

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib (Retsevmo®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 B

Kinder mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC

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.....	15
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	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
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	59
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	60
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	62
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	63
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	73
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	73
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	74
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	76
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	76
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	76
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	78
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	81

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	82
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	84

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Kinder mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC).....	14
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Schilddrüsenkarzinoms, 8. Auflage	21
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung der medullären Schilddrüsenkarzinome.....	22
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)	56
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	65
Tabelle 3-19: Empfohlene Dosisanpassungen von Retsevmo bei Nebenwirkungen in Abhängigkeit von Körpergewicht und Körperoberfläche (BSA)	66
Tabelle 3-20: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	67
Tabelle 3-21: Empfohlene Anfangsdosis für pädiatrische Patienten unter 12 Jahren mit schwerer Leberfunktionsstörung	69

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der Fachinformation.....	74
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	78
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	83

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.....	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADR	Unerwünschte Arzneimittel-Wirkung (Adverse Drug Reaction)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
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
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
BSC	Best Supportive Care
CEA	Carcinoembryonales Antigen
cm	Zentimeter
C _{max}	Maximale Serumkonzentration
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP	Cytochrom P450 und Isoformen
DKR	Deutsche Krebsregister e.V.
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
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach

Abkürzung	Bedeutung
	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
FMTc	Familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom
FTC	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (Follicular Thyroid Carcinoma)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Aspartat-Aminotransferase)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Aspartat-Aminotransferase)
H ₂ -Rezeptor	Histamin-H ₂ -Rezeptor
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision, German Modification (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
INF	Unendlich (Infinity)
IU	International Unit
IVD	In vitro-Diagnostikum
JAK	Januskinase
kg	Kilogramm
M	Fernmetastasen
m	Meter
m ²	Quadratmeter
M918T	Methionin 918 Threonin

Abkürzung	Bedeutung
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MATE1	Multidrug And Toxin Extrusion Protein 1
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
MET	Mesenchymal Epithelial Transition
mg	Milligramm
MKI	Multikinaseinhibitor
ms	Millisekunde
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Medullary Thyroid Carcinoma)
N	Lymphknotenbeteiligung (Nodus)
NCCN [®]	National Comprehensive Cancer Network [®]
NCT	National Clinical Trials (-Nummer)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OCA	Onkozytäres Schilddrüsenkarzinom (Oncocytic Carcinoma)
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
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)

Abkürzung	Bedeutung
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
T	Tumorgröße
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen (Klassifikation)
TRK	Tropomyosin Receptor Kinase
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
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)-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) [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 (Lilly) 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

- Cabozantinib,
- Vandetanib und
- Best Supportive Care (BSC)

unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustandes

Entsprechende Erläuterungen finden sich in Abschnitt 3.1.2.

Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Kinder mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC)

Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von - Cabozantinib, - Vandetanib und - BSC unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Allgemeinzustands
BSC: Best Supportive Care; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection	

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 den Wirkstoff Selpercatinib fand für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC am 13. Juli 2022 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Beratungsanforderung 2022-B-107) [3]. Darüber hinaus liegen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren Beschlussfassungen vom 02. September 2021 und 20. November 2025 vor [4, 5]. Für die Zielpopulation der Kinder von 2 bis <12 Jahren fand kein Beratungsgespräch statt. Die ZVT wird daher im Einklang mit den in Kapitel 5 § 6 der VerO des G-BA festgelegten Kriterien zur Auswahl der ZVT [2] und unter Berücksichtigung der durch den G-BA in seinen Beschlussfassungen ermittelten Vergleichstherapien durch Lilly festgelegt.

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.

Der G-BA bestimmte in seiner Beratung für die Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren vom 13. Juli 2022 und in seinem Beschluss vom 20. November 2025 Cabozantinib und Vandetanib als gleichwertige ZVT für Patienten ab 12 Jahren ohne Vorbehandlung mit Multikinaseinhibitoren (MKI) [3, 5]. Für Patienten ab 12 Jahren nach vorangegangener Therapie mit Cabozantinib und/oder Vandetanib legte der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Cabozantinib, Vandetanib und BSC fest [4]. Für Patienten in der hier vorliegenden pädiatrischen Population von 2 bis <12 Jahren ist Vandetanib ab 5 Jahren zugelassen [6]. Eine spezifische Leitlinienempfehlung für pädiatrische Patienten zugunsten von Vandetanib liegt nicht vor [7-12]. In dem hier vorliegenden fortgeschrittenen Erkrankungsstadium ist daher davon auszugehen, dass bei der Therapieentscheidung an spezialisierten Zentren auch bei pädiatrischen Patienten grundsätzlich alle verfügbaren Therapieoptionen, inklusive Cabozantinib und BSC berücksichtigt werden. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl des Anwendungsgebiets wird eine Unterteilung in Therapielinien aus Sicht von Lilly als nicht sinnvoll erachtet.

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

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-Beratungsgespräches zu Selpercatinib (Vorgangsnummer: 2022-B-107) [3] sowie die relevanten Beschlüsse aus den vorherigen Nutzenbewertungen liegen dem Dossier bei [4, 5].

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 BAAnz 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-107 vom 13. Juli 2022. 2022.
 4. 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-mutiert, nach Cabozantinib und/oder Vandetanib Vortherapie, ≥ 12 Jahre) vom 2. September 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4999/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-656_BAnz.pdf. [Zugriff am: 26.03.2026]
 5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selpercatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert, Monotherapie, ab 12 Jahren). 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7539/2025-11-20_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-1204.pdf. [Zugriff am: 26.03.2026]
 6. Sanofi B.V. Fachinformation Caprelsa® 100 mg/-300 mg Filmtabletten (Vandetanib). Stand: November 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 26.03.2026]
 7. 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]
 8. Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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).
 12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma Version 1.2025 - March 27 2025.

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 Histologien, 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.

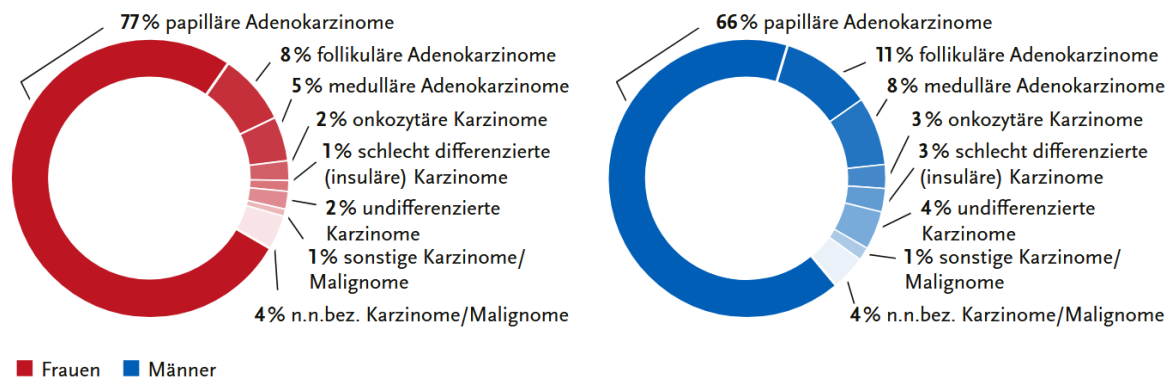


Abbildung 3-1: Verteilung der Schilddrüsenkarzinome nach Histologie und Geschlecht

© 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]. Etwa 8-11% aller Schilddrüsenkarzinome sind FTC; 2-5% aller Schilddrüsenkarzinome sind OCA [3, 6]. Im Vergleich zu den DTC treten andere, aggressive Formen wie das PDTC (ca. 1-7%) und das ATC (ca. 1-10%) sehr selten auf [3, 4, 7-10]. Die PDTC entstehen wie die DTC aus den Follikelepithelzellen der Schilddrüse und liegen morphologisch gesehen zwischen den DTC und den ATC [9]. Das ATC zählt zu den undifferenzierten Tumoren. Bei Kindern ist der Anteil an DTC mit ca. 90% etwas höher als bei Erwachsenen, während OCA, PDTC und ATC extrem selten auftreten [11-14].

Die MTC machen etwa 4,5-8% der Schilddrüsenkarzinome bei Erwachsenen und 5-14% bei Kindern aus [3, 12, 15, 16]. 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 [17].

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom bei Kindern

Das MTC entsteht nicht aus dem hormonaktiven Schilddrüsenepithelgewebe, sondern aus den parafollikulären, Calcitonin-produzierenden C-Zellen. Durch seinen Ursprung unterscheidet es sich wesentlich von anderen Subtypen des Schilddrüsenkarzinoms. C-Zellen sind neuroektodermalen Ursprungs und finden sich nur aufgrund eines entwicklungsgeschichtlichen "Zufalls" in der Schilddrüse. Mit der Regulation der Schilddrüsenhormone stehen sie in keinem Zusammenhang [18].

Innerhalb der Entität MTC wird grundsätzlich zwischen der spontanen („sporadischen“) und der hereditären Form unterschieden [19].

Sporadisches MTC

Die sporadische Form entsteht durch spontane somatische Mutationen in den C-Zellen der Schilddrüse. Sporadische MTC treten meist zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr auf und macht bei erwachsenen Patienten etwa drei Viertel aller MTC aus [20]. Bei Kindern kommt die sporadische Form mit unter 5% dagegen nur sehr selten vor [21-23].

Hereditäres MTC

Beim hereditären MTC liegt die onkogene Mutation in der Keimbahnenebene, C-Zell-Tumoren können sich daher an verschiedenen Stellen der Schilddrüse unabhängig voneinander entwickeln. Die Mutationen in der Keimbahn entstehen polyklonal und können im Rahmen einer vererbten Multiplen Endokrinen Neoplasie (MEN) – MEN 2 Typ A (MEN2A) oder MEN 2 Typ B (MEN2B) – oder als familiäres MTC (FMTC) vorkommen. Alle drei Syndrome werden autosomal dominant vererbt [18, 19, 24]. In praktisch allen hereditären Fällen findet sich eine Mutation im RET-Protoonkogen [25].

Die hereditären MTC mit RET-Alterationen manifestieren sich bereits in der Kindheit oder im jungen Erwachsenenalter [26]. Etwa 90-95% aller MTC bei Kindern stehen im Zusammenhang mit MEN2A und 5-10% mit MEN2B [19]. Medulläre Schilddrüsenkarzinome, die im Rahmen von MEN2B auftreten, werden meist in den ersten zehn Lebensjahren diagnostiziert. Ihnen liegt in 95% der Fälle die Mutation M918T im RET-Gen zugrunde. Diese Mutation ist wie auch bei den sporadischen MTC durch einen aggressiven Krankheitsverlauf mit 10-Jahres-Überlebensraten von 56% im Vergleich zu 87% gegenüber Patienten mit dem Wildtyp-Allel gekennzeichnet [19, 27, 28].

Risikofaktoren

Für ein medulläres Schilddrüsenkarzinom im Kindesalter ist die genetische Disposition, also die Position der RET-Mutation, der wichtigste Risikofaktor [19, 21, 29]. Träger der Mutation M918T haben dabei das höchste Risiko ein aggressives medulläres Schilddrüsenkarzinom zu entwickeln [19].

Symptome und Lebensqualität

Grundsätzlich kann jedes Schilddrüsenkarzinom durch die lokale Raumforderung im Hals Schluckbeschwerden, Halsschmerzen, Heiserkeit und Atemnot verursachen [30]. Die Schmerzen beeinträchtigen dabei bereits im Kindesalter das tägliche Leben sowie die Stimmung der Patienten [31].

Erhöhte Serum-Calcitonin-Spiegel sind ein typischer und gelegentlich diagnoseweisender Befund beim MTC [32, 33]. Sie korrelieren mit der Ausdehnung des Tumors und dienen zur Verlaufskontrolle nach Thyreoidektomie [34]. Klinische Symptome der Hypercalcitoninämie sind Durchfälle und das Flush-Syndrom. Bei sehr hohen Calcitonin-Spiegeln können die Durchfälle gravierende Ausmaße annehmen und schwer therapierbar sein [32, 35, 36].

Neben Calcitonin sezernieren die C-Zellen u. a. das carcinoembryonale Antigen (CEA) [37]. Auch das CEA kann als Marker für den Krankheitsverlauf herangezogen werden, da erhöhte Plasmakonzentrationen auf eine fortschreitende Erkrankung und die Entstehung von Metastasen hindeuten [38-42].

Ein fortschreitendes MTC breitet sich in der Mehrzahl aller Fälle auf regionale Lymphknoten aus und metastasiert bevorzugt in Leber, Lunge und Knochen. Metastasen in den lateralen bzw. zentralen Lymphknoten finden sich bei einem Primärtumor der Größe T1 gemäß TNM-Klassifikation bei 14% und 11% der Patienten. Zudem sind 86% und 93% der Patienten,

bei denen der Primärtumor die Organgrenzen überschritten hat (T4), von Metastasen betroffen [43]. Sobald die Knoten in der Schilddrüse eine tastbare Größe erreicht haben, finden sich bei 75% der Patienten bereits zervikale Metastasen und bei 10% bis 15% Fernmetastasen [44]. Bei diesen Patienten tritt in der Folge eine Vielzahl an Symptomen auf. Durch Knochenmetastasen können Schmerzen und Instabilitäten der Knochensubstanz bis hin zu Kompressionsfrakturen verursacht werden. Durch Metastasen können zudem auch Schmerzen und Störungen der Leber auftreten [19, 30].

Im Vergleich zur Gesamtbevölkerung ergaben sich in Untersuchungen zur Lebensqualität signifikant schlechtere Werte vor allem in den Punkten Ängstlichkeit, Depressionen, Fatigue und Schlafstörungen für erwachsene Menschen mit Schilddrüsenkarzinomen [45-47]. Speziell im Kindesalter fällt es Patienten schwer sich zu konzentrieren und Eltern berichten von häufigen Stimmungsschwankungen [31].

Bei Vorliegen einer RET-Mutation kann die prophylaktische Thyreoidektomie bereits im Kindesalter indiziert sein, wodurch Patienten ihr gesamtes Leben auf die Supplementierung von Schilddrüsenhormonen angewiesen sind [19, 48]. Häufig empfinden Patienten die Dosis des Schilddrüsenhormons als nicht adäquat eingestellt, was zu Beschwerden wie Lethargie, Gewichtszunahme und Müdigkeit führt [48].

Geschlechtsspezifische Besonderheiten

Frauen sind generell häufiger von Schilddrüsenkrebs betroffen als Männer [3]. Da das RET-Gen autosomal vererbt wird, ist das Auftreten der hereditären Form des MTC jedoch geschlechtsneutral [18, 19, 24]. Folglich ist auch die geschlechtsspezifische Heterogenität der Inzidenz des MTC bei Kindern weniger stark ausgeprägt [49].

Diagnosestellung und klinische Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Schilddrüsenkarzinoms folgt der TNM-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union International Contre le Cancer (UICC) für Tumorgröße (T), Lymphknotenbeteiligung (N) und Fernmetastasen (M) [50].

Die Klassifikation für Tumorgröße, Lymphknotenbeteiligung und Fernmetastasen ist für alle Subentitäten übergreifend, während sich die Stadieneinteilung beim MTC von der für die übrigen Formen der Schilddrüsenkarzinome unterscheidet.

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: Tumorgroße; TNM: Tumor-Nodus-Metastasen Die TNM-Klassifikation, 8. Auflage wurde der ESMO-Leitlinie entnommen [50].	

Auf der Grundlage dieser Festlegungen werden MTC den Stadien I bis IV mit Untergruppen nach Weltgesundheitsorganisation (WHO) zugeordnet (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung der medullären Schilddrüsenkarzinome

Stadium	Tumorgrößen	Lymphknoten	Fernmetastasen
I	T1a T1b	N0 N0	M0 M0
II	T2 T3	N0 N0	M0 M0
III	T1 T2 T3	N1a N1a N1a	M0 M0 M0
IVa	T1-T3 T4a	N1b jedes N	M0 M0
IVb	T4b	jedes N	M0
IVc	jedes T	jedes N	M1
ESMO: European Society for Medical Oncology; M: Metastasen; N: Nodus; T: Tumor Die Stadieneinteilung der medullären Schilddrüsenkarzinome wurde der ESMO-Leitlinie entnommen [50].			

In Bezug auf die Stadieneinteilung umfasst das Anwendungsgebiet für Selpercatinib Patienten in den Stadien III und IV.

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 [3]. Diese hohen Überlebensraten sind allerdings durch die gute Prognose der differenzierten Schilddrüsenkarzinome, die zugleich die größte Patientengruppe darstellen, getrieben.

Die Prognose beim MTC ist vom Zeitpunkt der Diagnose abhängig. Erfolgt die Diagnose in einem frühen Krankheitsstadium (Stadium I und II), d. h. ehe der Tumor jenseits der Schilddrüse infiltriert oder metastasiert ist, ist die Prognose des MTC gut. In etwa 35-50% der Fälle hat der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose ein fortgeschrittenes Stadium (ab Stadium III) erreicht, die Prognose für den Patienten ist damit deutlich schlechter [51]. Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt für Stadium III bei 71% und für Stadium IV bei 21% [19]. 10-15% der Patienten haben bei Diagnosestellung bereits Fernmetastasen, die bei etwa 90% der betroffenen Patienten zum Tod führen [52]. Die 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate bei Auftreten von Fernmetastasen liegt gemäß der Publikation von Wells et al. aus dem Jahr 2015 bei 25% bzw. 10% [19]. Neuere Daten zeigen jedoch eine 5-Jahres-Überlebensrate von 50% [53]. Im Einzelfall kann ein Befund jahrelang unverändert bleiben, es gibt aber auch sehr kurze, aggressive Verläufe, z. B. bei Vorliegen von Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose [54, 55].

Die Prognose des MTC in der pädiatrischen Population ist generell besser als bei Erwachsenen. So zeigten Patienten unter 20 Jahren in einer Studie auf Basis der SEER-Datenbank häufiger ein lokalisiertes Stadium (70,0% gegenüber 51,6%), negative regionale

Lymphknotenbeteiligung (48,2% gegenüber 30,8%) und erhielten häufiger eine totale/subtotale Thyreoidektomie (97,3% gegenüber 85,3%). Außerdem war die Überlebensrate bei pädiatrischen Patienten signifikant höher [49]. Allerdings haben auch Patienten unter 20 Jahren mit medullärem Schilddrüsenkarzinom ein signifikant kürzeres mittleres Überleben im Vergleich zum papillären Schilddrüsenkarzinom [56]. MEN2B ist generell mit einem aggressiveren Verlauf und einer höheren Rezidivrate als MEN2A assoziiert [57].

Molekularpathologische bzw. genetische Veränderungen beim MTC

RET- und Rat Sarcoma (RAS)-Mutationen sind bekannte Treiber der Erkrankung [58]. Aufgrund der Bedeutung von solchen Mutationen im Zusammenhang mit dem Auftreten von MTC ist eine molekularpathologische Untersuchung des Tumors, insbesondere der Nachweis einer RET-Mutation, von zentraler Bedeutung [30]. Von der European Society for Medical Oncology (ESMO) sind detaillierte Empfehlungen für den routinemäßigen klinischen Nachweis von Alterationen des RET-Gens publiziert [59].

Mit Blick auf die hereditären MTC sollte grundsätzlich bei allen Patienten mit einem MTC eine Untersuchung auf RET-Mutationen auf Keimbahnebene durchgeführt werden. Auch sollte allen betroffenen Patienten eine genetische Beratung angeboten werden [50, 60]. Ebenfalls sollte umgehend, wenn eine systemische Therapie bei fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC geplant ist, ein Gentest auf RET-Mutationen durchgeführt werden, um die beste patientenindividuelle Therapie zu finden [61].

RET als Treibermutation beim MTC

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 [62]. RET konnte dem Chromosom 10q11.2 zugeordnet werden, es kodiert für 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 [63].

RET kann im Wesentlichen über zwei Mechanismen ligandenunabhängig aktiviert werden und darüber das Krebszellwachstum treiben [64, 65]:

- Über chromosomale Translokationen, die Fusionsgene erzeugen, welche die RET-Kinase-Domäne einschließen (im Folgenden bezeichnet als RET-Fusionen) [66].
- Über Punktmutationen im RET-Gen (im Folgenden bezeichnet als RET-Mutationen) und Indels (Insertionen und Deletionen) [65].

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 [65]. MTC-Patienten, die eine Mutation des RET-Rezeptors aufweisen, zeigen ein signifikant kürzeres Überleben, was sowohl für die hereditäre als auch die sporadische Form gilt [67, 68].

Da bei Kindern vornehmlich die hereditäre Form auftritt, kann hier die Entstehung der medullären Schilddrüsenkarzinome fast ausschließlich auf das Vorhandensein von RET-Mutationen zurückgeführt werden [19, 25].

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Selpercatinib umfasst gemäß der Zulassung Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC. Die Population der Patienten ab 12 Jahren war bereits Gegenstand von Nutzenbewertungsverfahren [69, 70]. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Zulassungserweiterung von Selpercatinib für die pädiatrische Teilpopulation im Alter von 2 bis <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 medullärem Schilddrüsenkarzinom

Die primäre Therapie des pädiatrischen medullären Schilddrüsenkarzinoms ist wie bei Erwachsenen die Thyreoidektomie (operative Entfernung der gesamten Schilddrüse) [23]. Im Fall des hereditären medullären Karzinoms kann eine prophylaktische Thyreoidektomie bereits im Kindesalter indiziert sein [19]. Nach der Operation wird der Mangel an Schilddrüsenhormonen durch Einnahme von L-Thyroxin substituiert [1]. Eine Radiojodtherapie zur Zerstörung verbliebenen Gewebes ist für das MTC keine Option, da die parafollikulären C-Zellen nicht am Jodstoffwechsel beteiligt sind [71]. Bei der Hälfte der Patienten, die in kurativer Intention operiert wurden, treten Rezidive oder Fernmetastasen auf,

dann ist eine Heilung nicht mehr möglich [54]. Bei Kindern wurden Raten für Rezidive oder Fernmetastasen zwischen 25% für MEN2A und 70% für MEN2B berichtet [57].

Für Erwachsene und pädiatrische Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien beschränkten sich die Behandlungsoptionen vor Zulassung von Selpercatinib im Wesentlichen auf eine systemische Therapie mit den MKI Cabozantinib oder Vandetanib [50]. Die Chemotherapie spielt aufgrund der geringen Wirksamkeit eine untergeordnete Rolle und wird bei unter 20-Jährigen so gut wie nicht durchgeführt [19, 49, 50].

Bedeutung zielgerichteter Therapien

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, sogenannte onkogene Treibermutationen, 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 [72-74].

Substanzen, wie Cabozantinib und Vandetanib, folgen dem beschriebenen Wirkprinzip. Jedoch handelt es sich bei diesen Substanzen um sogenannte MKI, die sehr unspezifisch an die Rezeptoren der Tumorzelle binden. Dabei werden sowohl defekte, den Krebs auslösende, Zellrezeptoren als auch zahlreiche intakte verwandte Rezeptoren erfasst. Die Folge ist ein breites Spektrum an ausgeprägten Nebenwirkungen, die zu häufigen Dosisreduktionen und Therapieabbrüchen führen [75-77].

Zielgerichtete Therapien bei genetischen Veränderungen des RET-Gens

Selpercatinib ist ein Präzisionsonkologikum und die einzige zugelassene zielgerichtete Therapie in der Europäischen Union (EU), die hochselektiv gegenüber einer veränderten RET-Kinase aufgrund von RET-Fusionen bzw. RET-Mutationen wirkt. Das Anwendungsgebiet von Vandetanib wurde zwar kürzlich ebenfalls auf Patienten mit RET-Mutationen eingeschränkt, jedoch hemmt der MKI, wie bereits beschrieben, nicht spezifisch die RET-Kinase. RET-Mutationen sind bekannte onkogene Treiber des MTC [58]. Nahezu alle pädiatrischen Patienten mit einem MTC weisen Keimbahnmutationen im RET-Gen auf [78].

Laut der deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ist der Einsatz von Selpercatinib bei Vorliegen einer RET-Mutation beim fortgeschrittenen MTC der Therapie mit MKI vorzuziehen [79]. Internationale Leitlinien, wie z. B. die aktualisierte Fassung der ESMO-Leitlinie „ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer“ [61] sowie die Therapieleitlinie des National

Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) [80], haben Selpercatinib als zielgerichtete Therapie für Patienten mit Veränderungen im RET-Gen ebenfalls bereits aufgenommen.

Die Leitlinie der ESMO benennt zur systemischen Therapie außerdem die MKI Cabozantinib oder Vandetanib [50]. Sie hemmen eine große Anzahl von Tyrosinkinasen (z. B. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor [VEGFR], Epidermal Growth Factor Receptor [EGFR], Mesenchymal Epithelial Transition [MET] oder Tropomyosin Receptor Kinase [TRK], aber nicht selektiv die RET-Kinase [81], und zeigen nur eine moderate Wirksamkeit bei Patienten mit einer RET-Mutation. In klinischen Studien bei Erwachsenen konnten durch die MKI-Therapie beim RET-mutierten MTC Ansprechraten von 28% bzw. 45% erreicht werden [82], die progressionsfreie Überlebenszeit wurde im Vergleich zu Placebo um 7,2 und 11,2 Monate verlängert [60, 76]. In einer Phase 1/2-Studie an Kindern von 5-12 Jahren konnte ein partielles Ansprechen bei 47% der Patienten unter Vandetanib beobachtet werden [77].

Dem moderaten klinischen Nutzen der MKI stehen zudem Auswirkungen ihrer erheblichen Toxizität gegenüber. Häufige therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse sind beispielsweise Diarrhö, Kopfschmerzen, Fatigue, Gewichtsabnahme, Infektionen, Bluthochdruck, Hornhautveränderungen und das Hand-Fuß-Syndrom [65, 83, 84]. Auch in der pädiatrischen Studie zu Vandetanib traten diese unerwünschten Ereignisse häufig auf, wobei Diarrhö als primär dosislimitierende Toxizität identifiziert wurde [77]. Laut einer Studie führt dies dazu, dass bei 35-79% der Patienten die Dosis reduziert und bei 12-16% die MKI-Therapie abgebrochen werden muss [82]. Hohe Raten an Dosisreduktionen aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei der Therapie mit MKI konnten auch in der randomisierten kontrollierten Phase 3 Studie LIBRETTO-531 beobachtet werden. Die Rate lag hier für Cabozantinib und Vandetanib bei 77,3% im Vergleich zu 38,9% für Selpercatinib [85]. Unter Monotherapie mit Selpercatinib lag in der zulassungsbegründenden Studie LIBRETTO-001 der Anteil an Patienten, die eine Dosisreduktion benötigen, bei 30% [86]. In der Studie LIBRETTO-121, auf der die Zulassungserweiterung für Patienten von 2 bis <12 Jahren beruht, lag der Anteil bei 7,4% [87]. Es ist darüber hinaus anzumerken, dass in einer Reihe von Fallstudien sogar eine Abnahme therapiebegleitender Symptome über die Zeit bei gleichzeitigem Ansprechen auf die Behandlung mit Selpercatinib beobachtet werden konnte [88, 89].

Aufgrund der unter MKI auftretenden starken Nebenwirkungen können viele MTC-Patienten die Therapie nicht weiterführen. Die Abbruchrate durch Toxizitäten unter Vandetanib liegt in der ZETA-Studie bei 12% und unter Cabozantinib in der EXAM-Studie bei 16%, wobei 65% der Patienten die Therapie mit Cabozantinib aufgrund von unerwünschten Ereignissen unterbrechen mussten [50]. Dies bestätigt sich auch in der Studie LIBRETTO-531. Hier lagen die Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei 26,8% für Cabozantinib und Vandetanib im Vergleich zu 4,7% für Selpercatinib [85].

Die hohen Therapieabbruchraten aus den MKI-Zulassungsstudien bestätigen sich auch in der täglichen klinischen Praxis. So wurden in einer aktuellen retrospektiven deutschen Multicenter-Register-Analyse von Koehler et al. (2022) an Patienten mit RET-Mutation und fortgeschrittenem MTC, die mit MKI behandelt wurden, ebenfalls die Therapieabbruchraten erfasst [90]. In dieser deutschen Registeranalyse wurden Abbruchraten von 60% für

Cabozantinib und von 21% für Vandetanib berichtet. Konsistent mit der in den Studien LIBRETTO-001, LIBRETTO-121 und LIBRETTO-531 berichteten hohen Effektivität von Selpercatinib bei gleichzeitig günstigem Verträglichkeitsprofil werden aus dem klinischen Alltag zahlreiche herausragende Therapieverläufe berichtet, die sich in beachtenswerten Fallberichten niederschlagen.

Zusammenfassend besteht eine große medizinische Notwendigkeit die Therapieoptionen für Patienten ab 2 Jahren mit MTC zu erweitern und das Fortschreiten der Erkrankung durch gezielte Behandlungsansätze so lange wie möglich zu verzögern. Der Einsatz von Cabozantinib und Vandetanib bei Patienten mit MTC und RET-Mutation ist aufgrund der auftretenden starken Nebenwirkungen eingeschränkt [91, 92]. Die Wirksamkeit von Vandetanib ist bei Kindern und Erwachsenen ähnlich, aber auch das Auftreten der unerwünschten Ereignisse wie Durchfall, Hautausschlag, Kopfschmerzen, Bluthochdruck und Übelkeit [23, 77]. Daher ist davon auszugehen, dass auch bei Kindern und Jugendlichen die Toxizität unter der Therapie mit MKI ebenso wie bei erwachsenen MTC-Patienten ein limitierender Faktor ist. Dies unterstreicht die Bedeutung von hochselektiven Therapieansätzen wie Selpercatinib, die für die MTC-Patienten gut verträglich und für die Langzeittherapie geeignet sind.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Selpercatinib

Bei Selpercatinib handelt es sich um einen hochselektiven RET-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor [93]. Für die Behandlung mit Selpercatinib ist also grundsätzlich das Vorliegen einer RET-Alteration entscheidend. Patienten der Zielpopulation von 2 bis <12 Jahren haben dieselben onkogenen Mutationen im Gen der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase wie jugendliche bzw. erwachsene Patienten. Diese Mutationen führen zu einer konstitutiven Aktivierung der RET-Kinase, wodurch die nachgeschalteten Signaltransduktionswege dauerhaft aktiviert werden, sodass das Überleben und die Proliferation von Tumorzellen begünstigt werden [63]. Dieser Wirkmechanismus ist somit unabhängig vom Alter der Patienten.

Evidenz bei Jugendlichen und Erwachsenen

Bereits in den ersten Nutzenbewertungen von Selpercatinib zeigten die Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 für Patienten mit RET-Fusions-/Mutations-positiven Tumoren eine hohe Wirksamkeit bei günstigem Nutzen-/Risiko-Profil, das Selpercatinib deutlich von den damals und noch heute vorhandenen systemischen Therapien abhebt. Dies zeigte sich u. a. in den sehr geringen therapiebedingten Abbruchraten (8%) der insgesamt knapp 800 Patienten. Die Monotherapie mit Selpercatinib ermöglicht so, bei schnellem und anhaltendem Ansprechen gleichzeitig die hohen Belastungen der Patienten durch die bekannten Toxizitäten der oben genannten Therapieoptionen zu vermeiden [86, 94]. Dies bestätigen auch Daten der randomisierten kontrollierten Phase 3 Studie LIBRETTO-531 für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, bei der die klare Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber den MKI Cabozantinib und Vandetanib gezeigt werden konnte [85].

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 14 Patienten zwischen 2 und 20 Jahren (5 Patienten unter 12 Jahren) mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC.

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

Bislang standen für Patienten von 2 bis <12 Jahren lediglich die MKI Cabozantinib und Vandetanib zur Verfügung. 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 bereits im Jahr 2021 detaillierte Empfehlungen für den routinemäßigen klinischen Nachweis von Alterationen des RET-Gens publiziert worden [59].

Insgesamt bietet der hochspezifische RET-Kinase-Inhibitor Selpercatinib

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

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

Mit Selpercatinib steht bereits seit 2021 für Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC eine wirksame und verträgliche Therapieoption aus der Präzisionsonkologie zur Verfügung, die hoch-selektiv die konstitutiv aktivierte RET-Rezeptor-Tyrosinkinase inhibiert und einen signifikanten Beitrag zum Gesamtüberleben der Patienten

liefert. Seit 2026 können nun auch Kinder von 2 bis <12 Jahren im fortgeschrittenen Stadium von der Therapie mit Selpercatinib profitieren.

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-mutierten MTC [95]. 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 [96].

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) [97].

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 [97].

Für Kinder liegt die weltweite jährliche Inzidenz bei 0,03 bis 0,05 Fällen pro 100.000 Personen [16]. Bei einer Bevölkerungszahl von aktuell ca. 8,2 Mrd. bedeutet dies eine Fallzahl von 2.460 bis 4.100 pädiatrischen 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 [98]. Diese Tendenz bestätigten 2020 Li et al., die anhand von

Daten aus 24 Ländern auf fünf Kontinenten ebenfalls eine abnehmende Schilddrüsenkarzinombedingte Sterberate fanden und diese hauptsächlich auf die verbesserte Diagnostik zurückführten [99]. Auch bei Patienten unter 20 Jahren konnte anhand von Daten der amerikanischen SEER-Datenbank ein Anstieg der Inzidenz von 2% pro Jahr beobachtet werden [100, 101]. 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 [102, 103].

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, 104]. Das mediane Erkrankungsalter liegt dabei für Frauen bei 51 Jahren und für Männer bei 56 Jahren [3].

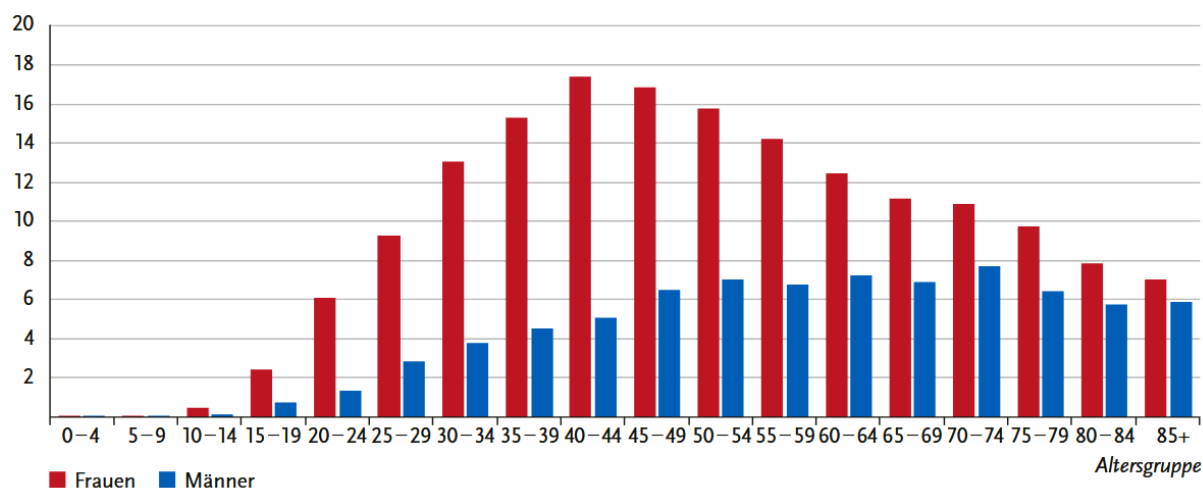


Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10-C73, Deutschland 2021-2023, je 100.000

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, 105]. Die epidemiologischen Maßzahlen für das Schilddrüsenkarzinom für die Jahre 2018 bis 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% [104].

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%

Diagnose	Altersgruppe	Geschlecht	2018	2019	2020	2021	2022	2023
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: [105]; 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) [106]. 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 [107] aus den geschätzten Inzidenzraten für Deutschland und den absoluten Überlebensraten [108]. 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 [104].

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: [106]; 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-mutierten MTC	0-1	0-1
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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-mutierten MTC“ keine öffentlichen Daten vor. Daher wurde die Zielpopulation von Selpercatinib in den zurückliegenden Verfahren des Anwendungsgebiets (Vorgangsnummern 2021-03-15-D-656, 2022-10-01-D-874 und 2025-06-01-D-1204) für Patienten ab 12 Jahren schrittweise hergeleitet

[109-111]. Dieses Vorgehen wurde vom G-BA bestätigt und stellt somit die beste verfügbare Evidenz zur Herleitung für Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC dar [69, 70, 112]. 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 mit RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom extrapoliert [113].

GKV-Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC; Erstlinienbehandlung

Seit Vorliegen des letzten Beschlusses haben sich keine wesentlichen Änderungen der verfügbaren Evidenz ergeben. Lilly zieht für den GKV-Anteil der Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC in der Erstlinie die Patientenzahlen des vorangegangenen Beschlusses von 40 bis 170 heran [69].

GKV-Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC nach Vorthherapie mit Cabozantinib/Vandetanib

Seit Vorliegen des letzten Beschlusses haben sich keine wesentlichen Änderungen der verfügbaren Evidenz ergeben. Lilly zieht für den GKV-Anteil der Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC nach Vorthherapie mit Cabozantinib/Vandetanib die Patientenzahlen des vorangegangenen Beschlusses von 5 bis 80 heran [70].

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 [104] 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 vernachlässigbaren Unterschieden der geschlechterspezifischen Inzidenz beim pädiatrischen MTC verzichtet [49]. 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 für Patienten von 0 bis 14 Jahren 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. Es ist darauf hinzuweisen, dass der Anteil an MTC innerhalb der Schilddrüsenkarzinome mit 4,5-8% relativ gering ist [3, 15]. Der errechnete Anteil ist somit mit Unsicherheit behaftet, wird aber dennoch als bestmögliche Schätzung herangezogen.

Herleitung der Zielpopulation von Selpercatinib in Deutschland

Die Zielpopulation der 2 bis <12-jährigen Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC 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-mutierten MTC			
a) GKV-Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC; Erstlinienbehandlung, Beschluss des G-BA von 2025		40	170
b) GKV-Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC nach Vortherapie mit Cabozantinib/Vandetanib, Beschluss des G-BA von 2021		5	80
Summe GKV-Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC		45	250
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; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection			
a: Aufgerundet			
Quellen: [69, 70, 104]			

Einordnung zu Patientenzahlen früherer Beschlüsse

Die ermittelten GKV-Patientenzahlen von 0 bis 1 Patient liegen etwas niedriger als die des Beschlusses von 2 bis 8 Patienten der ZVT Vandetanib für Patienten von 5 bis 18 Jahren mit fortgeschrittenem MTC [114]. Dies ist damit zu begründen, dass die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms mit steigendem Alter deutlich zunimmt (siehe Abbildung 3-2). Folglich sind in der Altersgruppe von 5 bis <18 Jahren mehr Patienten zu erwarten als von 2 bis <12 Jahren. Bei der Anzahl von 0 bis 1 Patient in der Zielpopulation handelt es sich möglicherweise dennoch um eine Unterschätzung, da bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zu Erwachsenen der Anteil an RET-Mutationen aufgrund der hohen relativen Prävalenz der hereditären Form höher liegt [19, 23, 25]. Darüber hinaus handelt es sich bei den herangezogenen Patientenzahlen des letzten Beschlusses ab 12 Jahren aus Sicht von Lilly um eine Unterschätzung, da nur inzidente Fälle betrachtet wurden. Zusammengenommen stellt die Herleitung auf Basis der aktuellsten Beschlüsse für Patienten ab 12 Jahren dennoch eine plausible Schätzung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

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 Steigerungsrate von 6,49% herangezogen [104].

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
RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung a: Fortschreibung der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit Hilfe der mittleren jährlichen Steigerungsrate 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: [104]			

Unter der Annahme einer mittleren jährlichen Steigerungsrate 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) [104].

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-mutierten MTC	Erheblicher Zusatznutzen	0-1
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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-mutierten MTC 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 [104].

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. 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.
7. 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.
8. Dettmer MS, Schmitt A, Komminoth P, Perren A. Poorly differentiated thyroid carcinoma : An underdiagnosed entity. German version. *Pathologe.* 2019;40(3):227-34.
9. 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).
10. Smallridge RC, Copland JA. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010;22(6):486-97.
11. 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.
12. 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.
13. Paparella R, Bellone G, Rizza L, Vecchia N, Ricci G, Calvani M, et al. Oncocytic Adenoma in a Pediatric Patient: A Case Report and Literature Review. *Endocrines.* 2025;6(2):22.

14. 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.
15. 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]
16. 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.
17. 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.
18. Schmid KW, Ting S, Sheu SY. Familiäre Karzinome der Schilddrüse [Familial thyroid carcinomas]. *Pathologe*. 2010;31(6):485-8.
19. Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610.
20. Larouche V, Akirov A, Thomas CM, Krzyzanowska MK, Ezzat S. A primer on the genetics of medullary thyroid cancer. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2019;26(6):389-94.
21. Kuhlen M, Frühwald MC, Dunstheimer DP, Vorwerk P, Redlich A. Revisiting the genotype-phenotype correlation in children with medullary thyroid carcinoma: a report from the GPOH-MET registry. *Pediatric Blood & Cancer*. 2020;67(4):e28171.
22. