	2/18	NA	26/50	0/14	6/46	1/27	0/1	0/5	NA	NA
Nervo et al <sup>6</sup>	2018	Lenvatinib	12	2/11	2/11	5/8	NA	1/7	NA	5/9	1/9	1/7	NA	0/3	1/4	NA	NA
Balmelli et al <sup>7</sup>	2018	Lenvatinib	13	0/1	NA	2/4	NA	1/4	NA	1/2	NA	2/6	1/3	0/1	NA	NA	NA

**Abbreviations:** ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; NA, not available.

## Qualität der Studien:

**Table S2** Risk of bias in enrolled studies

Study	Adequate sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome data addressed	Free selective reporting	Free of other bias
Schneider et al <sup>1</sup>	Yes	No	Yes	No	No	No
Brose et al <sup>2</sup>	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Cabanillas et al <sup>3</sup>	Yes	No	Yes	No	No	No
Schlumberger et al <sup>4</sup>	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Berdelou et al <sup>5</sup>	Yes	No	No	No	No	No
Nervo et al <sup>6</sup>	Yes	No	No	No	No	No
Balmelli et al <sup>7</sup>	Yes	No	No	No	No	No



**Figure S1** Risk of bias graph.

## Studienergebnisse:

### Frequency of all-grade treatment-related AEs (TRAEs)

- Significant higher OR of all grade TRAEs in sorafenib vs. lenvatinib
  - All grade handfoot syndrome: OR=6.56, 95% CI=4.53–9.48, P<0.0001
  - All grade hypocalcemia: OR=3.96, 95% CI=2.25–6.98, P<0.0001
  - All grade rash: OR=5.39, 95% CI=3.56–8.18, P<0.0001
- Significant lower OR of all grade TRAEs in sorafenib vs. lenvatinib
  - All grade voice change: OR=0.49, 95% CI=0.30–0.79, P=0.003
  - All grade hypertension: OR=0.31, 95% CI=0.23–0.42, P<0.0001
  - All grade nausea: OR=0.40, 95% CI=0.27–0.57, P<0.0001
- No significant differences for other all grade TRAEs, including diarrhea, weight loss, anorexia, fatigue, and mucositis

### Frequency of severe TRAEs (grade ≥3)

- Significant higher OR of Grade ≥3 TRAEs in sorafenib vs. lenvatinib:
  - Grade ≥3 hand-foot syndrome: OR=8.25, 95% CI=4.19–16.24, P<0.0001
  - Severe hypocalcemia: OR=3.15, 95% CI=1.30–7.63, P=0.009
- Significant lower OR of Grade ≥3 TRAEs in sorafenib vs. lenvatinib
  - Grade ≥3 hypertension: OR=0.22, 95% CI=0.14–0.34, P<0.0001
  - Severe nausea: OR=0.11, 95% CI=0.01–2.09, P<0.05
- No significant differences for grade ≥3 diarrhea, mucositis and anorexia

## Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study has shown that different TKI drugs are associated with a highly increased risk of treatment-related toxicity in advanced or RR-DTC. Early interventions and management of

TRAEs based on which TKI drugs are applied can minimize the impacts on patients' QoL, better deploying medical resources. Overall, patients and physicians should be familiar with the risks of TRAEs and early management of their side effects to promote patients' QoL.

*Kommentare zum Review*

/

### 3.3 Leitlinien

---

#### **National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2022 [4].**

Thyroid Carcinoma. version 2.2022

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

Leitlinien-Update

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; unklar
- Systematische Suche: keine Angaben zum Suchzeitraum, Literatursuche nur in Pubmed
- Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft teilweise zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: unklar;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft teilweise zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: All active NCCN Guidelines are reviewed and updated at least annually.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Literature Search Criteria and Guidelines Update Methodology Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines for Thyroid Carcinoma, an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature since the previous Guidelines update, using the following search term: thyroid carcinoma. The PubMed database was chosen because it remains the most widely used resource for medical literature and indexes peer-reviewed biomedical literature.<sup>34</sup>
- NCCN recommendations have been developed to be inclusive of individuals of all sexual and gender identities to the greatest extent possible. When citing data and recommendations from other organizations, the terms men, male, women, and female will be used to be consistent with the cited sources.

##### LoE

- All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

The specific definitions of the NCCN categories for recommendations are included below:

Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate
------------	--

Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate

For the ‘uniform NCCN consensus’ defined in Category 1 and Category 2A, a majority Panel vote of at least 85% is required. For the ‘NCCN consensus’ defined in Category 2B, a Panel vote of at least 50% (but less than 85%) is required. Lastly, for recommendations where there is strong Panel disagreement regardless of the quality of the evidence, NCCN requires a Panel vote of at least 25% to include and designate a recommendation as Category 3. The large majority of the recommendations put forth in the Guidelines are Category 2A. Where categories are not specified within the Guidelines, the default designation for the recommendation is Category 2A

### GoR


- Keine Angaben

### Sonstige methodische Hinweise

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz für alle Formen des Schilddrüsenkrebses (differenziert, medullär und undifferenziert), wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

### Empfehlungen

#### Papillary Carcinoma



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

**NCCN Guidelines Version 2.2022**  
**Thyroid Carcinoma – Papillary Carcinoma**

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

---

**TREATMENT OF LOCALLY RECURRENT, ADVANCED, AND/OR METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY**

**Structurally persistent/recurrent locoregional or distant metastatic disease not amenable to RAI therapy**

- Continue to suppress TSH with levothyroxine<sup>1</sup>
- For advanced, progressive, or threatening disease, genomic testing to identify actionable mutations (including *ALK*, *NTRK*, and *RET* gene fusions), DNA mismatch repair (dMMR), microsatellite instability (MSI), and tumor mutational burden (TMB)
- Consider clinical trial

**Unresectable locoregional recurrent/persistent disease**

- Consider systemic therapy for progressive and/or symptomatic disease
- ▶ Preferred Regimens
  - ◊ Lenvatinib (category 1)<sup>2d</sup>
- ▶ Other Recommended Regimens
  - ◊ Sorafenib (category 1)<sup>2d</sup>
- ▶ Useful in Certain Circumstances
  - ◊ Cabozantinib (category 1) if progression after lenvatinib and/or sorafenib
  - ◊ Larotrectinib or entrectinib for patients with *NTRK* gene fusion-positive advanced solid tumors
  - ◊ Selpercatinib or pralsetinib for patients with *RET*-fusion positive tumors
  - ◊ Pembrolizumab for patients with tumor mutational burden-high (TMB-H) (≥10 mutations/megabase [mut/Mb]) tumors
  - ◊ Other therapies are available and can be considered for progressive and/or symptomatic disease if clinical trials or other systemic therapies are not available or appropriate<sup>3a,ff</sup>

