

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib (Retsevmo®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 C

*Kinder mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven
Schilddrüsenkarzinom*

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

Stand: 12.06.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	58
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	61
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	63
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	72
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	72
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	73
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	75
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	75
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	77
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	80

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	81
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	83

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Kinder mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom)	14
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Schilddrüsenkarzinoms; 8. Auflage	20
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung der differenzierten Schilddrüsenkarzinome für Patienten unter 55 Jahren	21
Tabelle 3-4: Geschlechterspezifische Inzidenz und Mortalität bösartiger Neubildungen der Schilddrüse (ICD-10-C73) in den Jahren von 2018–2023.....	31
Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Schilddrüse (ICD-10-C73) in den Jahren 2018–2023.....	32
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-7: Anteil der Patienten von 2 bis <12 Jahren auf Basis der Inzidenz	35
Tabelle 3-8: Herleitung der Zielpopulation von Selpercatinib in Deutschland	36
Tabelle 3-9: Prognostizierte Änderung der GKV-Patienten in der Zielpopulation in den Jahren 2027–2031	37
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	57
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	58
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	59
Tabelle 3-18: Empfohlene Dosis für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis unter 12 Jahren	64
Tabelle 3-19: Empfohlene Dosisanpassungen von Retsevmo bei Nebenwirkungen in Abhängigkeit von Körpergewicht und Körperoberfläche (BSA)	65
Tabelle 3-20: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	65
Tabelle 3-21: Empfohlene Anfangsdosis für pädiatrische Patienten unter 12 Jahren mit schwerer Leberfunktionsstörung	68

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der Fachinformation.....	73
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	77
Tabelle 3-24: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	82

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Verteilung der Schilddrüsenkarzinome nach Histologie und Geschlecht	18
Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10-C73, Deutschland 2021-2023, je 100.000.....	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische-Lymphom-Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (Anaplastic Thyroid Carcinoma)
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BRAF	B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
BSC	Best Supportive Care
C _{max}	Maximale Serumkonzentration
CCDC6	Coiled-Coil Domain Containing 6
cm	Zentimeter
CT	Computertomografie
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP	Cytochrome P450 und Isoformen
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DTC	Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (Differentiated Thyroid Carcinoma)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETA	European Thyroid Association
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
EURD	European Union Reference Dates
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (Follicular Thyroid Carcinoma)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Aspartat-Aminotransferase)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Alanin-Aminotransferase)
H ₂ -Rezeptor	Histamin-H ₂ -Rezeptor
I	Jahresinzidenz
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision, German Modification (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IU	Internationale Einheit (International Unit)
IVD	In vitro-Diagnostikum
JAK	Januskinase
kg	Kilogramm
KIF5B	Kinesin Family Member 5B
M	Fernmetastase
m ²	Quadratmeter

Abkürzung	Bedeutung
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MATE1	Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1
MET	Mesenchymal Epithelial Transition
mg	Milligramm
MKI	Multikinaseinhibitor
ms	Millisekunde
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma)
N	Lymphknotenbeteiligung (Nodus)
NCCN®	National Comprehensive Cancer Network®
NCOA4	Nuclear Receptor Coactivator 4
NCT	National Clinical Trials (-Nummer)
NIH/3T3	Standardisierte Zelllinie aus embryonalen murinen Fibroblasten (Swiss Albino Mouse)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OCA	Onkozytäres Schilddrüsenkarzinom (Oncocytic Carcinoma)
PDGFR	Platelet-Derived Growth Factor Receptor
PDTC	Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom (Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma)
P-gp	P-Glykoprotein
pH	Pondus Hydrogenii
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PKA/PKC	Proteinkinase A/C
PSUR	Periodic Safety Update Report
PTC	Papilläres Schilddrüsenkarzinom (Papillary Thyroid Carcinoma)
PZN	Pharmazentralnummer
QT	Elektrokardiogramm-Parameter
QTcF	QT-Interval Corrected According to Fridericia's Formula
RAS	Rat Sarcoma (Proto-Onkogen)
RET	Rearranged During Transfection
RET/PTC	RET/PTC-Fusionsprotein
RKI	Robert Koch-Institut

Abkürzung	Bedeutung
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
T	Tumorgröße
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen (Klassifikation)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
V600E	Aminosäureaustausch Valin zu Glutamat an der Position 600
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

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

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

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Selpercatinib (Retsevmo®) als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit fortgeschrittenem Rearranged During Transfection (RET)-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist) [1]. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die am 04. Juni 2026 erfolgte Zulassungserweiterung für Kinder von 2 bis <12 Jahren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Lilly Deutschland GmbH zieht in Einklang mit den in Kapitel 5 § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) festgelegten Kriterien zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) [2] und unter Berücksichtigung der durch den G-BA ermittelten Vergleichstherapien für Patienten ab 12 Jahren sowie verfügbarer Leitlinienempfehlungen folgende ZVT für Patienten von 2 bis <12 Jahren heran:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Sorafenib,
- Lenvatinib und
- BSC

unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustands.

Entsprechende Erläuterungen finden sich in Abschnitt 3.1.2.

Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Kinder mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom)

Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist)	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von - Sorafenib, - Lenvatinib und - BSC unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustands
BSC: Best Supportive Care; RET: Rearranged During Transfection	

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib für Patienten ab 18 Jahren fand am 13. Juli 2022 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Beratungsanforderung 2022-B-108) [3]. Für die hier zu bewertende Population der Kinder von 2 bis <12 Jahren fand kein Beratungsgespräch statt. Die Ermittlung der ZVT für die pädiatrische Population von 2 bis <12 Jahren durch Lilly erfolgt daher auf Grundlage der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [2] und der darin festgelegten Regeln u. a. zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über verfügbare internationale Leitlinien unter Berücksichtigung der durch den G-BA in seinen Beschlussfassungen bestimmten Vergleichstherapien für Patienten von 12 bis <18 Jahren (siehe folgender Abschnitt).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Schilddrüsenkarzinome treten bei Patienten unter 12 Jahren eher selten auf. Zudem sprechen diese Patienten grundsätzlich gut auf Radioiod-Behandlung an, sodass eine vollständige

Remission oft nach wenigen Zyklen erreicht werden kann [4, 5]. In den seltenen Fällen eines Radioiod-refraktären nicht-resezierbaren Stadiums kann der Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Sorafenib und/oder Lenvatinib laut europäischen Leitlinien (European Thyroid Association [ETA]; UK National Clinical Practice Consensus Guideline) in Erwägung gezogen werden [6, 7]. Im fortgeschrittenen Stadium ist eine Therapie mittels Best Supportive Care (BSC) ein wichtiges Mittel zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität betroffener Patienten [6]. Die Refraktärität gegenüber Radioiod sollte vorher jedoch gründlich untersucht bzw. bestätigt werden [7]. Da der Tumor bei pädiatrischen Patienten meist langsam wächst, kann BSC im individuellen Einzelfall eine abwartende, beobachtende Herangehensweise, oder auch palliative zielgerichtete Therapien sowie Strahlentherapie beinhalten [6, 7].

Der G-BA legte in seinem vorangegangenen Beschluss zum Verfahren von Selpercatinib ab 12 Jahren (Vorgangsnummer 2024-05-15-D-1061) für Patienten von 12 bis <18 Jahren Sorafenib als ZVT fest [8]. Da weder für Sorafenib noch für Lenvatinib die Wirksamkeit und Sicherheit für Patienten unter 12 Jahren nachgewiesen wurde und laut Leitlinien grundsätzlich beide Multikinaseinhibitoren (MKI) in Erwägung zu ziehen sind, ist aus Sicht von Lilly eine Beschränkung auf Sorafenib nicht angemessen [9, 10]. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl des Anwendungsgebiets wird auch eine Unterteilung in Therapielinien als nicht sinnvoll erachtet.

Zusammengenommen zieht Lilly Deutschland GmbH in Einklang mit den in Kapitel 5 § 6 der VerfO des G-BA festgelegten Kriterien zur Auswahl der ZVT [2] und unter Berücksichtigung der durch den G-BA ermittelten Vergleichstherapien „*Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Sorafenib, Lenvatinib und BSC unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes*“ als ZVT für Patienten von 2 bis <12 Jahren heran.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet sind der Fachinformation zu Selpercatinib entnommen [1]. Die Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs zu Selpercatinib (Beratungsanforderung 2022-B-108) [3] sowie der relevante Beschluss aus der vorherigen Nutzenbewertung liegen dem Dossier bei [8].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Juni. 2026.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. November 2025, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.04.2026 B2, in Kraft getreten am 8. April 2026. 2026. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4105/VerfO_2025-11-20_iK_2026-04-08.pdf. [Zugriff am: 16.04.2026]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-108. 2022.
4. Padovani R, Robenshtok E, Brokhin M, Tuttle R. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22:778-83.
5. Verburg F, Biko J, Diessl S, Demidchik Y, Drozd V, Rivkees S, et al. I-131 activities as high as safely administrable (AHASA) for the treatment of children and adolescents with advanced differentiated thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96:E1268-E71.
6. Howard SR, Freeston S, Harrison B, Izatt L, Natu S, Newbold K, et al. Paediatric differentiated thyroid carcinoma: a UK National Clinical Practice Consensus Guideline. *Endocrine-Related Cancer*. 2022;29(11):G1-G33.
7. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, et al. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2022;11(6).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selpercatinib (Neues Anwendungsgebiet: Schilddrüsenkarzinom, RET-Fusion+, refraktär gegenüber Radiojod, Erstlinie oder nach systemischer Vortherapie, ≥ 12 Jahre). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10939/2024-11-07_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-1061_TrG.pdf. [Zugriff am: 26.03.2026]
9. Mylan Germany GmbH. Fachinformation Sorafenib Mylan 200 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2026. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 02.06.2026]
10. Eisai GmbH. Fachinformation Lenvatinib (Lenvima®) 4 mg/10 mg Hartkapseln. Stand: März 2026. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 02.06.2026]

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

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

Definition und Häufigkeit von Schilddrüsenkarzinomen in der Gesamtbevölkerung

Als Schilddrüsenkarzinome werden bösartige Neubildungen der Schilddrüse bezeichnet [1]. Es ist der häufigste maligne Tumor des endokrinen Systems, im Vergleich zu anderen soliden Tumoren handelt es sich jedoch um eine seltene Tumorerkrankung. Die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr liegt in Deutschland bei 6.378, wovon 13 Patienten (0,2%) unter 15 Jahren sind (Stand 2023) [2]. Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer, das mediane Erkrankungsalter liegt bei 51 Jahren für Frauen und 56 Jahren bei Männern [3].

Schilddrüsenkarzinome lassen sich in differenzierte Karzinome (DTC), zu denen die follikulären (FTC) und papillären Schilddrüsenkarzinome (PTC) gehören, sowie in die medullären Schilddrüsenkarzinome (MTC) und weitere, seltene Morphologien, wie beispielsweise das anaplastische Schilddrüsenkarzinom (ATC), die gering differenzierten Schilddrüsenkarzinome (PDTC) oder das onkozytäre Schilddrüsenkarzinom (OCA; früher Hürthle-Zell-Karzinom) unterteilen [4, 5]. Die Verteilung der bösartigen Neubildungen der Schilddrüse in Deutschland nach histologischem Typ und Geschlecht mit Daten der Jahre 2021 bis 2023 ist in Abbildung 3-1 dargestellt.

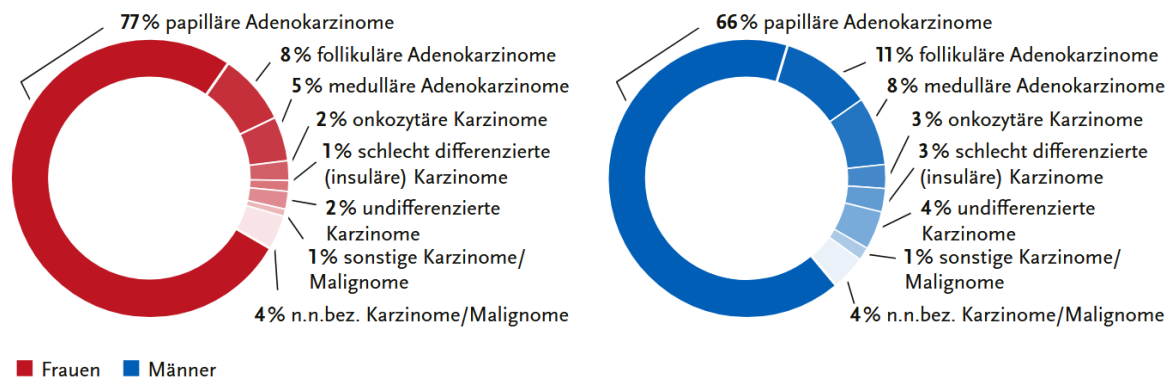


Abbildung 3-1: Verteilung der Schilddrüsenkarzinome nach Histologie und Geschlecht

© Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut [3]

Die Mehrheit der diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome zählt zu den DTC, die aus den Follikelepithelzellen der Schilddrüse entstehen. Die häufigste Form der DTC ist das PTC (66-77% aller Schilddrüsenkarzinome) [3], welches bei Kindern und Jugendlichen, aber auch bei Erwachsenen bis ins hohe Lebensalter auftritt [6]. Etwa 8-11% aller Schilddrüsenkarzinome sind FTC, die ebenfalls eine Form der DTC darstellen [3] und dessen Altersgipfel um das 50. Lebensjahr liegt [6]. Bei Kindern ist der Anteil an DTC mit ca. 90% etwas höher als bei Erwachsenen [7].

Im Vergleich zu den DTC treten die anderen Formen wie die OCA, PDTC und die ATC sehr selten auf [4, 8]. Onkozytäre Schilddrüsenkarzinome (früher Hürthle-Zell-Karzinome) entstehen aus onkozytären follikulären Zellen der Schilddrüse und werden laut der neuesten Version der Klassifizierung für Schilddrüsenkarzinome (5. Edition) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) nicht mehr zu den FTC gezählt, sondern gelten als eigenständige Entität [5]. Das OCA ist mit einem Anteil von 2-5% an allen Schilddrüsenkarzinomen bei Erwachsenen eher selten [3, 9] und wird bei Kindern noch seltener diagnostiziert [10]. Bei den PDTC handelt es sich um eine aggressive Form der Schilddrüsenkarzinome mit einem weltweiten Anteil von ca. 1-7% [3, 11, 12]. PDTC ist bei Kindern extrem selten und scheint vornehmlich mit DICER1-Mutationen assoziiert zu sein [13]. Das ATC zählt zu den undifferenzierten Tumoren. Mit einem weltweiten Anteil von 1-10% aller malignen Neoplasien der Schilddrüse ist das ATC relativ selten [14] und tritt vornehmlich bei Patienten höheren Alters auf [15-17]. Bei Kindern unter 12 Jahren sind nur einige wenige Fälle von ATC bekannt [7, 18-20].

Die MTC machen etwa 4,5-8% der Schilddrüsenkarzinome bei Erwachsenen und 5-14% bei Kindern aus [3, 7, 21, 22]. Dies ist darauf zurückzuführen, dass in der pädiatrischen Population hauptsächlich hereditäre Formen des Schilddrüsenkarzinoms auftreten und hier der Anteil an MTC generell etwas höher liegt [23].

Im vorliegenden Dossier werden aufgrund der Seltenheit undifferenzierter Varianten bei Kindern die oben genannten Formen des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms betrachtet.

MTC findet in diesem Dossier keine Betrachtung, da RET-Fusionen bei MTC keine Relevanz darstellen.

Risikofaktoren

Ionisierende Strahlung aus der Umwelt kann das Risiko für Schilddrüsenkarzinome erhöhen, insbesondere wenn die Exposition in der Kindheit erfolgte. Auch die Aufnahme von radioaktivem Iod kann das Risiko für die Erkrankung erhöhen. Andere Risikofaktoren sind nicht sicher belegt [3].

Symptome und Lebensqualität

Grundsätzlich kann jedes Schilddrüsenkarzinom durch die lokale Raumforderung im Hals Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Heiserkeit und Atemnot verursachen [24].

Fernmetastasen treten insgesamt bei weniger als 10% der Patienten mit DTC auf. Bei 5% der Patienten sind die Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits vorhanden, die übrigen 5% werden später entdeckt, manchmal erst Jahrzehnte nach der initialen Therapie [25]. Im Vergleich zu Erwachsenen mit DTC weisen pädiatrische Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose häufiger eine fortgeschrittene Erkrankung auf, einschließlich eines stärkeren Befalls der Lymphknoten und Fernmetastasen [26-28]. Die häufigsten Metastasierungsorte sind dabei Lungen, Knochen und das zentrale Nervensystem [29].

Trotz der verhältnismäßig hohen Überlebenswahrscheinlichkeit bei Vorliegen einer differenzierten Form des Schilddrüsenkarzinoms ist die Lebensqualität dieser Patienten messbar beeinträchtigt. Im Vergleich zur Gesamtbevölkerung ergaben sich hinsichtlich Lebensqualität für Menschen mit Schilddrüsenkarzinomen in Untersuchungen signifikant schlechtere Werte vor allem in den Punkten Ängstlichkeit, Depressionen, Fatigue und Schlafstörungen [30-32]. Bei Kindern ist dabei vor allem die psychosoziale und emotionale Funktion im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen betroffen [33].

Beim DTC wird eine totale Thyreoidektomie, also Entfernung der Schilddrüse, meist bereits im Kindesalter empfohlen, wodurch Patienten ihr gesamtes Leben auf die Supplementierung von Schilddrüsenhormonen angewiesen sind [34, 35]. Häufig empfinden Patienten die Dosis des Schilddrüsenhormons als nicht adäquat eingestellt, was zu Beschwerden wie Lethargie, Gewichtszunahme und Müdigkeit führt [34].

Geschlechtsspezifische Besonderheiten

Frauen sind häufiger von Schilddrüsenkrebs betroffen als Männer, allerdings sind die Gründe dafür unklar. Das DTC ist die zweithäufigste maligne Neoplasie unter weiblichen Jugendlichen [36]. In der präpubertären Population ist die geschlechtsspezifische Heterogenität der Inzidenz dagegen weniger deutlich ausgeprägt [37].

Diagnosestellung und klinische Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Schilddrüsenkarzinoms folgt der Tumor-Nodus-Metastasen (TNM)-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union Internationale Contre le Cancer (UICC) für Tumorgröße (T), Lymphknotenbeteiligung (N) und Fernmetastasen (M) [25].

Die Klassifikation für Tumorgröße, Lymphknotenbeteiligung und Fernmetastasen ist für alle Subentitäten übergreifend.

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Schilddrüsenkarzinoms; 8. Auflage

Primärtumor	
T0	Kein Hinweis auf einen Primärtumor
T1	≤2 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T1a	≤1 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T1b	>1-2 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T2	>2 cm bis ≤4 cm, begrenzt auf die Schilddrüse
T3	Ausdehnung >4 cm
T3a	Begrenzt auf Schilddrüse
T3b	Extrathyreoidale Ausbreitung, begrenzt auf die infrahyale Muskulatur
T4	Infiltration jenseits der Schilddrüse
T4a	Kapselüberschreitend
T4b	Ausgedehnt organübergreifend
Regionäre Lymphknoten	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Prä- oder paratracheale, präalaryngeale oder (vordere) mediastinale Lymphknoten
N1b	Zervikale oder retropharyngeale Lymphknoten
Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Hämatogene Metastasen oder Befall nicht regionärer Lymphknoten
cm: Zentimeter; ESMO: European Society for Medical Oncology; M: Fernmetastasen; N: Lymphknotenbeteiligung (Nodus); T: Tumorgröße; TNM: Tumor-Nodus-Metastasen	
Die TNM-Klassifikation, 8. Auflage, wurde der ESMO-Leitlinie entnommen [25].	

Auf der Grundlage dieser Festlegungen werden Schilddrüsenkarzinome den Stadien I bis IV für Patienten ab 55 Jahren und Stadien I bis II für jüngere Patienten zugeordnet. Die in Tabelle 3-3 gezeigte Stadienzuordnung gilt entsprechend des vorliegenden Anwendungsgebiets nur für Patienten unter 55 Jahren.

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung der differenzierten Schilddrüsenkarzinome für Patienten unter 55 Jahren

Stadium	Tumorgröße	Lymphknoten	Fernmetastasen
I	jedes T	jedes N	M0 M0
II	jedes T	jedes N	M1
M: Metastasen; N: Nodus; T: Tumor Quelle: [25]			

In Bezug auf die Stadieneinteilung unter 55 Jahren umfasst das Anwendungsgebiet für Selpercatinib Patienten im Stadium II.

Prognose

Die Prognose für Schilddrüsenkarzinome ist im Vergleich zu anderen Krebsarten generell günstig: Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen in Deutschland bei 96% für Frauen und 89% für Männer. Dies ist u. a. damit zu begründen, dass die Erkrankung meist bereits in einem sehr frühen Stadium erkannt wird [3]. Diese hohen Überlebensraten sind außerdem durch die gute Prognose der DTC, die zugleich die größte Patientengruppe darstellen, getrieben.

Bei einer leitliniengerechten Behandlung unterscheidet sich die Lebenserwartung der meisten Patienten mit DTC nicht wesentlich von der Allgemeinbevölkerung. Bei 90-95% der PTC kann über die Standardtherapie eine Heilung erreicht werden. Beim minimal-invasiven FTC liegen die Langzeitüberlebensraten zwischen 95% und 97%, wohingegen am breit-invasiven FTC ca. 50% der Betroffenen versterben [6]. Auch Kinder mit DTC zeigen 10-Jahres-Überlebensraten von über 98% [38, 39].

Rezidive können beim DTC auch noch Jahre später auftreten, daher werden lebenslange Nachsorgeuntersuchungen empfohlen [6]. Im fortgeschrittenen und/oder metastasierten Stadium ist die Prognose der DTC für Erwachsene schlecht. Die Mortalitätsrate liegt bei 65% nach fünf Jahren und bei 75% nach zehn Jahren [40, 41]. Darüber hinaus haben Radioiod-refraktäre Schilddrüsenkarzinome, also Karzinome bzw. Metastasen, die keine therapeutisch nutzbare Anreicherung von ¹³¹I zeigen, eine deutlich schlechtere Prognose: Bei Iod-Refraktärität liegt das 10-Jahres-Überleben bei Erwachsenen bei 10% [6]. Bei Kindern ist die Prognose selbst in fortgeschrittenen Stadien mit Langzeitüberlebensraten von über 90% deutlich besser [42]. Dies wird jedoch vor allem der guten Ansprechbarkeit von Metastasen auf Radioiod-Therapie zugeschrieben [35], während die Prognose bei Vorliegen von Radioiod-refraktären Metastasen schlechter ist [43, 44].

Das Vorliegen einer RET-Fusion ist generell mit aggressiveren Tumoren assoziiert [45-47] und kommt beim PTC deutlich häufiger bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen vor [47].

Molekularbiologische bzw. genetische Veränderungen beim Schilddrüsenkarzinom

Neben der Histologie beeinflusst in zunehmendem Umfang auch das molekularpathologische Profil eines Tumors die Therapie. Für Schilddrüsenkarzinome sind eine Reihe molekularer Marker bekannt, darunter BRAF-V600E-Mutationen, ALK-Fusionen, RAS-Mutationen sowie RET-Fusionen [25]. Von der European Society for Medical Oncology (ESMO) sind detaillierte Empfehlungen für den routinemäßigen klinischen Nachweis von Alterationen des RET-Gens publiziert worden [48].

RET als Treibermutation beim Schilddrüsenkarzinom***Medizinischer Hintergrund***

Das RET-Proto-Onkogen wurde erstmals 1985 im Rahmen von in vitro Versuchen identifiziert, bei denen Desoxyribonukleinsäure (DNA) aus einem humanen T-Zell-Lymphom auf Fibroblasten von NIH/3T3-Mäusen übertragen wurde, welche daraufhin eine maligne Transformation erfuhren [49]. RET konnte dem Chromosom 10q11.2 zugeordnet werden; es kodiert ein Transmembranprotein mit einer intrazellulären Tyrosinkinase.

Aktivierende genetische Veränderungen (im Folgenden bezeichnet als Alterationen) der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase treten als onkogene Treibermutationen bei verschiedenartigen Malignomen auf. Sie wurden u. a. in Untergruppen nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome (NSCLC) und papillärer Schilddrüsenkarzinome nachgewiesen und (als Keimbahnmutationen oder somatische Mutationen) im medullären Schilddrüsenkarzinom gefunden [50].

RET kann im Wesentlichen über zwei Mechanismen aktiviert werden und darüber das Krebszellwachstum treiben [51, 52]:

- Über chromosomale Translokationen, die Fusionsgene erzeugen, die die RET-Kinase-Domäne einschließen (im Folgenden bezeichnet als RET-Fusionen). Dadurch werden onkogene Hybridproteine produziert, welche die RET-Kinase-Domäne mit der dimerisierbaren Domäne eines Partnerproteins fusionieren (z. B. CCDC6/PTC1, KIF5B, NCOA4/PTC3). Dies führt zu einer konstitutiven Dimerisierung und anschließenden Autophosphorylierung der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase, wodurch diese ligandenunabhängig, konstitutiv aktiviert wird [53]. Bisher wurden mehr als 102 verschiedene onkogene RET-Fusionsproteine identifiziert [54].
- Über Punktmutationen (im Folgenden bezeichnet als RET-Mutationen) und Indels (Insertionen und Deletionen) [51].

Die konstitutive Aktivierung der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase führt zu einer Aktivierung der nachgeschalteten Signaltransduktionswege, u. a. Mitogen-Activated Protein Kinasen (MAPK), Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K), den Januskinase (JAK) und Signal Transducers and Activators of Transcriptome (STAT) Signalweg, Proteinkinase A (PKA), und Proteinkinase C (PKC), welche ihrerseits unkontrolliertes Wachstum und zelluläre Entdifferenzierung zur Folge hat [51].

RET-Fusionen spielen sowohl bei der Entstehung der differenzierten als auch undifferenzierten Schilddrüsenkarzinome eine Rolle [52].

Häufigkeit

In der Literatur wird die Häufigkeit von RET-Fusionen des PTC bei Erwachsenen mit 2,3 bis 8,7% angegeben [55-59]. In pädiatrischen Populationen treten sie mit 22 bis 45% deutlich häufiger auf [45, 47, 60-62]. Möglicherweise gibt es eine vermehrte Expression von RET-Fusionsprotein bei denjenigen PTC, die nach Strahlenexposition entstanden sind. Darauf deutet die Beobachtung hin, dass unter den PTC-Fällen, die im Zusammenhang mit dem Reaktorunfall in Tschernobyl diagnostiziert wurden, in mehr als der Hälfte aller Tumoren RET-Fusionen nachgewiesen wurden [63, 64].

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Selpercatinib umfasst gemäß der Zulassung Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom. Die Population der Patienten ab 12 Jahren war bereits Gegenstand von Nutzenbewertungsverfahren [65, 66]. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Zulassungserweiterung von Selpercatinib für die pädiatrische Teilpopulation im Alter von 2 bis unter 12 Jahren.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

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

Die therapeutischen Möglichkeiten für Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom

Unabhängig von der Histologie ist die primäre Therapie des Schilddrüsenkarzinoms die Thyreoidektomie, in den meisten Fällen mit gleichzeitiger Entfernung der Halslymphknoten. Beim DTC mit mittlerem oder hohem Rezidivrisiko schließt sich an die Operation eine Radioiod-Therapie an, um verbliebenes Schilddrüsengewebe zu zerstören. Im Fall eines Rezidivs kann erneut eine Radioiod-Therapie eingesetzt werden. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung kann sich jedoch eine Resistenz entwickeln, der Tumor wird Radioiod-refraktär [25, 35].

Für die Behandlung in fortgeschrittenen Krankheitsstadien und für Radioiod-refraktäre Tumore beschränken sich die Möglichkeiten bisher im Wesentlichen auf eine systemische Therapie mit den MKI Sorafenib und Lenvatinib [25, 67]. In der Zweitlinie steht außerdem der MKI Cabozantinib zur Verfügung [68]. In der pädiatrischen Population kann der Einsatz von MKI wie Sorafenib und/oder Lenvatinib laut europäischen Leitlinien in Betracht gezogen werden, jedoch bevorzugt in Rahmen von klinischen Studien oder im palliativen Setting [35, 69].

Trotz einer niedrigen Ansprechrate von 12% konnte für Sorafenib eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens auf 10,8 Monate gegenüber 5,8 Monaten für Placebo gezeigt werden [70], jedoch keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber Placebo [71]. Auch unter Lenvatinib war das progressionsfreie Überleben im Median 18,3 Monate länger als unter Placebo [72]. Die Ansprechrate war mit 64,8% höher, und ein Ansprechen auf die Therapie war meist schnell zu beobachten (im Median nach zwei Monaten). Allerdings konnte auch für Lenvatinib keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber Placebo festgestellt werden. Metastasen in Lunge und Lymphknoten sprachen dabei besser an als solche in der Leber oder im Skelett [73]. Cabozantinib erzielte eine Ansprechrate von 15% sowie eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber Placebo [74].

Aufgrund ihrer mangelnden Spezifität zeigen MKI jedoch ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil: Unter Sorafenib traten bei fast allen Patienten (98,6%) Nebenwirkungen auf, typischerweise ein Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhöen, Haarausfall, Hautausschläge oder Abschuppungen, Fatigue, Gewichtsverlust und Hypertension. Bei mehr als einem Drittel der Patienten (37,2%) kam es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen. Bei jeweils etwa zwei Dritteln der Patienten musste die Behandlung unterbrochen (66,2%) oder die Dosis reduziert (64,3%) werden, 18,8% der Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab [70]. In einer aktuellen Meta-Analyse zu Sorafenib aus dem Jahr 2020, in die 26 Studien mit Sorafenib beim Radioiod-refraktären DTC eingegangen sind, kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Sorafenib aufgrund der hohen Inzidenz von therapiebedingten Nebenwirkungen nur mit Vorsicht eingesetzt werden sollte. Dabei berichten die Autoren von einer Häufigkeit des Hand-Fuß-Syndroms von 71%, der Diarrhö von 60%, der Fatigue von 59%, der Alopezie von 55%, des Gewichtsverlusts von 51% und des Hautausschlags von 50%. Diese belastenden Nebenwirkungen führten bei 68% der Patienten zu einer Dosisreduktion [75]. Damit decken sich die Ergebnisse dieser Meta-Analyse mit den Daten aus den Zulassungsstudien.

Unter Lenvatinib trat bei jedem der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf, am häufigsten waren Bluthochdruck, Diarrhö, Fatigue, Proteinurie, Hautausschlag und das Hand-Fuß-Syndrom [72, 76]. Zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Lenvatinib gehören ein erhöhtes Thromboserisiko sowie ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte und Apoplex [67]. Bei allen 261 Patienten der Studie SELECT war eine Dosisunterbrechung aufgrund von Nebenwirkungen erforderlich. Dabei dauerte die Dosisunterbrechung bei knapp der Hälfte der Patienten länger als 10% der Gesamttherapiedauer [77]. Die Therapie mit Lenvatinib kann auch nach längerer Einnahme zu unerwünschten Nebenwirkungen führen, wie in einer Studie festgestellt wurde, in der Patienten Lenvatinib über einen Zeitraum von

>12 Monaten erhielten. So konnte gezeigt werden, dass 80% der Patienten unter späten Nebenwirkungen litten, von denen 57% kardiovaskulär bedingt waren [78].

Wegen der häufigen und teils erheblichen Nebenwirkungen von MKI empfiehlt die ETA in ihrer Leitlinie zur Behandlung fortgeschrittener Radioiod-refraktärer Schilddrüsenkarzinome, zunächst lokale Behandlungsmöglichkeiten auszuschöpfen. Den Einsatz von MKI möchte das Expertengremium auf progredient verlaufende Fälle mit erheblicher Tumorlast beschränkt sehen, bei denen der Verzicht auf MKI zu erheblichem Schaden für die Patienten führen würde [4]. MKI haben keine kurative Wirkung, und letztendlich entwickeln die Patienten eine Resistenz gegen diese Wirkstoffe [25]. Eine Chemotherapie bei Radioiod-refraktären Schilddrüsenkarzinomen wird aufgrund der geringen Wirksamkeit nur empfohlen, wenn Kontraindikationen für eine Therapie mit MKI vorliegen [25].

DTC treten bei Patienten unter 18 Jahren eher selten auf und diese Patienten sprechen grundsätzlich gut auf Radioiod-Behandlung an, sodass eine vollständige Remission oft nach wenigen Zyklen erreicht werden kann [79, 80]. In den seltenen Fällen eines Radioiod-refraktären nicht resezierbaren Stadiums, kann der Einsatz von Sorafenib und/oder Lenvatinib laut Europäischen Leitlinien (ETA; UK National Clinical Practice Consensus Guideline) in Erwägung gezogen werden [35, 69]. Die Refraktärität gegenüber Radioiod sollte vorher jedoch gründlich untersucht bzw. bestätigt werden [35]. Weiterhin ist im fortgeschrittenen Stadium vor allem bei pädiatrischen Patientengruppen eine Begleitung mittels BSC ein wichtiges Mittel zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität. Da der Tumor bei pädiatrischen Patienten meist langsam wächst, kann BSC im individuellen Einzelfall eine abwartende, beobachtende Herangehensweise, oder auch palliative zielgerichtete Therapien sowie Strahlentherapie beinhalten [35, 69].

Die Behandlung von pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren mit MKI wurde nur in wenigen Fällen dokumentiert. Der erste Patient der mit Sorafenib behandelt wurde, war ein achtjähriger Junge mit Hypoxämie, der eine mechanische Beatmung benötigte [81]. Nach zwei Monaten Therapie konnte die Beatmung beendet werden und eine CT-Untersuchung zeigte eine Rückbildung der pulmonalen Metastasen. Beim zweiten Fall handelte es sich um einen elfjährigen Patienten, bei dem die Erkrankung nach 24 Monaten Sorafenib-Einnahme stabil blieb [82]. Die Behandlung mit Lenvatinib wurde bei einer kleinen Gruppe von pädiatrischen Patienten im Alter zwischen 5 und 15 Jahren mit ausgedehnter bilateraler metastasierter Lungenerkrankung angewendet, darunter ein Patient, der zuvor Sorafenib erhalten hatte [83]. Alle drei Patienten hatten Atemnot, die eine Sauerstofftherapie erforderlich machte. Nach einigen Wochen Behandlung mit Lenvatinib konnten alle Patienten erfolgreich vom Sauerstoff entwöhnt werden. Bei zwei Patienten mussten die Dosierungen aufgrund von Proteinurie angepasst werden [83].

Bedeutung der Präzisionsonkologie

Basierend auf einem zunehmend besseren Verständnis der Krebsentstehung und der Entwicklung des Tumors bis hin zur metastasierten Erkrankung, werden seit einigen Jahren große Fortschritte in der systemischen Therapie metastasierter Krebserkrankungen erzielt.

Sowohl bei den klassischen Chemotherapien als auch bei Therapien wie den Angiogenese-Inhibitoren und den Immuntherapien, bleiben die der Krebserkrankung zugrundeliegenden genetischen Veränderungen, sog. onkogene Treibermutationen, bisher unberücksichtigt. Hochspezifische Substanzen, die exakt auf die Genprodukte onkogener Treibermutationen zugeschnitten sind und zielgerichtet am betroffenen Rezeptor der Tumorzelle ansetzen, stellen einen großen Therapiefortschritt dar. Diese zielgerichteten Therapien verfügen über eine sehr gute Wirksamkeit bei gleichzeitiger guter Verträglichkeit im Vergleich zu alternativen Therapien. Die Herausforderung dieses Ansatzes besteht in der Notwendigkeit die jeweilig zugrundeliegende Gen-Alteration (Biomarker) im Tumorgewebe der Patienten zu bestimmen [84-86].

Substanzen wie Sorafenib, Lenvatinib und Cabozantinib folgen dem beschriebenen Wirkprinzip. Jedoch handelt es sich bei diesen Substanzen um sogenannte MKI, die sehr unspezifisch an die Tyrosinkinase-Rezeptoren der Tumorzelle binden. Dabei werden sowohl die defekten, den Krebs auslösenden Zellrezeptoren als auch zahlreiche intakte verwandte Rezeptoren erfasst. Die Folge ist ein breites Spektrum an ausgeprägten Nebenwirkungen, die zu häufigen Dosisreduktionen und Therapieabbrüchen führen [25, 68].

Das Wissen um wichtige Treibermutationen wird ständig erweitert und Zielstrukturen werden auf Möglichkeiten für eine selektive Therapie überprüft. So haben die Erkenntnisse über RET-Alterationen beim Schilddrüsenkarzinom zu neuen, hochspezifischen Therapeutika mit günstigem Nebenwirkungsprofil geführt [87].

Optionen der Präzisionsonkologie bei genetischen Veränderungen des RET-Gens

Selpercatinib folgt dem oben beschriebenen Wirkprinzip der Präzisionsonkologie und ist das erste und einzige zugelassene zielgerichtete Medikament für fortgeschrittene Schilddrüsenkarzinome mit RET-Fusion in der Europäischen Union (EU). RET-Fusionen sind bekannte onkogene Treiber, insbesondere bei den PTC. In der Literatur wird die Häufigkeit von RET-Fusionen bei den PTC mit etwa 6-9% angegeben [56, 59, 88, 89].

Laut der deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Radioiod-refraktärem DTC stellt der Einsatz von selektiven RET-Inhibitoren – wie Selpercatinib – einen Therapieansatz mit niedriger Nebenwirkungsrate und hohem Therapieansprechen dar und sollte eingesetzt werden [90]. Internationale Leitlinien, wie z. B. die Aktualisierung der ESMO-Leitlinie „ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer“ [68] sowie die Therapieleitlinie des National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) [91], haben Selpercatinib als zielgerichtetes Medikament für Patienten mit DTC und Veränderungen im RET-Gen nach vorangegangener Therapie bereits aufgenommen.

Für das DTC steht in den USA des Weiteren seit Dezember 2020 der selektive RET-Inhibitor Pralsetinib zur Verfügung, der jedoch in Europa nicht zugelassen ist [68]. Die Leitlinie der ESMO benennt zur systemischen Therapie außerdem die MKI Sorafenib, Lenvatinib oder Cabozantinib [25, 68]. Sie hemmen, im Gegensatz zu Präzisionsonkologika, eine große Anzahl von Tyrosinkinasen (z. B. VEGFR 2, PDGFR, EGFR, MET oder BRAF [92]), jedoch nicht selektiv die RET-Kinase und zeigen wie oben beschrieben aufgrund ihrer mangelnden

Spezifität ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil. Darüber hinaus handelt es sich bei RET-Fusions-positiven PTC um offenbar aggressivere Varianten als diejenigen ohne RET-Alteration [93]. Da in den Zulassungsstudien von Sorafenib und Lenvatinib nicht spezifisch auf das Vorliegen von RET-Alterationen getestet wurde, ist die Wirksamkeit dieser MKI bei RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom demnach nicht vollständig untersucht [70, 72]. Die Leitlinie der ETA sieht diese Besonderheit im Hinblick auf die Zulassung von neuen hochselektiven Inhibitoren wie Selpercatinib als besonders relevant an [35].

Zusammenfassend besteht also für fortgeschrittene Radioiod-refraktäre Schilddrüsenkarzinome eine große medizinische Notwendigkeit, die Therapieoptionen zu erweitern bzw. eine spezifische Therapieoption für Patienten ab 2 Jahren mit RET-Fusion zu schaffen und das Fortschreiten der Erkrankung durch neue und gezielte Behandlungsansätze so lange wie möglich zu verzögern.

Deckung des medizinischen Bedarfs durch Selpercatinib

Bei Selpercatinib handelt es sich um einen hoch-selektiven RET-Rezeptor-Tyrosinkinase-inhibitor [94].

Evidenz bei Jugendlichen und Erwachsenen

In der pivotalen Studie LIBRETTO-001 zeigt sich für Patienten, deren Tumor eine RET-Fusion oder RET-Mutation aufweist, eine hohe Wirksamkeit von Selpercatinib bei günstigem Nutzen-/Risiko-Profil, die sich deutlich von den bereits vorhandenen systemischen Therapien abhebt. Dies zeigt sich u. a. in den sehr geringen therapiebedingten Abbruchraten (8%) der insgesamt knapp 800 Patienten. Die Monotherapie mit Selpercatinib ermöglicht so, bei schnellem Ansprechen gleichzeitig die hohen Belastungen der Patienten durch die bekannten Toxizitäten der o. g. Therapieoptionen zu vermeiden [95, 96]. Zudem zeigt ein intraindividueller Vergleich der Ansprechraten, dass diese unter einer Therapie mit Selpercatinib deutlich höher ausfallen als unter der Vortherapie [97]. In der randomisierten kontrollierten Phase 3 Studie LIBRETTO-531 konnte die klare Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber MKI für Patienten mit fortgeschrittenen RET-mutierten MTC gezeigt werden [98].

Die pädiatrische Studie LIBRETTO-121

Die Studie LIBRETTO-121 ist eine internationale, multizentrische, offene Phase 1/2 Studie, die in eine Dosisescalations- und eine sich anschließende Dosisexpansionsphase aufgeteilt ist. In der Studie wird das Sicherheitsprofil (inklusive der Dosis-limitierenden Toxizitäten) von Selpercatinib, die maximal tolerierbare Dosis von Selpercatinib für weitere klinische Untersuchungen und die Anti-Tumoraktivität sowie die pharmakokinetischen Eigenschaften von Selpercatinib bei Patienten im Alter von 6 Monaten bis zu 21 Jahren mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit vorliegender Alteration im RET-Gen untersucht. Zum finalen Datenschnitt vom 08. November 2024 waren insgesamt 36 Patienten im Alter von 2 bis 20 Jahren eingeschlossen, darunter 15 Patienten zwischen 6 und 20 Jahren (3 Patienten unter 12 Jahren) mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven PTC.

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

Bislang wurden pädiatrische Patienten mit einem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium im Einklang mit der ESMO-Leitlinie unabhängig vom Mutationsstatus mit MKI wie Sorafenib und Lenvatinib als systemische Erstlinientherapie behandelt. Der o. g. moderate klinische Nutzen und die signifikante Toxizität, die unter der MKI-Therapie beobachtet werden, unterstreichen die Notwendigkeit mit neuen, zielgerichteten Wirkstoffen die konstitutiv aktivierte RET-Kinase hochspezifisch und wirksam zu hemmen. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse selektiver RET-Inhibitoren wie Selpercatinib sind von der ESMO kürzlich detaillierte Empfehlungen für den routinemäßigen klinischen Nachweis von Alterationen des RET-Gens publiziert worden [48].

Insgesamt bietet der hochspezifische RET-Kinaseinhibitor Selpercatinib

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

eine maßgebliche Behandlungsoption für Erwachsene und Kinder mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom.

Mit Selpercatinib steht bereits seit 2021 für Erwachsene und seit 2024 für Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom eine wirksame und verträgliche Therapieoption aus der Präzisionsonkologie zur Verfügung, die hoch-selektiv die konstitutiv aktivierte RET-Rezeptor-Tyrosinkinase inhibiert und einen signifikanten Beitrag zum Gesamtüberleben der Patienten liefert. Seit 2026 können nun auch Kinder von 2 bis <12 Jahren im fortgeschrittenen Stadium von der Therapie mit Selpercatinib profitieren.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation

zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist) [99]. Patienten von 2 bis <12 Jahren sind davon im Rahmen der Indikationserweiterung bewertungsrelevant.

Das Schilddrüsenkarzinom wird gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) unter der Kategorie C73, bösartige Neubildung der Schilddrüse, kodiert [100].

Internationale Daten für das Schilddrüsenkarzinom

Das Schilddrüsenkarzinom gehört mit weltweit 821.214 Neuerkrankungen im Jahr 2022 zu den selteneren Tumoren. Die globale Erkrankungsrate bei Frauen ist mit 614.729 Fällen für 2022 etwa dreimal so hoch wie bei Männern (206.485 Neuerkrankungen) [101].

Mit 47.507 Todesfällen weltweit im gleichen Jahr (2022) ist die Prognose günstig, die Sterblichkeit zeigt mit 30.266 Todesfällen bei Frauen gegenüber 17.241 Todesfällen bei Männern einen weniger stark ausgeprägten Geschlechterunterschied als die Neuerkrankungsrate. Die 5-Jahres-Prävalenz lag bei 2.911.382 Fällen weltweit [101].

Für Kinder liegt die weltweite jährliche Inzidenz bei 0,03 bis 0,05 Fällen pro 100.000 Personen [21]. Bei einer Bevölkerungszahl von aktuell ca. 8,2 Mrd. bedeutet dies eine Fallzahl von 2.460 bis 4.100 pädiatrische Patienten, was einem Anteil von ca. 0,3% bis 0,5% der neu erkrankten Erwachsenen im Jahr 2022 entspricht.

In einer 2016 erschienenen Übersichtsarbeit wurde ein weltweiter Anstieg der Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen beobachtet, jedoch wurde aus der zunehmenden Anzahl diagnostizierter kleiner Karzinome und insgesamt verbesserten oder gleichbleibenden Überlebensdaten gefolgert, dass die erhöhte Inzidenz vor allem das Ergebnis einer verbesserten bildgebenden Diagnostik sei [102]. Diese Tendenz bestätigten 2020 Li et al., die anhand von Daten aus 24 Ländern auf fünf Kontinenten ebenfalls eine abnehmende Schilddrüsenkarzinom-bedingte Sterberate fanden und diese hauptsächlich auf die verbesserte Diagnostik zurückführten [103]. Auch bei Patienten unter 20 Jahren konnte anhand von Daten der amerikanischen SEER-Datenbank ein Anstieg der Inzidenz von 2% pro Jahr beobachtet werden [104, 105]. Bei Erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten scheint die beobachtete Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms von soziodemografischen Unterschieden der Länder abhängig zu sein. Während die Inzidenz in hochentwickelten Industrieländern ein Plateau

erreicht hat oder sinkt, ist in Schwellenländern noch ein deutlicher Anstieg ersichtlich [106, 107].

Epidemiologische Maßzahlen für das Schilddrüsenkarzinom in Deutschland

Nach Tumorhistologie oder Treibermutationen differenzierte Zahlen der Neuerkrankungen und Sterbefälle liegen für das Schilddrüsenkarzinom in Deutschland nicht vor. Die Darstellungen zu Prävalenz, Inzidenz und Mortalität beziehen sich in diesem einleitenden Abschnitt 3.2.3 auf das Schilddrüsenkarzinom insgesamt.

Die Maßzahlen für Inzidenz, Prävalenz und Mortalität des Schilddrüsenkarzinoms für Deutschland wurden aus Datenbankabfragen beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) sowie der gemeinsam mit dem Deutsche Krebsregister e.V. (DKR) zweijährlich publizierten Berichtsreihe „Krebs in Deutschland“ entnommen [3]. Die vom RKI herausgegebenen Daten zur Krebsmortalität stammen aus der amtlichen Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes. In der 2025 erschienenen aktuellen Auflage des Berichts (15. Ausgabe), der auf Daten aus den Jahren 2021 bis 2023 basiert, wird für den Zeitraum 1999-2023 eine zunächst steigende Inzidenz von Schilddrüsenkarzinomen (insbesondere bei Frauen) bei sinkenden Sterberaten beobachtet [3]. Die größte Zunahme in der Inzidenz zeigte das prognostisch günstige PTC. Aufgrund der geringeren Sterberate bei steigender Inzidenz wird die Zunahme der Inzidenz, übereinstimmend mit der Arbeit zur weltweiten Statistik des Schilddrüsenkarzinoms, vor allem der verbesserten bildgebenden Diagnostik zugeschrieben [3]. Inzwischen wurde bei den altersstandardisierten Erkrankungsraten in Deutschland jedoch ein Plateau erreicht, was mit den oben vorgestellten internationalen epidemiologischen Entwicklungen in Industrieländern übereinstimmt.

Wie in Abbildung 3-2 ersichtlich, ist die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms bei minderjährigen Patienten im Vergleich zu Erwachsenen eher gering und beträgt für Patienten unter 15 Jahren ca. 0,20% aller inzidenten Fälle im Jahr 2023 [2, 108]. Das mediane Erkrankungsalter liegt dabei für Frauen bei 51 Jahren und für Männer bei 56 Jahren [3].

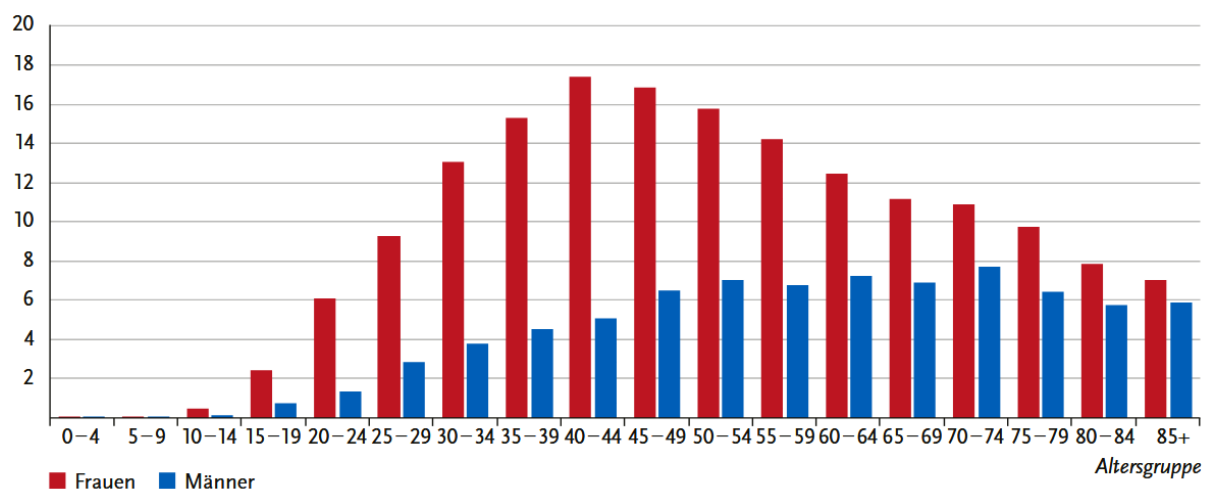


Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10-C73, Deutschland 2021-2023, je 100.000

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

© Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut [3]

Im Jahr 2023 erkrankten in Deutschland insgesamt 4.514 Frauen und 1.864 Männer an einer bösartigen Neubildung der Schilddrüse, davon waren 10 bzw. 3 Patienten unter 15 Jahren. Die Anzahl der Sterbefälle lag im Jahr 2023 insgesamt bei 373 bzw. 299, wobei keine Patienten unter 15 Jahren verstarben [2, 3, 109]. Die epidemiologischen Maßzahlen für das Schilddrüsenkarzinom für die Jahre 2018-2023 sind in Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5 dargestellt. Die Anteile der pädiatrischen Population von 0 bis 14 Jahren an der Gesamtanzahl inzidenter Patienten bewegten sich in den Jahren 2018 bis 2023 zwischen 0,20% und 0,28%. Der Durchschnitt über die Jahre 1999 bis 2023 liegt mit 0,25% (siehe Tabelle 3-7) etwas unter den internationalen Werten von 0,3% bis 0,5% [108].

Tabelle 3-4: Geschlechterspezifische Inzidenz und Mortalität bösartiger Neubildungen der Schilddrüse (ICD-10-C73) in den Jahren von 2018–2023

Diagnose	Altersgruppe	Geschlecht	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland ^a								
Schilddrüse (C73)	Alle Altersgruppen	Weiblich	4.496	4.383	4.227	4.203	4.326	4.514
		Männlich	1.900	1.942	1.876	1.857	1.854	1.864
		Gesamt	6.396	6.325	6.103	6.060	6.180	6.378
	0-14 Jahre	Weiblich	13	8	13	8	9	10
		Männlich	5	5	3	9	4	3
		Gesamt	18	13	16	17	13	13
Anteil			0,28%	0,21%	0,26%	0,28%	0,21%	0,20%
Mortalität, Fallzahlen in Deutschland ^b								
Schilddrüse (C73)	Alle Altersgruppen	Weiblich	390	426	396	397	407	373
		Männlich	300	311	295	313	324	299
		Gesamt	690	737	691	710	731	672
	0-14 Jahre	Gesamt	0	0	0	0	0	0
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme a: [2]; Datenstand: 19.11.2025; zuletzt abgerufen am: 25.03.2026 b: [109]; Datenstand: 19.11.2025; zuletzt abgerufen am: 25.03.2026								

Prävalenz

Die 5-Jahres-Prävalenz beim Schilddrüsenkarzinom lag nach Angaben des RKI im Jahr 2023 in Deutschland bei 20.193 Fällen für Frauen und 8.240 Fällen für Männer (gesamt: 28.433) (siehe Tabelle 3-5) [110]. Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet in diesem Zusammenhang die Zahl der zu einem gegebenen Stichtag (hier: 31. Dezember 2023) lebenden Personen, die innerhalb der fünf vorangegangenen Jahre neu an bösartigen Tumoren der Schilddrüse erkrankt sind. Berechnet wurde die Prävalenz nach der Methode von Pisani [111] aus den geschätzten Inzidenzraten für Deutschland und den absoluten Überlebensraten [112]. Für pädiatrische

Patienten ist eine direkte Auswertung der Prävalenz anhand von Daten des ZfKD nicht möglich. Als Schätzung wurde daher der gemittelte Anteil inzidenter Patienten von 0 bis 14 Jahren an der Gesamtzahl inzidenter Patienten über die Jahre 1999 bis 2023 von 0,25% (siehe Tabelle 3-7) für die Extrapolation prävalenter Patienten von 0 bis 14 Jahren herangezogen [108].

Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Schilddrüse (ICD-10-C73) in den Jahren 2018–2023

Diagnose		Geschlecht	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Schilddrüse (C73)	Alle Altersgruppen	Weiblich ^a	21.690	21.494	20.980	20.566	20.132	20.193
		Männlich ^a	8.695	8.679	8.592	8.425	8.296	8.240
		Gesamt ^b	30.385	30.173	29.572	28.991	28.428	28.433
	Extrapolation 0-14 Jahre	Gesamt ^c	76	75	74	72	71	71
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme a: [110]; Datenstand: 19.11.2025; zuletzt abgerufen am 25.03.2026 b: Eigene Berechnung c: Extrapoliert aus den Anteilen inzidenter Patienten von 0-14 Jahren an der Gesamtzahl inzidenter Patienten. Berechnung anhand ungerundeter Anteilswerte.								

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Kindern von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist)	0-1	0-1
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Für Deutschland liegen zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Selpercatinib „Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom“ keine öffentlichen Daten vor. Daher wurde die Zielpopulation von Selpercatinib in den zurückliegenden Verfahren des Anwendungsgebiets

(Vorgangsnummern 2021-03-15-D-657 und 2024-05-15-D-1061) für Patienten ab 12 Jahren schrittweise hergeleitet [113, 114]. Dieses Vorgehen wurde vom G-BA bestätigt und stellt somit die beste verfügbare Evidenz zur Herleitung für Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom dar [65, 66]. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl in der Population der 2- bis unter 12-Jährigen sowie der damit verbundenen epidemiologischen Evidenzlücke ist eine erneute Herleitung der Patientenzahlen mit erheblichen methodischen Unsicherheiten behaftet und wird daher als nicht zielführend angesehen. Die Patientenzahl wird stattdessen auf Basis der früheren Beschlüsse unter Verwendung von Angaben des ZfKD am RKI analog zum Vorgehen bei Patienten von 12 bis <18 Jahren extrapoliert [114].

GKV-Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom; Erstlinienbehandlung

Seit Vorliegen des letzten Beschlusses haben sich keine wesentlichen Änderungen der verfügbaren Evidenz ergeben. Lilly zieht für den GKV-Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom in der Erstlinie die Patientenzahlen des vorangegangenen Beschlusses von 5 bis 35 heran [65].

GKV-Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom nach Vortherapie mit Sorafenib/Lenvatinib

Seit Vorliegen der letzten Beschlüsse haben sich keine wesentlichen Änderungen der verfügbaren Evidenz ergeben. Lilly zieht für den GKV-Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom nach Vortherapie mit Sorafenib/Lenvatinib die Patientenzahlen vorangegangener Beschlüsse wie folgt heran: 2 bis 16 Patienten ab 18 Jahren sowie 1 Patient in der Altersgruppe von 12 bis <18 Jahren [65, 66].

Anteil der Patienten von 2 bis <12 Jahren

Um den Anteil der Patienten von 2 bis <12 Jahren zu errechnen, werden Inzidenz-Angaben des ZfKD im RKI herangezogen. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden diesem Berechnungsschritt [108] alle derzeit verfügbaren Daten der Jahre 1999-2023 zugrunde gelegt, um den Einfluss potenzieller Outlier möglichst gering zu halten. Auf eine getrennte Darstellung nach Geschlecht wird an dieser Stelle aufgrund der geringen Patientenzahlen und den weniger stark ausgeprägten Unterschieden der geschlechterspezifischen Inzidenz in der präpubertären Population des DTC verzichtet [37]. Da für Patienten von 2 bis <12 Jahren keine dedizierten Daten vorliegen wird stattdessen auf die Auswertung von Patienten von 0 bis 14 Jahren zurückgegriffen.

Tabelle 3-7: Anteil der Patienten von 2 bis <12 Jahren auf Basis der Inzidenz

C73	Jahr	0-85+ Jahre	0-14 Jahre	Anteil
Inzidenz anhand RKI- Daten (ZfKD) ^a	1999	4.699	21	0,45%
	2000	4.744	16	0,34%
	2001	5.106	15	0,29%
	2002	4.822	15	0,31%
	2003	4.950	11	0,22%
	2004	4.881	14	0,29%
	2005	5.133	13	0,25%
	2006	5.163	11	0,21%
	2007	6.296	16	0,25%
	2008	6.822	12	0,18%
	2009	6.941	22	0,32%
	2010	6.667	10	0,15%
	2011	6.714	15	0,22%
	2012	6.540	21	0,32%
	2013	6.511	15	0,23%
	2014	6.492	13	0,20%
	2015	6.689	12	0,18%
	2016	6.557	17	0,26%
	2017	6.700	7	0,10%
	2018	6.396	18	0,28%
	2019	6.325	13	0,21%
	2020	6.103	16	0,26%
	2021	6.060	17	0,28%
	2022	6.180	13	0,21%
	2023	6.378	13	0,20%
Anteil gemittelt über die Jahre 1999 bis 2023				0,25%
RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten a: [2]; Datenstand: 19.11.2025; zuletzt abgerufen am: 25.03.2026				

Auf Basis der Inzidenz-Daten des ZfKD am RKI wird ein über die Jahre 1999 bis 2023 gemittelter Anteil von 0,25% der Patienten von 2 bis <12 Jahren an der Gesamtanzahl der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom angenommen.

Herleitung der Zielpopulation von Selpercatinib in Deutschland

Die Zielpopulation der 2- bis <12-jährigen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom wird in Tabelle 3-8 auf Basis der vorliegenden Beschlüsse von Patienten ab 12 Jahren und dem errechneten Anteil 2- bis <12-jähriger Patienten mit Schilddrüsenkarzinom hergeleitet.

Tabelle 3-8: Herleitung der Zielpopulation von Selpercatinib in Deutschland

Bezugsjahr 2026		Untergrenze	Obergrenze
GKV-Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom			
a) GKV-Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom; Erstlinienbehandlung, Beschluss des G-BA von 2024		5	35
b) GKV-Patienten von 12 bis <18 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach Vortherapie mit Sorafenib/Lenvatinib, Beschluss des G-BA von 2024		1	1
c) GKV-Patienten ab 18 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom nach Vortherapie mit Sorafenib/Lenvatinib, Beschluss des G-BA von 2021		2	16
Summe GKV-Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom		8	52
Anteil Patienten von 2 bis <12 Jahren	0,25%	0	1 ^a
Zielpopulation von Selpercatinib bei Patienten von 2 bis <12 Jahren		0	1
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection a: Aufgerundet Quellen: [65, 66, 108]			

Einordnung zu Patientenzahlen früherer Beschlüsse

Die ermittelten GKV-Patientenzahlen von 0 bis 1 Patient liegen in der Größenordnung des aktuellsten Beschlusses von ca. 1 Patient mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom nach Vortherapie mit Sorafenib/Lenvatinib von 12 bis <18 Jahren [65]. Bei der Anzahl von 0 bis 1 Patient in der Zielpopulation handelt es sich möglicherweise um eine Unterschätzung, da RET-Fusionen bei pädiatrischen Patienten häufiger vorkommen als bei Erwachsenen [45, 47, 60-62]. Es kann dennoch davon ausgegangen werden, dass die Herleitung auf Basis der aktuellsten Beschlüsse für Patienten ab 12 Jahren eine plausible Schätzung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt.

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

Um die zu erwartende Änderung der Anzahl der GKV-Patienten für die nächsten fünf Jahre bis zum Jahr 2031 zu prognostizieren, werden Angaben des ZfKD im RKI über die Inzidenz des

Schilddrüsenkarzinoms bei 0- bis 14-jährigen Patienten aus den Jahren 1999 bis 2023 (siehe Tabelle 3-7) und die resultierende durchschnittliche jährliche Steigungsrate von 6,49% herangezogen [108].

Tabelle 3-9: Prognostizierte Änderung der GKV-Patienten in der Zielpopulation in den Jahren 2027–2031

	Jahr	Untergrenze	Obergrenze
GKV-Patientenzahlen gemäß Herleitung	2026	0	1
Prognose ^a	2027	0	1
	2028	0	1
	2029	0	1
	2030	0	1
	2031	0	1
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten a: Fortschreibung der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit Hilfe der mittleren jährlichen Steigungsrate von 6,49% aus den Jahren 1999-2023. Die prognostizierten GKV-Patientenzahlen wurden auf ganze Zahlen gerundet. Die Berechnungen sind jeweils mit den nicht-gerundeten Werten erfolgt. Quelle: [108]			

Unter der Annahme einer mittleren jährlichen Steigungsrate der Inzidenz von 6,49% ergeben sich für das Jahr 2027 weiterhin 0 bis 1 GKV-Patient in der Zielpopulation. Bis zum Jahr 2031 ist kein Anstieg zu erwarten (Tabelle 3-9) [108].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Selpercatinib	Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Kindern von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	0-1
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-10 dargestellten GKV-versicherten pädiatrischen Patienten von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom wurden auf Basis der aktuellen Beschlüsse des G-BA sowie Daten des ZfKD ermittelt. Alle zur Herleitung verwendeten Quellen sind in Abschnitt 3.2.4 beschrieben und zitiert.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise

Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

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

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

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

Die Ermittlung der epidemiologischen Daten erfolgte über eine Datenbankabfrage beim ZfKD am RKI. Die GKV-Patientenzahlen wurden früheren Beschlüssen des G-BA entnommen. Die zugehörigen Seitenzahlen sind im beigefügten Excel-Dokument vermerkt [108].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

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

1. Dralle H, Machens A. Surgical approaches in thyroid cancer and lymph-node metastases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(6):971-87.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage: Schilddrüse (C73). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. (Datenstand: 19.11.2025). 2025. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 26.03.2026]
3. Robert Koch-Institut (RKI) und Deutsche Krebsregister e.V. (DKR). Krebs in Deutschland für 2021 – 2023. 15. Ausgabe. 2025. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?_blob=publicationFile. [Zugriff am: 26.03.2026]
4. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J.* 2019;8(5):227-45.
5. Juhlin C, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr Relat Cancer.* 2023;30(2):e220293.
6. Tiedje V, Schmid K, Weber F, Bockisch A, Führer D. Differenzierte Schilddrüsenkarzinome. *Der Internist.* 2015;56(2):153-68.
7. Dermody S, Walls A, Harley EH, Jr. Pediatric thyroid cancer: An update from the SEER database 2007-2012. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;89:121-6.
8. Lirov R, Worden FP, Cohen MS. The treatment of advanced thyroid cancer in the age of novel targeted therapies. *Drugs.* 2017;77(7):733-45.
9. Oluic B, Paunovic I, Loncar Z, Djukic V, Diklic A, Jovanovic M, et al. Survival and prognostic factors for survival, cancer specific survival and disease free interval in 239 patients with Hurthle cell carcinoma: a single center experience. *BMC Cancer.* 2017;17(1):371.
10. Paparella R, Bellone G, Rizza L, Veccia N, Ricci G, Calvani M, et al. Oncocytic Adenoma in a Pediatric Patient: A Case Report and Literature Review. *Endocrines.* 2025;6(2):22.
11. Dettmer MS, Schmitt A, Komminoth P, Perren A. Poorly differentiated thyroid carcinoma : An underdiagnosed entity. German version. *Pathologe.* 2019;40(3):227-34.
12. Tong J, Ruan M, Jin Y, Fu H, Cheng L, Luo Q, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: a clinician's perspective. *Eur Thyroid J.* 2022;11(2).
13. Chernock RD, Rivera B, Borrelli N, Hill DA, Fahiminiya S, Shah T, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma of childhood and adolescence: a distinct entity characterized by DICER1 mutations. *Mod Pathol.* 2020;33(7):1264-74.

14. Smallridge RC, Copland JA. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2010;22(6):486-97.
15. Wendler J, Kroiss M, Gast K, Kreissl MC, Allelein S, Lichtenauer U, et al. Clinical presentation, treatment and outcome of anaplastic thyroid carcinoma: results of a multicenter study in Germany. European Journal of Endocrinology. 2016;175(6):521-9.
16. Tavarelli M, Malandrino P, Vigneri P, Richiusa P, Maniglia A, Violi MA, et al. Anaplastic Thyroid Cancer in Sicily: The Role of Environmental Characteristics. Frontiers in Endocrinology. 2017;8.
17. Nagaiah G, Hossain A, Mooney CJ, Parmentier J, Remick SC. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. J Oncol. 2011;2011:542358.
18. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric Thyroid Carcinoma: Incidence and Outcomes in 1753 Patients. Journal of Surgical Research. 2009;156(1):167-72.
19. Mon R, Newlon J. Anaplastic carcinoma of the thyroid in a 12-year old girl. Journal of Pediatric Surgery Case Reports. 2015;3(9):404-6.
20. Sharma SC, Sakthivel P, Raveendran S, Singh CA, Nakra T, Agarwal S. Anaplastic Carcinoma Thyroid in a Young Child - an Extremely Rare Occurrence. Acta Medica (Hradec Kralove). 2018;61(4):150-2.
21. Hensley SG, Hu MI, Bassett RL, Ying AK, Zafereo ME, Perrier ND, et al. Pediatric Medullary Thyroid Carcinoma: Clinical Presentations and Long-Term Outcomes in 144 Patients Over 6 Decades. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2024;109(9):2256-68.
22. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C73: Schilddrüsenkarzinom. Survival. 2022. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC73_G-ICD-10-C73-Schilddruesenkarzinom-Survival.pdf [Zugriff am: 26.03.2026]
23. Harrison C, Blake AK, Su Y, Tang L, Oak N, Harrison L, et al. Contribution of Germline Predisposition to Pediatric Thyroid Cancer. Clinical Cancer Research. 2025;31(17):3787-95.
24. Karges W, Brabant G. Thyroid cancer – clinical data and diagnostics. Der Onkologe. 2010;16(7):657-65.
25. 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.
26. Dinauer CA, Breuer C, Rivkees SA. Differentiated thyroid cancer in children: diagnosis and management. Current Opinion in Oncology. 2008;20(1):59-65.
27. Puga FM, Correia L, Vieira I, Caetano JS, Cardoso R, Dinis I. Differentiated Thyroid Cancer in Children and Adolescents: 12-year Experience in a Single Center. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2024;16(3):314-22.
28. Zanella AB, Scheffel RS, Weinert L, Dora JM, Maia AL. New insights into the management of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents (Review). Int J Oncol. 2021;58(5):13.
29. Newman KD, Black T, Heller G, Azizkhan RG, Holcomb GW, 3rd, Sklar C, et al. Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients <21 years of age at diagnosis: a report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. Ann Surg. 1998;227(4):533-41.

30. Applewhite MK, James BC, Kaplan SP, Angelos P, Kaplan EL, Grogan RH, et al. Quality of Life in Thyroid Cancer is Similar to That of Other Cancers with Worse Survival. *World J Surg.* 2016;40(3):551-61.
31. Tan LG, Nan L, Thumboo J, Sundram F, Tan LK. Health-related quality of life in thyroid cancer survivors. *Laryngoscope.* 2007;117(3):507-10.
32. Goswami S, Mongelli M, Peipert BJ, Helenowski I, Yount SE, Sturgeon C. Benchmarking health-related quality of life in thyroid cancer versus other cancers and United States normative data. *Surgery.* 2018;164(5):986-92.
33. Perez MN, Halada S, Isaza A, Sisko L, Mostoufi-Moab S, Bauer AJ, et al. Health-Related Quality of Life at Diagnosis for Pediatric Thyroid Cancer Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2022;108(5):e169-e77.
34. Hannoush ZC, Weiss RE. Thyroid Hormone Replacement in Patients Following Thyroidectomy for Thyroid Cancer. *Rambam Maimonides Med J.* 2016;7(1).
35. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, et al. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J.* 2022;11(6).
36. Christison-Lagay ER, Baertschiger RM, Dinauer C, Francis GL, Malek MM, Lautz TB, et al. Pediatric differentiated thyroid carcinoma: An update from the APSA Cancer Committee. *J Pediatr Surg.* 2020;55(11):2273-83.
37. Moleti M, Aversa T, Crisafulli S, Trifirò G, Corica D, Pepe G, et al. Global incidence and prevalence of differentiated thyroid cancer in childhood: systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology.* 2023;Volume 14 - 2023.
38. Lebbink CA, van den Broek MFM, Kwast ABG, Derikx JPM, Dierselhuis MP, Kruijff S, et al. Opposite Incidence Trends for Differentiated and Medullary Thyroid Cancer in Young Dutch Patients over a 30-Year Time Span. *Cancers.* 2021;13(20):5104.
39. Schmidt Jensen J, Grønhøj C, Mirian C, Jensen DH, Friberg J, Hahn CH, et al. Incidence and Survival of Thyroid Cancer in Children, Adolescents, and Young Adults in Denmark: A Nationwide Study from 1980 to 2014. *Thyroid®.* 2018;28(9):1128-33.
40. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2892-9.
41. Ruegemer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(3):501-8.
42. Al-Ibraheem A, Al-Shammaa M, Abdulkadir AS, Istatieh F, Al-Rasheed U, Pascual T, et al. Survival Trends in Pediatric Differentiated Thyroid Cancer: A Middle Eastern Perspective. *Life (Basel).* 2024;14(1).
43. Tian T, Huang S, Dai H, Qi M, Liu B, Huang R. Radioactive Iodine-Refractory Pulmonary Metastases of Papillary Thyroid Cancer in Children, Adolescents, and Young Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(2):306-14.
44. Slashchuk K, Reinberg M, Kharlova A, Berlovich M, Nikiforovich P, Sheremeta M, et al., Hrsg. EP 1434: Radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in children and adolescents: a retrospective single-center study. Joint Congress of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and the European Society of Endocrinology (ESE) 2025: Connecting Endocrinology Across the Life Course; 2025: Endocrine Abstracts Volume 110.

45. Prasad ML, Vyas M, Horne MJ, Virk RK, Morotti R, Liu Z, et al. NTRK fusion oncogenes in pediatric papillary thyroid carcinoma in northeast United States. *Cancer*. 2016;122(7):1097-107.
46. Su X, He C, Ma J, Tang T, Zhang X, Ye Z, et al. RET/PTC Rearrangements Are Associated with Elevated Postoperative TSH Levels and Multifocal Lesions in Papillary Thyroid Cancer without Concomitant Thyroid Benign Disease. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165596.
47. Bulanova Pekova B, Sykorova V, Mastnikova K, Vaclavikova E, Moravcova J, Vlcek P, et al. RET fusion genes in pediatric and adult thyroid carcinomas: cohort characteristics and prognosis. *Endocr Relat Cancer*. 2023;30(12).
48. Belli C, Penault-Llorca F, Ladanyi M, Normanno N, Scoazec JY, Lacroix L, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. *Ann Oncol*. 2021;32(3):337-50.
49. Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell*. 1985;42(2):581-8.
50. Bronte G, Ulivi P, Verlicchi A, Cravero P, Delmonte A, Crino L. Targeting RET-rearranged non-small-cell lung cancer: future prospects. *Lung Cancer (Auckl)*. 2019;10:27-36.
51. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(3):151-67.
52. Mulligan LM. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(3):173-86.
53. Arighi E, Borrello MG, Sariola H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005;16(4-5):441-67.
54. Parimi V, Tolba K, Danziger N, Kuang Z, Sun D, Lin DI, et al. Genomic landscape of 891 RET fusions detected across diverse solid tumor types. *NPJ Precis Oncol*. 2023;7(1):10.
55. Kohno T, Tabata J, Nakaoku T. REToma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. *Carcinogenesis*. 2020;41(2):123-9.
56. Kato S, Subbiah V, Marchlik E, Elkin SK, Carter JL, Kurzrock R. RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients. *Clin Cancer Res*. 2017;23(8):1988.
57. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-90.
58. Pozdnyev N, Gay LM, Sokol ES, Hartmaier R, Deaver KE, Davis S, et al. Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. *Clin Cancer Res*. 2018;24(13):3059-68.
59. Landa I, Ibrahimipasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016;126(3):1052-66.
60. Fenton CL, Lukes Y, Nicholson D, Dinanuer CA, Francis GL, Tuttle RM. The ret/PTC mutations are common in sporadic papillary thyroid carcinoma of children and young adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1170-5.
61. Cordioli MI, Moraes L, Bastos AU, Besson P, Alves MT, Delcelo R, et al. Fusion Oncogenes Are the Main Genetic Events Found in Sporadic Papillary Thyroid Carcinomas from Children. *Thyroid*. 2017;27(2):182-8.
62. Vanden Borre P, Schrock AB, Anderson PM, Morris JC, 3rd, Heilmann AM, Holmes O, et al. Pediatric, Adolescent, and Young Adult Thyroid Carcinoma Harbors Frequent

- and Diverse Targetable Genomic Alterations, Including Kinase Fusions. *Oncologist*. 2017;22(3):255-63.
63. Unger K, Zitzelsberger H, Salvatore G, Santoro M, Bogdanova T, Braselmann H, et al. Heterogeneity in the distribution of RET/PTC rearrangements within individual post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4272-9.
64. Ricarte-Filho JC, Li S, Garcia-Rendueles ME, Montero-Conde C, Voza F, Knauf JA, et al. Identification of kinase fusion oncogenes in post-Chernobyl radiation-induced thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2013;123(11):4935-44.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selpercatinib (Neues Anwendungsgebiet: Schilddrüsenkarzinom, RET-Fusion+, refraktär gegenüber Radiojod, Erstlinie oder nach systemischer Vortherapie, ≥ 12 Jahre). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6900/2024-11-07_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-1061_BAnz.pdf. [Zugriff am: 26.03.2026]
66. 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 Selpercatinib (Schilddrüsenkarzinom, RET-Fusion+, nach Sorafenib und/oder Lenvatinib Vortherapie). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5001/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-657_BAnz.pdf. [Zugriff am: 26.03.2026]
67. Brandenburg T, Führer D. [Systemic treatment of metastasized thyroid cancer-approved treatments and new approaches]. *Chirurg*. 2020;91(12):1038-43. Systemtherapien bei metastasierten Schilddrüsenkarzinomen – zugelassene Therapien und neue Ansätze.
68. Filetti S, Durante C, Hartl DM, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol*. 2022.
69. Howard SR, Freeston S, Harrison B, Izatt L, Natu S, Newbold K, et al. Paediatric differentiated thyroid carcinoma: a UK National Clinical Practice Consensus Guideline. *Endocrine-Related Cancer*. 2022;29(11):G1-G33.
70. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9940):319-28.
71. Brose M, Jarzab B, Elisei R, Giannetta L, Bastholt L, Fouchardiere C, et al. Final overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) treated with sorafenib in the phase 3 DECISION trial: An exploratory crossover adjustment analyses. *Annals of Oncology*. 2016;27:vi329.
72. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(7):621-30.
73. Robinson B, Schlumberger M, Wirth LJ, Dutkus CE, Song J, Taylor MH, et al. Characterization of Tumor Size Changes Over Time From the Phase 3 Study of Lenvatinib in Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4103-9.
74. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, Krajewska J, Lin C-C, Vaisman F, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a

- randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(8):1126-38.
75. Feng G, Luo Y, Zhang Q, Zeng F, Xu J, Zhu J. Sorafenib and radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC): a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2020;68(1):56-63.
76. Haddad RI, Schlumberger M, Wirth LJ, Sherman EJ, Shah MH, Robinson B, et al. Incidence and timing of common adverse events in Lenvatinib-treated patients from the SELECT trial and their association with survival outcomes. *Endocrine*. 2017;56(1):121-8.
77. Tahara M, Brose MS, Wirth LJ, Suzuki T, Miyagishi H, Fujino K, et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer*. 2019;106:61-8.
78. Platini F, Cavalieri S, Alfieri S, Bergamini C, Resteghini C, Bottiglieri A, et al. Late toxicities burden in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer treated with lenvatinib. *Endocrine*. 2021;73(3):641-7.
79. Padovani R, Robenshtok E, Brokhin M, Tuttle R. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22:778-83.
80. Verburg F, Biko J, Diessl S, Demidchik Y, Drozd V, Rivkees S, et al. I-131 activities as high as safely administrable (AHASA) for the treatment of children and adolescents with advanced differentiated thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96:E1268-E71.
81. Iyer P, Mayer JLR, Ewig JM. Response to Sorafenib in a Pediatric Patient with Papillary Thyroid Carcinoma with Diffuse Nodular Pulmonary Disease Requiring Mechanical Ventilation. *Thyroid®*. 2014;24(1):169-74.
82. Higuchi Y, Motoki T, Ishida H, Kanamitsu K, Washio K, Oyama T, et al. Sorafenib treatment for papillary thyroid carcinoma with diffuse lung metastases in a child with autism spectrum disorder: a case report. *BMC Cancer*. 2017;17(1):775.
83. Mahajan P, Dawrant J, Kheradpour A, Quintanilla NM, Lopez ME, Orth RC, et al. Response to Lenvatinib in Children with Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2018;28(11):1450-4.
84. AstraZeneca GmbH. Fachinformation TAGRISSO® 40 / 80 mg Filmtabletten (Osimertinib). Stand: November 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 26.03.2026]
85. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Lorviqua® 25 mg/ 100 mg Filmtabletten (Lorlatinib). Stand: April 2026. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 02.06.2026]
86. Roche Registration GmbH. Fachinformation Alecensa® 150 mg Hartkapseln (Alectinib). Stand: Januar 2026. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 26.03.2026]
87. Vodopivec DM, Hu MI. RET kinase inhibitors for RET-altered thyroid cancers. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221101691.
88. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa Sylvia L, et al. Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-90.
89. Fusco A, Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, Pilotti S, Pierotti MA, et al. A new oncogene in human thyroid papillary carcinomas and their lymph-nodal metastases. *Nature*. 1987;328(6126):170-2.

90. Leitlinienprogramm Onkologie. Schilddrüsenkarzinom, Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 031-056OL. 2025. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/schilddruesenkarzinom>. [Zugriff am: 26.03.2026]
91. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma Version 1.2025 - March 27 2025.
92. Gild ML, Tsang VHM, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. Multikinase inhibitors in thyroid cancer: timing of targeted therapy. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021;17(4):225-34.
93. Ullmann TM, Thiesmeyer JW, Lee YJ, Beg S, Mosquera JM, Elemento O, et al. RET Fusion-Positive Papillary Thyroid Cancers are Associated with a More Aggressive Phenotype. *Annals of Surgical Oncology*. 2022;29(7):4266-73.
94. Subbiah V, Velcheti V, Tuch BB, Ebata K, Busaidy NL, Cabanillas ME, et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1869-76.
95. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(9):825-35.
96. Wirth LJ, Brose MS, Subbiah V, Worden F, Solomon B, Robinson B, et al. Durability of Response With Selpercatinib in Patients With RET-Activated Thyroid Cancer: Long-Term Safety and Efficacy From LIBRETTO-001. *J Clin Oncol*. 2024;42(27):3187-95.
97. Eli Lilly and Company. Regulatory Response to D120 List of Questions. LY3527723(selpercatinib). 2020.
98. Hadoux J, Elisei R, Brose Marcia S, Hoff Ana O, Robinson Bruce G, Gao M, et al. Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(20):1851-61.
99. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Juni. 2026.
100. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM Version 2025. 2025. Verfügbar unter: <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2025/index.htm>. [Zugriff am: 26.03.2026]
101. International Agency for Research on Cancer (IARC). Thyroid. Source: Globocan 2022. Thyroid [Internet]. 2022. Verfügbar unter: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/32-thyroid-fact-sheet.pdf>. [Zugriff am: 26.03.2026]
102. Wiltshire JJ, Drake TM, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic Review of Trends in the Incidence Rates of Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(11):1541-52.
103. Li M, Brito JP, Vaccarella S. Long-Term Declines of Thyroid Cancer Mortality: An International Age-Period-Cohort Analysis. *Thyroid*. 2020;30(6):838-46.
104. Holmes L, Jr., Hossain J, Opara F. Pediatric thyroid carcinoma incidence and temporal trends in the USA (1973-2007): race or shifting diagnostic paradigm? *ISRN Oncol*. 2012;2012:906197.
105. Golpanian S, Perez EA, Tashiro J, Lew JI, Sola JE, Hogan AR. Pediatric papillary thyroid carcinoma: outcomes and survival predictors in 2504 surgical patients. *Pediatric Surgery International*. 2016;32(3):201-8.
106. Li M, Dal Maso L, Pizzato M, Vaccarella S. Evolving epidemiological patterns of thyroid cancer and estimates of overdiagnosis in 2013-17 in 63 countries worldwide: a population-based study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2024;12(11):824-36.

107. Li T, Cao Z, Lin C, Wang W. Global Burden of Thyroid Cancer in Children and Adolescents, 1990-2021: Trends, Disparities, and Future Projections. *Cancers (Basel)*. 2025;17(5).
108. Lilly Deutschland GmbH. Berechnungsschritte der Angaben im Abschnitt 3.2 des Moduls 3C im Rahmen der Nutzenbewertung von Selpercatinib. 2026.
109. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage: Schilddrüse (C73). Mortalität, Fallzahlen in Deutschland. (Datenstand: 19.11.2025). 2025. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. [Zugriff am: 26.03.2026]
110. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage: Schilddrüse (C73). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. (Datenstand: 19.11.2025). 2025. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. [Zugriff am: 26.03.2026]
111. Pisani T, Bononi M, Pantellini F, Vecchione A, Giovagnoli MR. Thyroiditis and oncocytic carcinoma: incidental association? A case report. *Anticancer Res*. 2002;22(6B):3525-7.
112. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Wie wurde die 5-Jahres-Prävalenz berechnet? (Stand: 17.12.2019). 2019. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Praevalenzsschaetzung/praevalenzsschaetzung_node.html. [Zugriff am: 26.03.2026]
113. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Selpercatinib (Retsevmo®). Modul 3C. Fortgeschrittene Schilddrüsenkarzinome mit RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib (Stand: 12. März 2021). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4521/2021-03-12_Modul3C_Selpercatinib.pdf. [Zugriff
114. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Selpercatinib (Retsevmo®). Modul 3 C. Fortgeschrittene RET-Fusions-positive Schilddrüsenkarzinome (Stand:15.05.2024). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7677/2024_05_15_Modul3C_Selpercatinib.pdf. [Zugriff am: 26.03.2026]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-17 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib	Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Kindern von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist)	Kontinuierlich (zweimal – dreimal täglich)	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Sorafenib	Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom	Kontinuierlich (zweimal täglich)	365	1	365
Lenvatinib		Kontinuierlich	365	1	365
BSC		Patientenindividuell unterschiedlich			
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.					
BSC: Best Supportive Care; RET: Rearranged During Transfection					

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Selpercatinib

Selpercatinib als Monotherapie wird kontinuierlich zweimal bis dreimal täglich oral eingenommen [1]. Für die Behandlungsdauer von Selpercatinib wird daher rechnerisch ein Jahr

angenommen und der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von 365 Tagen zugrunde gelegt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sorafenib

Sorafenib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten wird zweimal täglich oral eingenommen [2]. Laut Fachinformation soll die Behandlung so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird, oder bis ein nicht mehr akzeptables Ausmaß an Toxizität auftritt. Für die Behandlungsdauer von Sorafenib wird daher rechnerisch ein Jahr angenommen und der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von 365 Tagen zugrunde gelegt. Für Kinder liegt keine Dosierungsempfehlung vor [2].

Lenvatinib

Lenvatinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit DTC wird einmal täglich oral eingenommen [3]. Laut Fachinformation soll die Behandlung so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird, oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt. Für die Behandlungsdauer von Lenvatinib bei erwachsenen Patienten wird daher rechnerisch ein Jahr angenommen und der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von 365 Tagen zugrunde gelegt. Für Kinder liegt keine Dosierungsempfehlung vor [3].

BSC

BSC beschreibt die bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität. Über Behandlungsart, -dauer und -verabreichung wird patientenindividuell entschieden.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib	Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Kindern von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusionspositiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist)	365	<u>BSA 0,45 bis 0,65 m²:</u> 120 mg pro Tag (3 x 40 mg pro Gabe)	43.800 mg (1.095 x 40 mg)
			<u>BSA 0,66 bis 1,08 m²:</u> 160 mg pro Tag (2 x 80 mg pro Gabe)	58.400 mg (730 x 80 mg)
			<u>BSA 1,09 bis 1,52 m²:</u> 240 mg pro Tag (2 x 120 mg pro Gabe, entsprechend: 2 x 40 mg 2 x 80 mg)	87.600 mg (730 x 40 mg + 730 x 80 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Sorafenib ^a	Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom	365	800 mg pro Tag (2x 400 mg pro Gabe, entsprechend: 4 x 200 mg)	292.000 mg (1.460 x 200 mg)
Lenvatinib ^b		365	24 mg pro Tag (entsprechend: 2 x 10 mg 1 x 4 mg)	8.760 mg (730 x 10 mg + 365 x 4 mg)
BSC		Patientenindividuell unterschiedlich		
BSA: Körperoberfläche; BSC: Best Supportive Care; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; RET: Rearranged During Transfection a: Laut Fachinformation ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Sorafenib bei Kindern und Jugendlichen im Alter <18 Jahren bisher noch nicht erwiesen [2]. Für den Jahresverbrauch wird die Dosierungsempfehlung für erwachsene Patienten als Annahme herangezogen. b: Laut Fachinformation ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Lenvatinib bei Kindern im Alter von 2 bis <18 Jahren nicht erwiesen und es können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden [3]. Für den Jahresverbrauch wird die Dosierungsempfehlung für erwachsene Patienten als Annahme herangezogen.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Grundlagen der Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patient ergeben sich aus der eingesetzten Dosis des jeweiligen Arzneimittels, welche der aktuell gültigen Fachinformation entnommen wurde. Bei einer Dosierung anhand der Körperoberfläche (BSA) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2025 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt [4]. Die Untergrenze der BSA wird mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung des durchschnittlichen Körpergewichts bzw. der durchschnittlichen Körpergröße eines 2-jährigen Kindes von 14,8 kg bzw. 0,93 m = 0,60 m² berechnet. Die Obergrenze der BSA wird für Kinder zwischen 11 und 12 Jahren mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 43,6 kg bzw. einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,51 m = 1,36 m² berechnet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Selpercatinib

Die empfohlene Dosis von Selpercatinib für pädiatrische Patienten von 2 bis <12 Jahren richtet sich nach den folgenden Kategorien der Körperoberfläche (BSA) [1]:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sorafenib

Die empfohlene Dosis von Sorafenib beträgt bei Erwachsenen 400 mg zweimal täglich, eingenommen als jeweils zwei 200 mg Kapseln [2]. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 1.460 x 200 mg (292.000 mg pro Patient pro Jahr).

Lenvatinib

Die empfohlene Dosis von Lenvatinib beträgt bei Erwachsenen 24 mg täglich, eingenommen als 2 x 10 mg und einmal 4 mg [3]. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 730 x 10 mg und 365 x 4 mg (8.760 mg pro Patient pro Jahr).

BSC

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

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V

Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Selpercatinib	Retsevmo® (PZN 17533574) 168 Hartkapseln à 40 mg 2.863,93 €	2.701,89 € (160,27 €; 1,77 €)
	Retsevmo® (PZN 17533597) 112 Hartkapseln à 80 mg 3.799,36 €	3.583,90 € (213,69 €; 1,77 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Sorafenib	Sorafenib Mylan (PZN 16888938) 112 Filmtabletten à 200 mg 347,21 €	329,50 € (15,94 €; 1,77 €)
Lenvatinib	Lenvima® (PZN 11010711) 30 Hartkapseln à 4 mg 1.192,69 €	1.125,51 € (65,41 €; 1,77 €)
	Lenvima® (PZN 11010728) 30 Hartkapseln à 10 mg 1.548,19 €	1.461,30 € (85,12 €; 1,77 €)
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich	
BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer		

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

Für die angenommene Behandlungsdauer von einem Jahr wird grundsätzlich das wirtschaftlichste Arzneimittel in der entsprechenden Packungsgröße ausgewählt. Für die oral verabreichten Arzneimittel, für die keine maximal vorgegebene Behandlungsdauer vorliegt, erfolgt die Berechnung der Jahrestherapiekosten tablettengenau und es wird kein Verwurf berücksichtigt.

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, wie der Herstellerrabatt (§ 130a Sozialgesetzbuch [SGB] V), wurden der Lauer-Steuer (Stand: 01. Juni 2026) entnommen [5]. Vom AVP wurden anschließend die vom Hersteller zu gewährenden Rabatte (§ 130a SGB V, Abs. 1 und Abs. 1a) sowie der Apothekenabschlag für verschreibungspflichtige Arzneimittel in Höhe von derzeit 1,77 € (§ 130 Abs. 1 SGB V) abgezogen [6].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib	Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Kindern	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist)			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Sorafenib	Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		
Lenvatinib		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		
BSC		Patientenindividuell unterschiedlich		
BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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

Testung auf eine RET-Fusion

Die Testung des Mutationsstatus stellt eine generelle Voraussetzung für die Einleitung einer Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Von der ESMO sind kürzlich detaillierte Empfehlungen für den routinemäßigen klinischen Nachweis von Alterationen des RET-Gens publiziert worden [7]. Die Testung des Alterationsstatus kann somit als Routineuntersuchung vor Beginn jedweder Therapie bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom angesehen werden, die dafür zusätzlich notwendigen GKV-Kosten werden im nachfolgenden nicht aufgeführt.

Zu bewertendes Arzneimittel***Selpercatinib***

Für Selpercatinib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Sorafenib***

Für Sorafenib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Lenvatinib

Für Lenvatinib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

BSC

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel***Selpercatinib***

Für Selpercatinib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Sorafenib***

Für Sorafenib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Lenvatinib

Für Lenvatinib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

BSC

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Selpercatinib	Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Kindern von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist)	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Sorafenib	Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
Lenvatinib		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
BSC		Patientenindividuell unterschiedlich	
BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RET: Rearranged During Transfection			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu

bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib	Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Kindern von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist)	<u>BSA 0,45 bis 0,65 m²:</u> 17.610,53 €	-	-	<u>BSA 0,45 bis 0,65 m²:</u> 17.610,53 €
		<u>BSA 0,66 bis 1,08 m²:</u> 23.359,35 €			<u>BSA 0,66 bis 1,08 m²:</u> 23.359,35 €
		<u>BSA 1,09 bis 1,52 m²:</u> 35.099,70 €			<u>BSA 1,09 bis 1,52 m²:</u> 35.099,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Sorafenib	Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom	4.295,27 €	-	-	4.295,27 €
Lenvatinib		49.252,01 €	-	-	49.252,01 €
BSC		Patientenindividuell unterschiedlich			
BSA: Körperoberfläche; BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; m²: Quadratmeter; RET: Rearranged During Transfection					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu

bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation

Die Zielpopulation von Selpercatinib umfasst Kinder von 2 bis < 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom. Aufgrund der Leitlinienempfehlung für erwachsene Patienten und der grundsätzlichen Überlegenheit der Therapie mit Selpercatinib im Vergleich zu MKI ist nicht von einer Einschränkung der Versorgungsanteile auszugehen [8]. Bei der Herleitung der Patientenzahlen wurde nicht berücksichtigt, dass nicht alle Patienten vor Beginn einer systemischen Therapie auf den RET-Fusions-Status ihres Tumorgewebes getestet werden.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Selpercatinib nicht angezeigt, wenn eine Überempfindlichkeit gegen Selpercatinib oder eines der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels besteht. Die Behandlung mit Selpercatinib wird während einer Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne effektive Maßnahmen zur Kontrazeption nicht empfohlen [1].

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Es ist zu erwarten, dass die Patienten in der Zielpopulation sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich mit Selpercatinib behandelt werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da zum aktuellen Zeitpunkt eine zuverlässige Schätzung zu den zu erwartenden Versorgungsanteilen nicht möglich ist, können auch keine Änderungen von Jahrestherapiekosten plausibel dargelegt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien

geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationen bezüglich des Anwendungsmodus und der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen. Für Informationen zu Preisen wurden die Lauer-Taxe (Stand: 01. Juni 2026) [5] herangezogen. Die Berechnungen wurden in Excel mit nicht-gerundeten Zahlen durchgeführt [6].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Juni. 2026.
2. Mylan Germany GmbH. Fachinformation Sorafenib Mylan 200 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2026. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 02.06.2026]
3. Eisai GmbH. Fachinformation Lenvatinib (Lenvima®) 4 mg/10 mg Hartkapseln. Stand: März 2026. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 02.06.2026]
4. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE Bund). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. (Bezugsjahr: 2025). 2026. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.startseite?p_uid=gast&p_aid=57460240&p_sprache=D. [Zugriff am: 02.06.2026]
5. WEBAPO Infosystem - Lauer - Fischer. Auszüge aus der Lauer-Taxe für das Nutzendossier Selpercatinib. 2026. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>. [Zugriff am: 02.06.2026]
6. Lilly Deutschland GmbH. Herleitungsschritte der Angaben im Abschnitt 3.3 des Moduls 3C im Rahmen der Nutzenbewertung von Selpercatinib. 2026.

7. Belli C, Penault-Llorca F, Ladanyi M, Normanno N, Scoazec JY, Lacroix L, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. *Ann Oncol.* 2021;32(3):337-50.
8. Leitlinienprogramm Onkologie. Schilddrüsenkarzinom, Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 031-056OL. 2025. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/schilddruesenkarzinom>. [Zugriff am: 26.03.2026]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Selpercatinib wurden der Zusammenfassung der Fachinformation entnommen (Stand: Juni 2026) [1].

Diagnostik

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

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Infrastruktur

Dieses Arzneimittel bedarf keiner besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung. Es bestehen keine weiteren Anforderungen an die Infrastruktur.

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene, gewichtsabhängige Dosis von Retsevmo für Patienten ab 12 Jahren ist:

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

Die empfohlene Dosis von Retsevmo für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis unter 12 Jahren richtet sich nach den folgenden Kategorien der Körperoberfläche (BSA) (Tabelle 3-18):

Tabelle 3-18: Empfohlene Dosis für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis unter 12 Jahren

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

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

Retsevmo ist zum Einnehmen bestimmt. Die Kapseln sollen als Ganzes geschluckt werden (Patienten sollen die Kapsel vor dem Schlucken nicht öffnen, zerbrechen oder kauen) und können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Für pädiatrische Patienten, die nicht in der Lage sind, Kapseln zu schlucken, stehen Tabletten zur Verfügung (siehe Fachinformation für Tabletten). Die Patienten sollten die Kapseln jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit einnehmen. Im Fall einer gleichzeitigen Therapie mit einem Protonenpumpen-Inhibitor muss Retsevmo mit Nahrung eingenommen werden. Retsevmo sollte 2 Stunden vor oder 10 Stunden nach der Einnahme von Histamin (H)₂-Rezeptor-Antagonisten verabreicht werden.

Behandlungsdauer

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

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn der Patient sich erbricht oder eine Dosis auslässt, sollte er angewiesen werden, die nächste Dosis wie ursprünglich geplant einzunehmen; eine zusätzliche Dosis soll nicht eingenommen werden.

Überdosierung

Symptome einer Überdosierung wurden nicht festgestellt. Im Falle einer vermuteten Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung durchgeführt werden.

Dosisanpassungen

Die jeweils vorgesehene Selpercatinib Dosis sollte um 50% reduziert werden, wenn sie parallel mit einem starken Cytochrom P450 (CYP) 3A-Inhibitor verabreicht wird. Wenn der CYP3A-Inhibitor abgesetzt wird, sollte Selpercatinib auf die Dosis erhöht werden, die vor Einnahme des Inhibitors verwendet wurde (nach 3-5 Halbwertszeiten des CYP3A-Inhibitors).

Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion erforderlich machen. Die Retsevmo Dosisanpassungen sind in Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20 zusammengefasst.

Tabelle 3-19: Empfohlene Dosisanpassungen von Retsevmo bei Nebenwirkungen in Abhängigkeit von Körpergewicht und Körperoberfläche (BSA)

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

Dosisanpassungen bei pädiatrischen Patienten aufgrund von Nebenwirkungen sind auf Grundlage der aktuellen Dosis und gemäß dem schrittweisen Dosisstufen-Anpassungsschema vorzunehmen, wie es für Erwachsene bei den nachfolgend beschriebenen Nebenwirkungen dargestellt ist (Tabelle 3-20), sofern nicht anders angegeben.

Tabelle 3-20: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Unerwünschte Arzneimittel-wirkung (ADR)		Dosisanpassung
Erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST)	Grad 3 oder Grad 4	- Behandlung unterbrechen bis zum Rückgang der Toxizität auf den Ausgangswert. Wiedereinnahme mit einer um 2 Stufen reduzierten Dosis. - Wenn Selpercatinib mindestens 2 Wochen ohne wiederkehrende Erhöhung von ALT oder AST vertragen wurde, Erhöhung der Dosis um 1 Stufe. - Wenn Selpercatinib mindestens 4 Wochen ohne wiederkehrende Erhöhung vertragen wurde, Erhöhung der Dosis auf die Dosis, die vor dem Auftreten der Grad 3 oder Grad 4 AST- oder ALT-Erhöhung eingenommen wurde. - Dauerhaftes Absetzen von Selpercatinib, wenn ALT- oder AST-Erhöhung Grad 3 oder 4 wiederholt auftritt trotz Dosisanpassungen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkung (ADR)		Dosisanpassung
Überempfindlichkeit	Alle Grade	• Behandlung unterbrechen und Beginn einer Corticosteroid-Gabe von 1 mg/kg bis zum Rückgang der Toxizität. Neustart der Selpercatinib-Gabe mit 40 mg zweimal täglich unter Weiterführung der begleitenden Steroid-Behandlung. Abbruch der Selpercatinib-Einnahme bei wiederkehrender Überempfindlichkeit. • Wenn Selpercatinib nach mindestens 7 Tagen ohne wiederkehrende Überempfindlichkeit vertragen wird, wird die Selpercatinib Dosis jede Woche schrittweise um 1 Dosis-Level erhöht, bis die Dosis erreicht ist, die vor Auftreten der Überempfindlichkeit eingenommen wurde. Ausschleichen der Steroid-Dosis, nachdem die Selpercatinib Ziel-Dosis für mindestens 7 Tage vertragen wurde.
QT-Intervall-Verlängerung	Grad 3	• Bei einem QTcF-Intervall von > 500 ms wird die Behandlung unterbrochen, bis das QTcF-Intervall < 470 ms (oder ≤ 440 ms für Patienten im Alter von unter 12 Jahren) ist oder zum Ausgangswert zurückkehrt. • Fortsetzen der Selpercatinib Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosis.
	Grad 4	• Dauerhaftes Absetzen von Selpercatinib, wenn die QT-Verlängerung nach zwei Dosisreduktionen inakzeptabel bleibt oder der Patient Anzeichen oder Symptome einer schweren Arrhythmie zeigt.
Hypertonie	Grad 3	• Vor Beginn der Behandlung sollte der Blutdruck des Patienten kontrolliert sein. • Selpercatinib sollte bei klinisch relevanter Hypertonie vorübergehend abgesetzt werden, bis diese mit einer antihypertensiven Therapie kontrolliert ist. Wenn klinisch indiziert, kann die Selpercatinib-Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden.
	Grad 4	• Selpercatinib sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn der klinisch signifikante Bluthochdruck nicht kontrolliert werden kann.
Hämorrhagische Ereignisse	Grad 3	• Bis zur Wiederherstellung sollte die Selpercatinib-Behandlung unterbrochen werden. Wiedereinnahme mit einer reduzierten Dosis. • Bei erneutem Auftreten von Ereignissen 3. Grades nach einer Dosisanpassung muss Selpercatinib dauerhaft abgesetzt werden.
	Grad 4	• Selpercatinib dauerhaft absetzen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkung (ADR)		Dosisanpassung
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis	Grad 2	- Selpercatinib bis zum Abklingen aussetzen. - Wiedereinnahme mit einer reduzierten Dosis. - Selpercatinib bei rezidivierender ILD/Pneumonitis absetzen.
	Grad 3 oder Grad 4	Selpercatinib absetzen.
Andere Nebenwirkungen	Grad 3 oder Grad 4	- Bis zur Wiederherstellung sollte die Selpercatinib-Behandlung unterbrochen werden. Wiedereinnahme mit einer reduzierten Dosis. - Bei erneutem Auftreten von Ereignissen 4. Grades nach einer Dosisanpassung muss Selpercatinib dauerhaft abgesetzt werden.
ADR: Unerwünschte Arzneimittel-Wirkung; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; ms: Millisekunden; QTcF: QT Interval Corrected According to Fridericia's Formula Quelle: [1]		

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Dosisanpassungen aufgrund des Alters sind nicht erforderlich.

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Die engmaschige Überwachung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist wichtig. Es ist keine Dosisanpassung für Patienten mit leichter (Child-Pugh Klasse A) oder moderater (Child-Pugh Klasse B) Leberfunktionseinschränkung erforderlich. Erwachsene mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh Klasse C) sind mit 80 mg Selpercatinib zweimal täglich zu behandeln. Die Anwendung von Selpercatinib bei Patienten unter 18 Jahren mit eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht untersucht. Bei Patienten unter 18 Jahren mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die Behandlung mit Vorsicht einzuleiten und Dosisanpassungen sollten auf Grundlage der klinischen Beurteilung und der individuellen Verträglichkeit erfolgen. Für pädiatrische Patienten unter 12 Jahren mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die empfohlene Anfangsdosis in Tabelle 3-21 angegeben.

Tabelle 3-21: Empfohlene Anfangsdosis für pädiatrische Patienten unter 12 Jahren mit schwerer Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Retsevmo ist zur Behandlung von RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinomen (MTC), RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinomen sowie RET-Fusions-positiven soliden Tumoren bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren vorgesehen.

Patienten ab 12 Jahren sind gewichtsabhängig zu behandeln. Patienten im Alter von 2 bis unter 12 Jahren sind nach Körperoberfläche zu dosieren. Basierend auf den Ergebnissen einer präklinischen Studie müssen offene Wachstumsfugen bei jugendlichen Patienten überwacht werden. Eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Therapie sollte auf Grundlage des Schweregrads jeglicher Anomalien der Wachstumsfugen und einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung abgewogen werden.

Überwachungsmaßnahmen

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

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

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

Bevor eine Selpercatinib-Therapie begonnen wird, sollten Patienten ein QTcF-Intervall von ≤470 ms (≤440 ms bei Patienten unter 12 Jahren) und Serum-Elektrolyte im Normbereich aufweisen. Elektrokardiogramme und Serum-Elektrolyte sollten bei allen Patienten überwacht werden: nach 1 Woche Selpercatinib-Therapie, mindestens monatlich für die ersten 6 Monate und anderenfalls, wie klinisch indiziert, angepasst an die Häufigkeit von Risikofaktoren wie Durchfall, Erbrechen und/oder Übelkeit. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalzämie sollten vor der Einleitung und während der Behandlung von Selpercatinib korrigiert werden.

Das QT-Intervall sollte mit Hilfe von EKGs häufiger bei Patienten überwacht werden, die eine Behandlung mit begleitenden Arzneimitteln benötigen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern.

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

Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Nicht zutreffend.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Selpercatinib

Selpercatinib wird über CYP3A4 metabolisiert. Deshalb können Arzneimittel, die die CYP3A4-Enzymaktivität beeinflussen, die Pharmakokinetik von Selpercatinib verändern.

Selpercatinib ist in vitro ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) und des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP), jedoch scheinen diese Transporter die orale Absorption von Selpercatinib nicht einzuschränken, da seine orale Bioverfügbarkeit 73% beträgt und seine Exposition durch die parallele Verabreichung des P-gp-Inhibitors Rifampicin nur minimal erhöht wurde (Erhöhung der Selpercatinib Area Under the Curve [AUC]₀₋₂₄ um etwa 6,5% und des maximalen Serumkonzentrations [$C_{\max}$]-Wertes um 19%).

Wirkstoffe, die die Selpercatinib-Plasmakonzentrationen erhöhen können

Die parallele Verabreichung einer Einzeldosis 160 mg Selpercatinib mit Itraconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte $C_{\max}$ um 30% und die AUC von Selpercatinib um 130%, verglichen mit der alleinigen Selpercatinib-Gabe. Wenn starke CYP3A- und/oder P-gp-Inhibitoren parallel verabreicht werden müssen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Posaconazol und Nefazodon, sollte die Selpercatinib-Dosis reduziert werden.

Wirkstoffe, die die Selpercatinib-Plasmakonzentrationen vermindern können

Die parallele Verabreichung von Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor, führte zu einem Rückgang der Selpercatinib-AUC um etwa 87% und $C_{\max}$ um etwa 70% im Vergleich zur alleinigen Gabe von Selpercatinib. Deshalb sollte der gleichzeitige Einsatz von starken CYP3A4-Induktoren, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), vermieden werden.

Auswirkungen von Selpercatinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel (Anstieg der Plasmakonzentration)*Empfindliche CYP2C8-Substrate*

Selpercatinib erhöhte bei Repaglinid (einem CYP2C8-Substrat) die $C_{\max}$ um etwa 91% und die AUC um etwa 188%. Daher sollte eine parallele Verabreichung mit empfindlichen CYP2C8-Substraten (z. B. Amodiaquin, Cerivastatin, Enzalutamid, Paclitaxel, Repaglinid, Torasemid, Sorafenib, Rosiglitazon, Buprenorphin, Selexipag, Dasabuvir and Montelukast) vermieden werden.

Empfindliche CYP3A4-Substrate

Selpercatinib erhöhte bei Midazolam (einem CYP3A4-Substrat) die $C_{\max}$ um etwa 39% und die AUC um etwa 54%. Daher sollte eine gleichzeitige Anwendung mit empfindlichen CYP3A4-Substraten (z. B. Alfentanil, Avanafil, Buspiron, Conivaptan, Darifenacin, Darunavir, Ebastin, Lomitapid, Lovastatin, Midazolam, Naloxegol, Nisoldipin, Saquinavir, Simvastatin, Tipranavir, Triazolam, Vardenafil) vermieden werden.

Gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die den Magen-pH beeinflussen

Selpercatinib weist eine pH-abhängige Löslichkeit auf mit geringerer Löslichkeit bei höheren pH-Werten. Bei Gabe mehrfacher täglicher Ranitidin-Dosen (H_2 -Rezeptor-Antagonist), die 2 Stunden nach der Selpercatinib-Dosis gegeben wurden, wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede der Selpercatinib-Pharmakokinetik beobachtet.

Gleichzeitige Gabe von Protonenpumpen-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von mehrfachen täglichen Omeprazol-Dosen (einem Protonenpumpen-Inhibitor) verringerte die Selpercatinib AUC_{0-INF} und $C_{\max}$, wenn Selpercatinib auf nüchternen Magen eingenommen wurde. Die parallele Gabe von mehrfachen täglichen Omeprazol-Dosen hat die Selpercatinib AUC_{0-INF} und $C_{\max}$, bei Einnahme von Retsevmo mit Nahrung nicht wesentlich verändert.

Gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die Transporter-Substrate sind

Selpercatinib inhibiert den renalen Transporter MATE1 (multidrug and toxin extrusion protein 1). In vivo können Selpercatinib-Interaktionen mit klinisch relevanten MATE1-Substraten, wie zum Beispiel Kreatinin, auftreten. Selpercatinib ist ein in vitro Inhibitor von P-gp und BCRP. In vivo erhöhte Selpercatinib die $C_{\max}$ und AUC von Dabigatran, einem P-gp-Substrat, um 43% bzw. 38%. Daher sollte bei Einnahme eines ausgeprägten P-gp-Substrates (z. B. Fexofenadin, Dabigatranetexilat, Colchicin, Saxagliptin), insbesondere bei solchen mit einer geringen therapeutischen Breite (z. B. Digoxin), Vorsicht geboten sein.

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

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

Selpercatinib könnte die D2-Deiodinase hemmen und dadurch die Umwandlung von Levothyroxin (T₄) in Triiodthyronin (T₃) verringern. Die Patienten könnten daher nicht ausreichend auf die Substitution mit Levothyroxin ansprechen und eine Ergänzung mit Triiodthyronin kann erforderlich sein.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen und Männern

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens eine Woche nach der letzten Selpercatinib-Dosis eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollen eine effektive Kontrazeption während der Behandlung und für mindestens eine Woche nach der letzten Selpercatinib-Dosis anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Selpercatinib bei Schwangeren vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Der Einsatz von Retsevmo in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne Anwendung eines Verhütungsmittels wird nicht empfohlen. Es darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Selpercatinib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für gestillte Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Retsevmo und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis eingestellt werden.

Fertilität

Beim Menschen sind keine Daten zum Effekt von Selpercatinib auf die Fertilität verfügbar. Basierend auf Erkenntnissen von Tierstudien kann die männliche bzw. weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Retsevmo beeinträchtigt werden. Sowohl Männer als auch Frauen sollten sich vor der Behandlung Rat über den Erhalt der Fertilität einholen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patientengruppe liegen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Selpercatinib ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (Summary of Product Characteristics, SmPC, Anhang IIB [2]).

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (Periodic Safety Update Report, PSUR) für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG (Europäische Gemeinschaft) vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates, EURD) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt (SmPC, Anhang IIC [2]).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patientengruppe liegen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten Risk-Management-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (SmPC, Anhang IID [2]).

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patientengruppe liegen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Der RMP ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen [3]. Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Selpercatinib sieht der RMP routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung vor sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation [1], siehe Tabelle 3-22.

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der Fachinformation

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Keine	
Wichtige potenzielle Risiken	
Leberschädigung	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Empfehlungen zu spezifischen klinischen Maßnahmen, um das Risiko zu beherrschen: • Empfehlungen zur Überwachung der Leberfunktion (Abschnitt 4.4 der Fachinformation) • Empfehlungen zum Management von erhöhten Transaminasen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Herzrhythmusstörung aufgrund einer Verlängerung des QT-Intervalls	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Empfehlungen zu spezifischen klinischen Maßnahmen, um das Risiko zu beherrschen: • Empfehlungen zur Überwachung des Elektrokardiogramms (Abschnitt 4.4 der Fachinformation) • Empfehlungen zum Management einer Verlängerung des QT-Intervalls (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitt 4.4 und 4.6 der Fachinformation Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Empfehlungen zu spezifischen klinischen Maßnahmen, um das Risiko zu beherrschen: • Empfehlungen für Frauen und Männer im gebärfähigen Alter (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)
Anomalien der Wachstumsfugen bei Kindern	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitt 4.2 und 5.3 der Fachinformation Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Empfehlungen zu spezifischen klinischen Maßnahmen, um das Risiko zu beherrschen: • Empfehlungen zur Überwachung der offenen Wachstumsfugen bei jugendlichen Patienten und zur Behandlung von Anomalien der Wachstumsfugen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)
Fehlende Information	
Exposition und Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörungen	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation Eine klinische Pharmakologiestudie zur Untersuchung der Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Selpercatinib ist abgeschlossen. Die entsprechenden Daten zur Sicherheit und Pharmakokinetik sind in der Fachinformation beschrieben.
Exposition und Sicherheit bei Patienten mit kardiologischen Einschränkungen	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Nicht zutreffend
Quelle: [1, 3]	

Es sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung geplant [3].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patientengruppe liegen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen als die in Abschnitt 3.4.1 genannten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen als die in Abschnitt 3.4.1 genannten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Die Angaben wurden der Fachinformation, der SmPC und dem RMP zu Selpercatinib entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

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

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Juni. 2026.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Selpercatinib. 2026.

3. Eli Lilly and Company. EU Risk Management Plan (RMP) - Version 15.1 - Approval Date: 16. Juni. 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-23 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Gezielte Untersuchung einer/eines krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden Translokation/Fusionsgens z. B. GOP 19452 (weitere GOP-Ziffern vorhanden)	Vor Beginn der Behandlung mit Retsevmo ist das Vorliegen einer RET-Genmutation (MTC) oder Fusion (alle anderen Tumorarten) mittels eines CE-gekennzeichneten <i>In vitro</i> -Diagnostikums (IVD) mit entsprechendem Verwendungszweck zu bestimmen. Ist kein CE-gekennzeichnetes IVD verfügbar, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden. Seite 3, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung der SmPC	ja
2	Überwachung auf pulmonale Symptome (enthalten in Versichertenpauschale)	Die Patienten sollten auf pulmonale Symptome überwacht werden, die auf eine ILD/Pneumonitis hindeuten. Seite 8, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und	ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<i>Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung der SmPC</i>	
3	Überprüfung Blutbild und Gerinnungsparameter - GPT (= ALT) (GOP 32070) - GOT (= AST) (GOP 32069)	ALT und AST sollten vor Beginn der Selpercatinib-Therapie überprüft werden, alle 2 Wochen während der ersten 3 Monate der Behandlung, monatlich für die nächsten 3 Monate der Behandlung und ansonsten wenn klinisch indiziert. <i>Seite 8, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung der SmPC</i>	ja
4	Messen des Blutdrucks (enthalten in Versichertenpauschale)	Der Blutdruck des Patienten sollte vor und während der Selpercatinib-Behandlung überwacht [werden]. <i>Seite 9, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung der SmPC</i>	ja
5	EKG-Monitoring (enthalten in Versichertenpauschale) Quantitative Bestimmung von Elektrolyten - Kalium (GOP 32081) - Calcium (GOP 32082) - Natrium (GOP 32083) - Chlorid (GOP 32084) - Eisen (GOP 32085) - Phosphat (GOP 32086) - Magnesium (GOP 32248)	Bevor eine Selpercatinib-Therapie begonnen wird, sollten Patienten ein QTcF-Intervall von ≤ 470 ms (≤ 440 ms bei Patienten unter 12 Jahren) und Serum-Elektrolyte im Normbereich aufweisen. Elektrokardiogramme und Serum-Elektrolyte sollten bei allen Patienten überwacht werden: nach 1 Woche Selpercatinib-Therapie, mindestens monatlich für die ersten 6 Monate und anderenfalls, wie klinisch indiziert, angepasst an die Häufigkeit von Risikofaktoren wie Durchfall, Erbrechen und/oder Übelkeit. [...] Überwachen Sie das QT-Intervall mit Hilfe von EKGs häufiger bei Patienten, die eine Behandlung mit Begleitmedikamenten benötigen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern. <i>Seite 9, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung der SmPC</i>	ja

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand: Juni 2026 [2]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-23 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23 sind bereits vollständig im aktuell gültigen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) abgebildet.

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

Stand EBM: 2. Quartal 2026 [3]

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

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

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

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

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

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

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

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

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nichtrandomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinische Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden

sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

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

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

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-24: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

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

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

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

Nicht zutreffend.