**Soft tissue metastases (eg, lung, liver, muscle) excluding central nervous system (CNS) metastases (see below)**

- Consider resection of distant metastases and/or EBRT (SBRT/IMRT<sup>3b</sup>) (other local therapies<sup>3c</sup> when available to metastatic lesions if progressive and/or symptomatic [Locoregional disease PAP-8](#))

**Bone metastases (PAP-10)**

**CNS metastases (PAP-11)**

- Disease monitoring is often appropriate in asymptomatic patients with indolent disease assuming no brain metastasis<sup>3d</sup> [PAP-7](#)
- Best supportive care, see the [NCCN Guidelines for Palliative Care](#)

<sup>1</sup> Principles of TSH Suppression (THYR-A).  
<sup>2</sup> Principles of Radiation and RAI Therapy (THYR-C).  
<sup>3a</sup> Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.  
<sup>3b</sup> Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. [Principles of Kinase Inhibitor Therapy \(THYR-B\)](#).  
<sup>3c</sup> Commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF positive], or dabrafenib [BRAF positive] [all are category 2A]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.  
<sup>3d</sup> Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2022, 05/05/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

**PAP-9**



TREATMENT OF METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY<sup>9D</sup>

- Bone metastases**
- Consider surgical palliation and/or EBRT/SBRT/other local therapies<sup>CC</sup> when available if symptomatic, or asymptomatic in weight-bearing sites. Embolization prior to surgical resection of bone metastases should be considered to reduce the risk of hemorrhage
  - Consider embolization or other interventional procedures as alternatives to surgical resection/EBRT/IMRT in select cases
  - Consider intravenous bisphosphonate or denosumab<sup>DD</sup>
  - Disease monitoring may be appropriate in asymptomatic patients with indolent disease<sup>DD</sup> (PAP-7)
  - Consider systemic therapy for progressive and/or symptomatic disease
    - ▶ Preferred Regimens
      - ◊ Lenvatinib (category 1)<sup>DD</sup>
    - ▶ Other Recommended Regimens
      - ◊ Sorafenib (category 1)<sup>DD</sup>
    - ▶ Useful in Certain Circumstances
      - ◊ Cabozantinib (category 1) if progression after lenvatinib and/or sorafenib
      - ◊ Larotrectinib or entrectinib for patients with *NTRK* gene fusion-positive advanced solid tumors
      - ◊ Selipercatinib or pralsetinib for patients with *RET*-fusion positive tumors
      - ◊ Pembrolizumab or patients with TMB-H (≥10 mut/Mb) tumors
      - ◊ Other therapies are available and can be considered for progressive and/or symptomatic disease if clinical trials or other systemic therapies are not available or appropriate<sup>DD,EE,FF</sup>
  - Best supportive care, see the [NCCN Guidelines for Palliative Care](#)

<sup>CC</sup> Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.  
<sup>DD</sup> Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. [Principles of Kinase Inhibitor Therapy \(THYR-5\)](#)  
<sup>EE</sup> Commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF positive], or dabrafenib [BRAF positive] [all are category 2A]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.  
<sup>FF</sup> Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.  
<sup>GG</sup> RAI therapy is an option in some patients with bone metastases and RAI-sensitive disease.  
<sup>HH</sup> Denosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk of hypocalcemia. Discontinuing denosumab can cause rebound atypical vertebral fractures.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

TREATMENT OF METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY<sup>9D</sup>

- CNS metastases**
- For solitary CNS lesions, either neurosurgical resection or stereotactic radiosurgery<sup>II</sup> is preferred or
  - For multiple CNS lesions, consider radiotherapy, including whole brain radiotherapy or stereotactic radiosurgery,<sup>II</sup> and/or resection in select cases and/or
  - Consider systemic therapy for progressive and/or symptomatic disease
    - ▶ Preferred Regimens
      - ◊ Lenvatinib (category 1) <sup>DD,II,JJ</sup>
    - ▶ Other Recommended Regimens
      - ◊ Sorafenib (category 1) <sup>DD,II,JJ</sup>
    - ▶ Useful in Certain Circumstances
      - ◊ Cabozantinib (category 1) if progression after lenvatinib and/or sorafenib
      - ◊ Larotrectinib or entrectinib for patients with *NTRK* gene fusion-positive advanced solid tumors
      - ◊ Selipercatinib or pralsetinib for patients with *RET*-fusion positive tumors
      - ◊ Pembrolizumab for patients with TMB-H (≥10 mut/Mb) tumors and/or
      - ◊ Other therapies are available and can be considered for progressive and/or symptomatic disease if clinical trials or other systemic therapies are not available or appropriate<sup>DD,EE,FF,HH</sup>
  - Best supportive care, see the [NCCN Guidelines for Palliative Care](#)

<sup>II</sup> [Principles of Radiation and RAI Therapy \(THYR-6\)](#)  
<sup>JJ</sup> Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. [Principles of Kinase Inhibitor Therapy \(THYR-5\)](#)  
<sup>KK</sup> Commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF positive], or dabrafenib [BRAF positive] [all are category 2A]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.  
<sup>LL</sup> Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.  
<sup>MM</sup> RAI therapy is an option in some patients with bone metastases and RAI-sensitive disease.  
<sup>NN</sup> Denosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk of hypocalcemia. Discontinuing denosumab can cause rebound atypical vertebral fractures.  
<sup>OO</sup> After consultation with neurosurgery and radiation oncology, data on the efficacy of lenvatinib or sorafenib for patients with brain metastases have not been established.  
<sup>PP</sup> Tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy should be used with caution in otherwise untreated CNS metastases due to bleeding risk.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

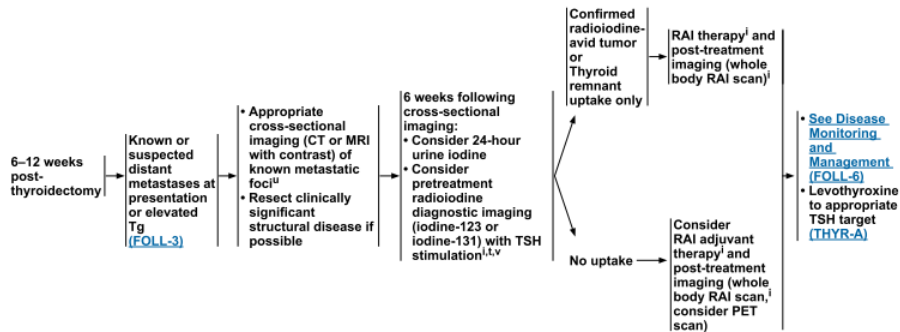
## Follicular Carcinoma



### NCCN Guidelines Version 2.2022 Thyroid Carcinoma – Follicular Carcinoma

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

#### KNOWN OR SUSPECTED DISTANT METASTATIC DISEASE



<sup>1</sup> Principles of Radiation and RAI Therapy (THYR-C).

<sup>1</sup> While pre-ablation diagnostic scans in this setting are commonly done at NCCN Member Institutions the panel recommends selective use of pre-ablation diagnostic scans based on pathology, postoperative Tg, intraoperative findings, and available imaging studies. Furthermore, dosimetry studies are considered in patients at high risk of having RAI-avid distant metastasis. Empiric RAI doses may exceed maximum tolerable activity levels in patients with decreased GFR. Patients on dialysis require special handling.

<sup>14</sup> To evaluate macroscopic metastatic foci for potential alternative therapies (such as surgical resection and/or external beam radiation) to prevent invasion/compression of vital structures or pathologic fracture either as a result of disease progression or TSH stimulation.

<sup>15</sup> Thyrotropin alfa may be used for elderly patients for whom prolonged hypothyroidism may be risky.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

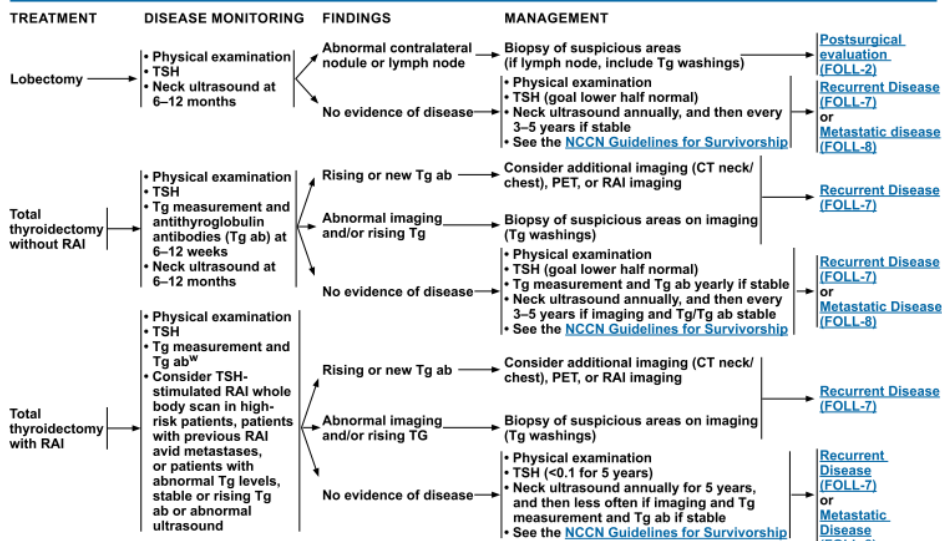
Version 2.2022, 05/05/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

FOLL-5



### NCCN Guidelines Version 2.2022 Thyroid Carcinoma – Follicular Carcinoma

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)



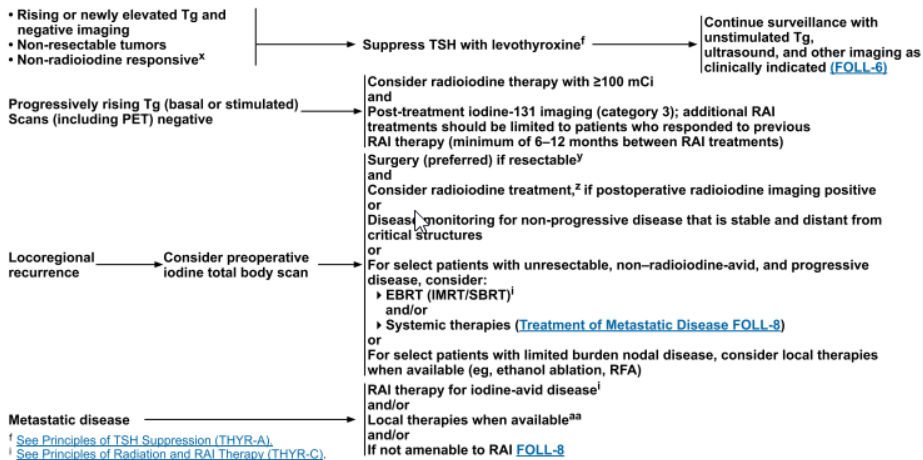
<sup>W</sup> In selected patients who may be at higher risk for residual/recurrent disease (eg, N1 patients), obtain a stimulated Tg and consider concomitant diagnostic RAI imaging.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2022, 05/05/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

FOLL-6

**RECURRENT DISEASE**



<sup>f</sup> Generally, a tumor is considered iodine-responsive if follow-up iodine-123 or low-dose iodine-131 (1–3 mCi) whole body diagnostic imaging done 6–12 mo after iodine-131 treatment is negative or shows decreasing uptake compared to pre-treatment scans. It is recommended to use the same preparation and imaging method used for the pre-treatment scan and therapy. Favorable response to iodine-131 treatment is additionally assessed through change in volume of known iodine-concentrated lesions by CT/MRI, and by decreasing unstimulated or stimulated Tg levels.

<sup>g</sup> Preoperative vocal cord assessment, if central neck recurrence.

<sup>h</sup> The administered activity of RAI therapy should be adjusted for pediatric patients. See [Principles of Radiation and RAI Therapy \(THYR-C\)](#).

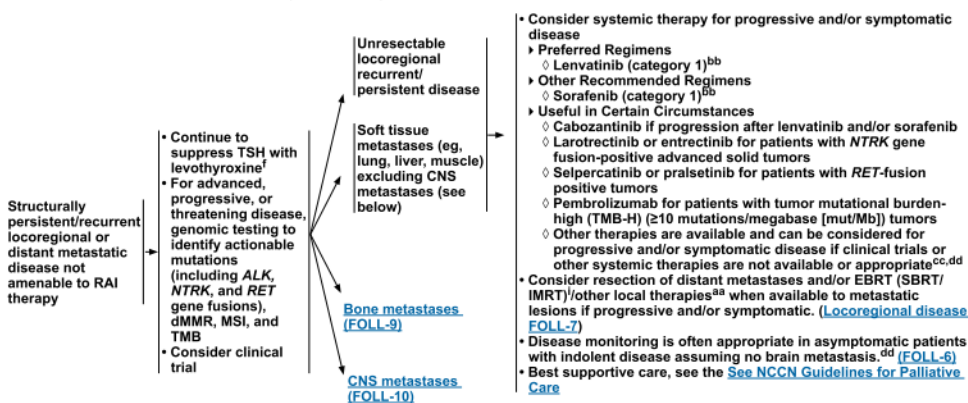
<sup>aa</sup> Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2022, 05/05/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

FOLL-7

**TREATMENT OF LOCALLY RECURRENT, ADVANCED, AND/OR METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY**



<sup>f</sup> See [Principles of TSH Suppression \(THYR-A\)](#).  
<sup>g</sup> See [Principles of Radiation and RAI Therapy \(THYR-C\)](#).  
<sup>aa</sup> Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.  
<sup>bb</sup> Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. See [Principles of Kinase Inhibitor Therapy \(THYR-B\)](#).  
<sup>cc</sup> Commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF positive], or dabrafenib [BRAF positive] [all are category 2A]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.  
<sup>dd</sup> Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2022, 05/05/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

FOLL-8

TREATMENT OF METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY<sup>ee</sup>

- Bone metastases** →
- Consider surgical palliation and/or EBRT/SBRT/other local therapies<sup>aa</sup> when available if symptomatic, or asymptomatic in weight-bearing sites. Embolization prior to surgical resection of bone metastases should be considered to reduce the risk of hemorrhage
  - Consider embolization or other interventional procedures as alternatives to surgical resection/EBRT/IMRT in select cases<sup>i</sup>
  - Consider intravenous bisphosphonate or denosumab<sup>ff</sup>
  - Disease monitoring may be appropriate in asymptomatic patients with indolent disease<sup>bb</sup> ([FOLL-6](#))
  - Consider systemic therapy for progressive and/or symptomatic disease
    - ▶ Preferred Regimens
      - ◊ Lenvatinib (category 1)<sup>bb</sup>
      - ◊ Other Recommended Regimens
      - ◊ Sorafenib (category 1)<sup>bb</sup>
    - ▶ Useful in Certain Circumstances
      - ◊ Cabozantinib if progression after lenvatinib and/or sorafenib
      - ◊ Larotrectinib or entrectinib for patients with *NTRK* gene fusion-positive advanced solid tumors
      - ◊ Selpercatinib or pralsetinib for patients with *RET*-fusion positive tumors
      - ◊ Pembrolizumab for patients with TMB-H (≥10 mut/Mb) tumors
      - ◊ Other therapies are available and can be considered for progressive and/or symptomatic disease if clinical trials or other systemic therapies are not available or appropriate<sup>bb,cc,dd</sup>
  - Best supportive care, see the [NCCN Guidelines for Palliative Care](#)

<sup>i</sup> See [Principles of Radiation and RAI Therapy \(THYR-C\)](#).

<sup>aa</sup> Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.

<sup>bb</sup> Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. See [Principles of Kinase Inhibitor Therapy \(THYR-B\)](#).

<sup>cc</sup> Commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF positive], or dabrafenib [BRAF positive] [all are category 2A]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.

<sup>dd</sup> Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.

<sup>ee</sup> RAI therapy is an option in some patients with bone metastases and RAI-sensitive disease.

<sup>ff</sup> Denosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk of hypocalcemia. Discontinuing denosumab can cause rebound atypical vertebral fractures.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2022, 05/05/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

FOLL-9

TREATMENT OF METASTATIC DISEASE NOT AMENABLE TO RAI THERAPY<sup>ee</sup>

- CNS metastases** →
- For solitary CNS lesions, either neurosurgical resection or stereotactic radiosurgery is preferred or
  - For multiple CNS lesions, consider radiotherapy,<sup>i</sup> including whole brain radiotherapy or stereotactic radiosurgery,<sup>j</sup> and/or resection in select cases and/or
  - Consider systemic therapy for progressive and/or symptomatic disease
    - ▶ Preferred Regimens
      - ◊ Lenvatinib (category 1)<sup>bb,gg,hh</sup>
      - ◊ Other Recommended Regimens
      - ◊ Sorafenib (category 1)<sup>bb,gg,hh</sup>
    - ▶ Useful in Certain Circumstances
      - ◊ Cabozantinib if progression after lenvatinib and/or sorafenib
      - ◊ Larotrectinib or entrectinib for patients with *NTRK* gene fusion-positive advanced solid tumors
      - ◊ Selpercatinib or pralsetinib for patients with *RET*-fusion positive tumors
      - ◊ Pembrolizumab for patients with TMB-H (≥10 mut/Mb) tumors and/or
      - ◊ Other therapies are available and can be considered for progressive and/or symptomatic disease if clinical trials or other systemic therapies are not available or appropriate<sup>bb,cc,dd,ff</sup>
  - Best supportive care, see the [NCCN Guidelines for Palliative Care](#)

<sup>i</sup> [Principles of Radiation and RAI Therapy \(THYR-C\)](#).

<sup>aa</sup> Ethanol ablation, cryoablation, RFA, etc.

<sup>bb</sup> Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. [Principles of Kinase Inhibitor Therapy \(THYR-B\)](#).

<sup>cc</sup> Commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib [BRAF positive], or dabrafenib [BRAF positive] [all are category 2A]) can be considered if clinical trials are not available or appropriate.

<sup>dd</sup> Cytotoxic chemotherapy has been shown to have minimal efficacy, although most studies were small and underpowered.

<sup>ee</sup> RAI therapy is an option in some patients with bone metastases and RAI-sensitive disease.

<sup>ff</sup> Denosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk of hypocalcemia. Discontinuing denosumab can cause rebound atypical vertebral fractures.

<sup>gg</sup> After consultation with neurosurgery and radiation oncology; data on the efficacy of lenvatinib or sorafenib for patients with brain metastases have not been established.

<sup>hh</sup> TKI therapy should be used with caution in otherwise untreated CNS metastases due to bleeding risk.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2022, 05/05/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

FOLL-10

## Medullary Carcinoma



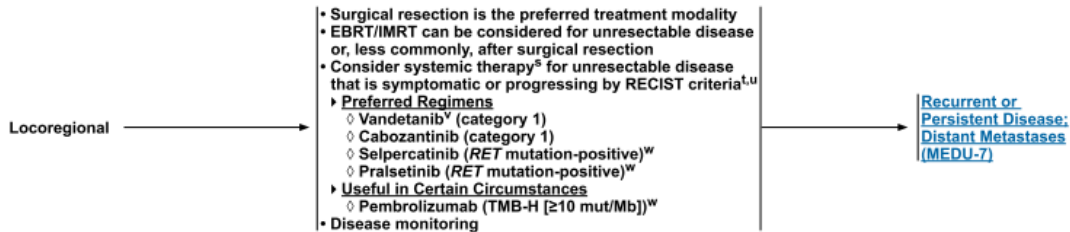
National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

### NCCN Guidelines Version 2.2022 Thyroid Carcinoma – Medullary Carcinoma

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

#### RECURRENT OR PERSISTENT LOCOREGIONAL DISEASE

#### TREATMENT



- <sup>§</sup> Increasing tumor markers, in the absence of structural disease progression, are not an indication for treatment with systemic therapy.  
<sup>†</sup> Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. [Principles of Kinase Inhibitor Therapy in Advanced Thyroid Carcinoma \(THYR-B\)](#).  
<sup>‡</sup> Treatment with systemic therapy is not recommended for increasing calcitonin/CEA alone.  
<sup>‡</sup> Only health care professionals and pharmacies certified through the vandetanib Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) program, a restricted distribution program, will be able to prescribe and dispense the drug.  
<sup>‡</sup> Genomic testing including TMB or *RET* somatic genotyping in patients who are germline wild-type or germline unknown.

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2022, 05/05/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MEDU-6

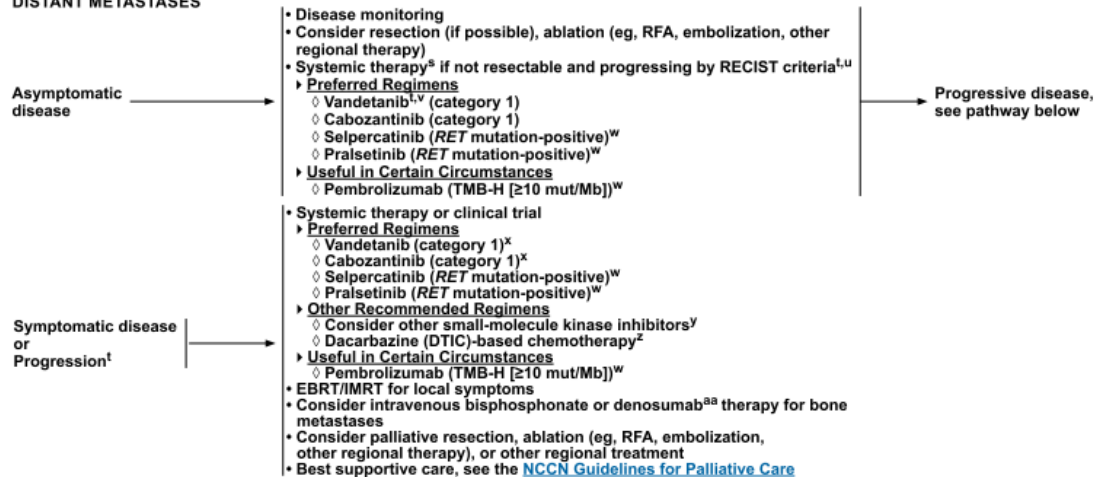


National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

### NCCN Guidelines Version 2.2022 Thyroid Carcinoma – Medullary Carcinoma

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

#### RECURRENT OR PERSISTENT DISEASE DISTANT METASTASES



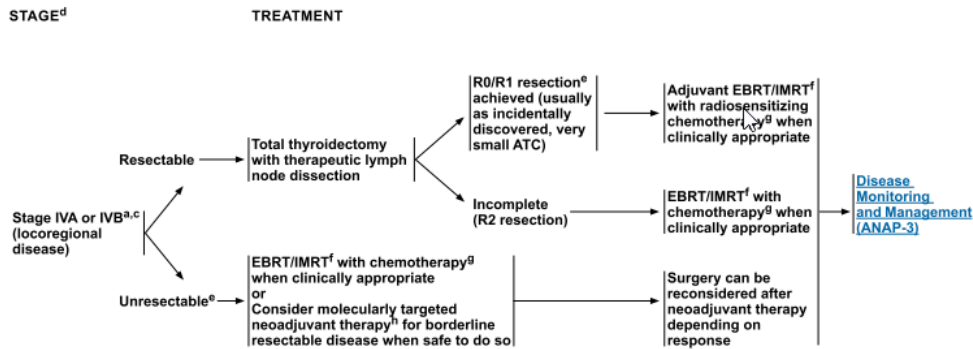
- <sup>§</sup> Increasing tumor markers, in the absence of structural disease progression, are not an indication for treatment with systemic therapy.  
<sup>†</sup> Kinase inhibitor therapy may not be appropriate for patients with stable or slowly progressive indolent disease. [Principles of Kinase Inhibitor Therapy in Advanced Thyroid Carcinoma \(THYR-B\)](#).  
<sup>‡</sup> Treatment with systemic therapy is not recommended for increasing calcitonin/CEA alone.  
<sup>‡</sup> Only health care professionals and pharmacies certified through the vandetanib Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) program, a restricted distribution program, will be able to prescribe and dispense the drug.  
<sup>‡</sup> Genomic testing including TMB or *RET* somatic genotyping in patients who are germline wild-type or germline unknown.  
<sup>x</sup> Clinical benefit can be seen in both sporadic and familial MTC.  
<sup>y</sup> While not FDA-approved for treatment of medullary thyroid cancer, other commercially available small-molecule kinase inhibitors (such as sorafenib, sunitinib, lenvatinib, or pazopanib) can be considered if clinical trials or preferred systemic therapy options are not available or appropriate, or if the patient progresses on preferred systemic therapy options.  
<sup>z</sup> Doxorubicin/streptozocin alternating with fluorouracil/dacarbazine or fluorouracil/dacarbazine alternating with fluorouracil/streptozocin.  
<sup>aa</sup> Denosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk.

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2022, 05/05/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

MEDU-7

## Anaplastic Carcinoma

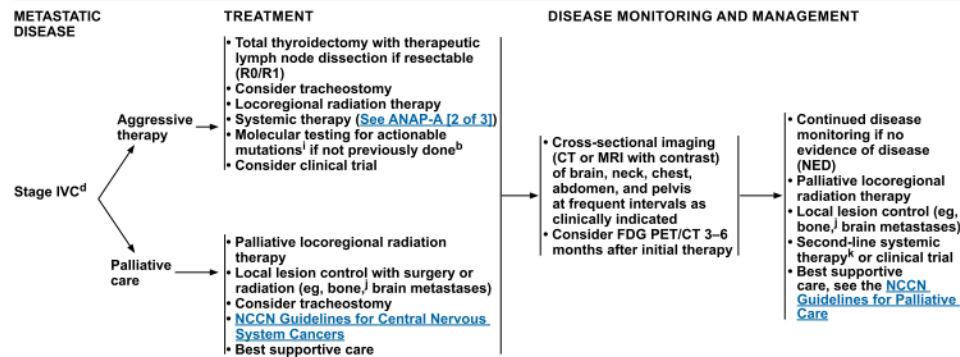


<sup>a</sup> Consider core or open biopsy if FNA is "suspicious" for ATC or is not definitive. Morphologic diagnosis combined with immunohistochemistry is necessary to exclude other entities such as poorly differentiated thyroid cancer, medullary thyroid cancer, squamous cell carcinoma, and lymphoma.  
<sup>c</sup> Preoperative evaluations need to be completed as quickly as possible and involve integrated decision-making in a multidisciplinary team and with the patient. Consider referral to multidisciplinary high-volume center with expertise in treating ATC.  
<sup>d</sup> [Staging \(ST-1\)](#).  
<sup>e</sup> Resectability for locoregional disease depends on extent of involved structures, potential morbidity, and mortality associated with resection. In most cases, there is no indication for a debulking surgery. [Staging \(ST-1\)](#) for definitions of R0/R1/R2.  
<sup>f</sup> [Principles of Radiation and RAI Therapy \(THYR-C\)](#).  
<sup>g</sup> [Adjuvant/Radiosensitizing Chemotherapy Regimens for Anaplastic Thyroid Carcinoma \(ANAP-A \[1 of 3\]\)](#).  
<sup>h</sup> Regimens that may be used for neoadjuvant therapy include dabrafenib/trametinib for BRAF V600E mutations; selipratinib or pralsetinib for RET-fusion positive tumors; and larotrectinib or entrectinib for patients with NTRK gene fusion-positive tumors.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2022, 05/05/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

ANAP-2



<sup>b</sup> Molecular testing should include BRAF, NTRK, ALK, RET, MSI, dMMR, and tumor mutational burden.  
<sup>d</sup> [Staging \(ST-1\)](#).  
<sup>i</sup> Consider dabrafenib/trametinib if BRAF V600E mutation positive (Subbiah V, et al. J Clin Oncol 2018;36:7-13); larotrectinib or entrectinib if NTRK gene fusion positive (Drilon A, et al. N Engl J Med 2018;378:731-739; Doebele RC, et al. Lancet Oncol 2020;21:271-282); selipratinib or pralsetinib if RET fusion positive (Wirth L, et al. Presented at the Annual Meeting of the European Society for Medical Oncology in Barcelona, Spain; September 27-October 1, 2019. Oral presentation.); or pembrolizumab for TMB-H (Marabelle A, et al. Presented at the Annual Meeting of ESMO in Barcelona, Spain; September 30, 2019).  
<sup>j</sup> Consider use of intravenous bisphosphonates or denosumab. Denosumab and intravenous bisphosphonates can be associated with severe hypocalcemia; patients with hypoparathyroidism and vitamin D deficiency are at increased risk.  
<sup>k</sup> [Systemic Therapy Regimens for Metastatic Disease \(ANAP-A \[2 of 3\]\)](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2022, 05/05/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

ANAP-3

SYSTEMIC THERAPY

Adjuvant/Radiosensitizing Chemotherapy Regimens <sup>1</sup>		
Other Recommended Regimens		
Paclitaxel/carboplatin	Paclitaxel 50 mg/m <sup>2</sup> , carboplatin AUC 2 IV	Weekly
Docetaxel/doxorubicin	Docetaxel 20 mg/m <sup>2</sup> IV, doxorubicin 20 mg/m <sup>2</sup> IV	Weekly
Paclitaxel	30–60 mg/m <sup>2</sup> IV	Weekly
Docetaxel	20 mg/m <sup>2</sup> IV	Weekly

[Systemic Therapies for Metastatic Disease ANAP-A \(2 of 3\)](#)

<sup>1</sup>Bible KC, Kebebew E, Brierley J, et al. 2021 American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2021;31:337-386.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

ANAP-A  
1 OF 3

SYSTEMIC THERAPY

Systemic Therapy Regimens for Metastatic Disease		
Preferred Regimens		
Dabrafenib/trametinib <sup>2</sup> ( <i>BRAF</i> V600E mutation positive)	Dabrafenib 150 mg PO and Trametinib 2 mg PO	Twice daily Once daily
Larotrectinib <sup>3</sup> ( <i>NTRK</i> gene fusion positive)	100 mg PO	Twice daily
Entrectinib <sup>4</sup> ( <i>NTRK</i> gene fusion positive)	600 mg PO	Once daily
Pralsetinib <sup>5</sup> ( <i>RET</i> fusion positive)	400 mg PO	Once daily
Selpercatinib <sup>6</sup> ( <i>RET</i> fusion positive)	120 mg PO (<50 kg) or 160 mg PO (≥50 kg)	Twice daily
Other Recommended Regimens		
Paclitaxel <sup>8</sup>	60–90 mg/m <sup>2</sup> IV or 135–200 mg/m <sup>2</sup>	Weekly Every 3–4 weeks
Doxorubicin <sup>8</sup>	20 mg/m <sup>2</sup> IV or 60–75 mg/m <sup>2</sup> IV	Weekly Every 3 weeks
Paclitaxel/carboplatin <sup>1</sup> (category 2B)	Paclitaxel 60–100 mg/m <sup>2</sup> , carboplatin AUC 2 IV or Paclitaxel 135–175 mg/m <sup>2</sup> , carboplatin AUC 5–6 IV	Weekly Every 3–4 weeks
Docetaxel/doxorubicin <sup>1</sup> (category 2B)	Docetaxel 60 mg/m <sup>2</sup> IV, doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> IV (with pegfilgrastim) or Docetaxel 20 mg/m <sup>2</sup> IV, doxorubicin 20 mg/m <sup>2</sup> IV	Every 3–4 weeks Weekly
Useful in Certain Circumstances		
Doxorubicin/cisplatin <sup>8</sup>	Doxorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> IV, cisplatin 40 mg/m <sup>2</sup> IV	Every 3 weeks
Pembrolizumab <sup>7</sup> (TMB-H [≥10 mut/Mb])	200 mg IV or 400 mg IV	Every 3 weeks Every 6 weeks

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[References](#)

ANAP-A  
2 OF 3



**SYSTEMIC THERAPY REFERENCES**

- <sup>1</sup> Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22:1104-1139.
- <sup>2</sup> Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:7-13.
- <sup>3</sup> Drlon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739.
- <sup>4</sup> Doebele RC, Drlon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282.
- <sup>5</sup> Subbiah V, Hu MI, Gainor JF, et al. Clinical activity of the RET inhibitor pralsetinib (BLU-667) in patients with RET fusion+ solid tumors. Presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; May 29-31, 2020.
- <sup>6</sup> Wirth L, Sherman E, Drlon A, et al. Registrational results of LIBRETTO-001: a phase 1/2 trial of selpercatinib (LOXO-292) in patients with RET-altered thyroid cancers. Presented at the Annual Meeting of the European Society for Medical Oncology; September 27-October 1, 2019; Barcelona, Spain. Oral presentation.
- <sup>7</sup> Marabelle A, Fakih MG, Lopez J, et al. Association of tumor mutational burden with outcomes in patients with select advanced solid tumors treated with pembrolizumab in KEYNOTE-158. Presented at the Annual Meeting of the European Society for Medical Oncology; September 30, 2019; Barcelona, Spain.
- <sup>8</sup> Bible KC, Kebebew E, Brierley J, et al. 2021 American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2021;31:337-386.

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**  
**Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.**

Version 2.2022, 05/05/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

ANAP-A  
3 OF 3

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, Monat 2022)  
am 11.05.2022

#	Suchfrage
1	[mh "thyroid neoplasms"]
2	[mh "adenocarcinoma, papillary"]
3	[mh "adenocarcinoma, follicular"]
4	[mh "thyroid carcinoma, anaplastic"]
5	[mh "multiple endocrine neoplasia type 2a"]
6	[mh "multiple endocrine neoplasia type 2b"]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	((struma maligna) OR (papillary AND adenocarcinoma*) OR (follicular AND adenocarcinoma*) OR ("multiple endocrine neoplasia") AND (2 OR 2a OR 2b OR II OR IIa OR IIb)):ti,ab,kw
9	((thyroid) AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*)):ti,ab,kw
10	#8 OR #9
11	#7 OR #10
12	#11 with Cochrane Library publication date from May 2017 to May 2022

### Systematic Reviews in PubMed am 11.05.2022

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	Suchfrage
1	thyroid neoplasms[mh]
2	adenocarcinoma, papillary[mh]
3	adenocarcinoma, follicular[mh]
4	"thyroid carcinoma, anaplastic"[mh]
5	"multiple endocrine neoplasia type 2a"[mh]
6	"multiple endocrine neoplasia type 2b"[mh]
7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND therapy[sh]
8	"thyroid cancer, hurthle cell"[nm] OR "familial medullary thyroid carcinoma"[nm] OR "thyroid cancer, medullary"[nm] OR "thyroid carcinoma, nonmedullary 1"[nm] OR "nonmedullary thyroid carcinoma, with or without cell oxyphilia"[nm] OR "thyroid cancer, follicular"[nm] OR "thyroid carcinoma, papillary, with papillary renal neoplasia"[nm]
9	"struma maligna"[tiab] OR (papillary[tiab] AND adenocarcinoma*[tiab]) OR (follicular[tiab] AND adenocarcinoma*[tiab]) OR ("multiple endocrine neoplasia"[tiab] AND (2[tiab] OR 2a[tiab] OR 2b[tiab] OR II[tiab] OR IIa[tiab] OR IIb[tiab]))
10	thyroid[tiab]
11	(((((tumour[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab]
12	#10 AND #11

#	Suchfrage
13	#8 OR #9 OR #12
14	(#13) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
15	#7 OR #14
16	(#15) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp] OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))
17	((#16) AND ("2017/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
18	(#17) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in PubMed am 11.05.2022

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	thyroid neoplasms[majr]
2	adenocarcinoma, papillary[majr]
3	adenocarcinoma, follicular[majr]

#	Suchfrage
4	"thyroid carcinoma, anaplastic"[majr]
5	"multiple endocrine neoplasia type 2a"[majr]
6	"multiple endocrine neoplasia type 2b"[majr]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	"thyroid cancer, hurthle cell"[nm] OR "familial medullary thyroid carcinoma"[nm] OR "thyroid cancer, medullary"[nm] OR "thyroid carcinoma, nonmedullary 1"[nm] OR "nonmedullary thyroid carcinoma, with or without cell oxyphilia"[nm] OR "thyroid cancer, follicular"[nm] OR "thyroid carcinoma, papillary, with papillary renal neoplasia"[nm]
9	"struma maligna"[tiab] OR (papillary[tiab] AND adenocarcinoma*[tiab]) OR (follicular[tiab] AND adenocarcinoma*[tiab]) OR ("multiple endocrine neoplasia"[tiab] AND (2[tiab] OR 2a[tiab] OR 2b[tiab] OR II[tiab] OR IIa[tiab] OR IIb[tiab]))
10	thyroid[ti]
11	((((( ((( (tumor[ti]) OR tumors[ti]) OR tumour*[ti]) OR carcinoma*[ti]) OR adenocarcinoma*[ti]) OR neoplas*[ti]) OR sarcoma*[ti]) OR cancer*[ti]) OR lesion*[ti]) OR malignan*[ti])
12	#10 AND #11
13	#7 OR #8 OR #9 OR #12
14	(#13) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
15	((#14) AND ("2017/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
16	(#15) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am TT.MM.20JJ

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*
  
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Bai Y, Li JY, Li J, Zhang B, Liu YH, Zhang BY, et al.** Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with tyrosine kinase inhibitors in advanced thyroid cancer: a meta-analysis and systematic review. *Oncotarget* 2019;10(41):4205-4212.
2. **James DL, Ryan É J, Davey MG, Quinn AJ, Heath DP, Garry SJ, et al.** Radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;147(6):544-552.
3. **Liu JW, Chen C, Loh EW, Chu CC, Wang MY, Ouyang HJ, et al.** Tyrosine kinase inhibitors for advanced or metastatic thyroid cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2018;34(5):795-803.
4. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Thyroid carcinoma: version 2.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. [Zugriff: 11.05.2022]. (NCCN clinical practice guidelines in oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thyroid.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf).
5. **Yu ST, Ge JN, Luo JY, Wei ZG, Sun BH, Lei ST.** Treatment-related adverse effects with TKIs in patients with advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019;11:1525-1532.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-107**

**Kontaktdaten**

*Fachgesellschaften:*

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom, die nicht bereits mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden

**Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Zusammenfassung

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist ein seltener, von den C-Zellen der Schilddrüsen ausgehender Tumor. MTC machen etwa 5% aller neu diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome aus. Eine zentrale Rolle in der Pathogenese des MTC spielt das *RET* Protoonkogen. *RET* Mutationen sind bei etwa 95% der Patient\*innen mit genetischer Prädisposition nachweisbar. Beim sporadischem MTC sind *RET* Mutationen in mehr als der Hälfte der Patient\*innen nachweisbar, bei 85% als Mutation *M918T*.

Standard in der Erstlinie ist die Therapie mit einem der beiden zugelassenen Multikinase-Inhibitoren Cabozantinib oder Vandetanib. Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom gilt diese Empfehlung:

1. Nach systemischer Therapie mit einem der zugelassenen TKI:
  - nach Therapie mit Cabozantinib                      Selpercatinib oder Vandetanib
  - nach Therapie mit Vandetanib                      Selpercatinib oder Cabozantinib.

Fragestellung

Die Fragestellung wirkt unvollständig. Es fehlt ein Hinweis auf den Krankheits- und Therapiestatus: unvorbehandelt, rezidiert/refraktär? Diese Faktoren sind relevant für eine gezielte, gutachterliche Expertise.

#### Kontaktdaten

##### Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)

#### Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom, die nicht bereits mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden

#### Stand des Wissens

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist ein seltener, von den C-Zellen der Schilddrüsen ausgehender Tumor. MTC machen etwa 5% aller neu diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome aus. Die Zahl an Schilddrüsenkarzinom Neuerkrankten in Deutschland wird für das Jahr 2022 auf 5.000 Frauen und 2.200 Männer geschätzt [1]. Bei 20-25% der MTC Patient\*innen besteht eine genetische Prädisposition.

Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im lokal begrenzten Stadium besteht eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation. Der individuelle Krankheitsverlauf von MTC-Patient\*innen mit fortgeschrittener Erkrankung ist sehr variabel. Eine zytotoxische Chemotherapie ist lediglich bei aggressiven Verläufen im fortgeschrittenen Stadium eine Therapieoption (off label) auf Basis kleiner Fallserien. Die Remissionsraten liegen unter 20% [2-5].

Eine zentrale Rolle in der Pathogenese des MTC spielt das *RET* Protoonkogen. *RET* Mutationen sind bei etwa 95% der Patient\*innen mit genetischer Prädisposition nachweisbar. Beim sporadischem MTC sind *RET* Mutationen in mehr als der Hälfte der Patient\*innen nachweisbar, bei 85% als Mutation *M918T*. Neben *RET*- spielen auch *RAS*-Mutationen eine wichtige Rolle in der Pathogenese des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Beim fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom liegen *RET*-Mutationen in bis zu 90% der Fälle vor [6]. Die Aktivierung weiterer Tyrosinkinase ist relevant für Progression und Metastasierung [7].

Bei etwa 10% der Patient\*innen besteht bereits bei Erstdiagnose eine metastasierte Erkrankung. Bei weiteren 20-40% treten Metastasen im weiteren Krankheitsverlauf auf. Ein sensitiver und spezifischer Parameter in der Nachsorge ist die Bestimmung von Calcitonin im Serum.

Die Therapiesituation beim fortgeschrittenen und metastasierten MTC hat sich in den letzten 10 Jahren durch die Zulassung der beiden Multikinase-Inhibitoren Cabozantinib und Vandetanib deutlich verbessert [8-10]. Ihr Einsatz erfolgt unabhängig vom Vorliegen einer *RET*-Mutation. Für Cabozantinib wurde ein objektives Ansprechen unabhängig vom Vorliegen einer *RET*- oder *HRAS*-Mutation gezeigt. Gegenüber Placebo wurde eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens lediglich in der Gruppe der Patient\*innen mit einer *RET**M918T* Mutation nachgewiesen [11].

Für Patient\*innen, die nur einen der zugelassenen MTKIs erhalten haben, wurde bis 2021 in der klinischen Praxis die sequentielle Therapie mit dem alternativen zugelassenen MTKI durchgeführt. In einer deutschen

<p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><i>Fachgesellschaften:</i></p> <p>Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom, die nicht bereits mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden</p>
<p>Registerstudie [12] erhielten 63% der Patient*innen zwei, 21% der Patient*innen mehr als zwei MTKI-Therapien (einschließlich off label use).</p> <p>Die Behandlungssituation nach Vorbehandlung hat sich durch die Zulassung von Selpercatinib im Februar 2021 geändert. Selpercatinib ist zugelassen bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahre) mit fortgeschrittenem MTC, Nachweis einer <i>RET</i>-Mutation im Tumorgewebe oder in der Keimbahn, und Vorbehandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib. In der einarmigen Zulassungsstudie führte Selpercatinib bei etwa zwei Drittel der Patient*innen zu einer objektiven Remission. Die mediane progressionsfreie Überlebensrate nach 24 Monaten lag bei etwa 70%, die Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten bei etwa 80%. Die Rate schwerer Nebenwirkungen war niedriger als bei Therapie mit Cabozantinib oder Vandetanib. Selpercatinib hat auch eine hohe Wirksamkeit bei ZNS Metastasen [13].</p> <p>Wie bei anderer Gelegenheit ausgeführt, ist für die Bewertung von Selpercatinib als Zweitlinientherapie beim <i>RET</i>-mutierten MTC der Vergleich mit einem der beiden zugelassenen TKI erforderlich.</p> <p>Andere Multikinase-Inhibitoren wie Lenvatinib, Pazopanib, Sorafenib oder Sunitinib erzielen ebenfalls Remissionen, wurden aber nicht in größeren Studien getestet und sind in dieser Indikation nicht zugelassen [14].</p> <p>Selpercatinib wird auch bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt. Ergebnisse werden im GPOH-MET Registers dokumentiert. Aktuell wird Selpercatinib bei fortgeschrittenem MTC auch ohne vorherige Therapie mit anderen TKI eingesetzt. Die erkrankten Kinder/Jugendlichen werden über das Kindertumorregister Heidelberg in die LOXO-RET-18036-Studie (LIBRETTO-121) eingeschlossen. Darüber hinaus wird findet Selpercatinib auch im Rahmen der LIBRETTO-531-Studie in der ersten Linie eine Anwendung. Hier erfolgt eine Randomisierung in einen Therapiearm, der Selpercatinib erhält und in einen Therapiearm, der entweder Cabozantinib oder Vandetanib erhält (Entscheidung der behandelnden Ärzt*innen).</p> <p><b>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „fortgeschrittenem RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom, das nicht bereits mit einem RET-Inhibitor behandelt wurde“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</b></p> <p>Ja, siehe oben: Anmerkungen zur Fragestellung.</p>

#### Kontaktdaten

##### *Fachgesellschaften:*

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)

#### Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom, die nicht bereits mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden

#### Literatur / Referenzen

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015/2016, Häufigkeiten und Trends: Schilddrüse, 13. Ausgabe; 118 – 121, 2021.
2. Roman S, Lin R, Sosa JA: Prognosis of medullary thyroid cancer. *Cancer* 107:34-42, 2006. DOI: [10.1002/cncr.22244](https://doi.org/10.1002/cncr.22244)
3. Hadoux J, Schlumberger M. Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31(3): 335–347, 2017. DOI:
4. Wu LT, Averbuch SD, Ball DW et al.: Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Cancer* 73:432-436, 1994. DOI: [10.1002/1097-0142\(19940115\)73:2<432::aid-cncr2820730231>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940115)73:2<432::aid-cncr2820730231>3.0.co;2-k)
5. Deutschbein T, Matuszczyk A, Moeller LC et al.: Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: a single-center experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 119:540-543, 2011. DOI: [10.1055/s-0031-1279704](https://doi.org/10.1055/s-0031-1279704)
6. Romei C, Ciampi R, Casella F et al.: RET mutation heterogeneity in primary advanced medullary thyroid cancers and their metastases. *Oncotarget* 9:9875-9884, 2018. DOI: [10.18632/oncotarget.23986](https://doi.org/10.18632/oncotarget.23986)
7. Sherman SI, Clary DO, Elisei R et al.: Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer* 122:3856-3864, 2016. DOI: [10.1002/cncr.30252](https://doi.org/10.1002/cncr.30252)
8. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP et al.: Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 29:3639-3646, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.48.4659](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.4659)
9. Wells Jr SA, Robinson BG, Gagel RF et al.: Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 30:134-141, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.35.5040](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5040)
10. Kreissl M, Bastholt L, Elisei R et al.: Efficacy and Safety of Vandetanib in Progressive and Symptomatic Medullary Thyroid Cancer: Post Hoc Analysis From the ZETA Trial. *J Clin Oncol* 38:2773-2781, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.02790](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02790)

**Kontaktdaten**

*Fachgesellschaften:*

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom, die nicht bereits mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden

11. Schlumberger M, Elisei R, Müller S et al.: Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 28:2813-2819, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdx479](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx479)
12. Koehler VF, Adam P, Frank-Raue K et al.: Real-World Efficacy and Safety of Cabozantinib and Vandetanib in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid* 31:459-469, 2021. DOI: [10.1089/thy.2020.0206](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0206)
13. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B et al.: Efficacy of Selpercatinib in *RET*-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 383:825-835, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2005651](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005651)
14. Efstathiadou ZA, Tsentidis C, Bargiota A et al.: Benefits and Limitations of TKIs in Patients with Medullary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J* 10:125-129, 2021. DOI: [10.1159/000509457](https://doi.org/10.1159/000509457)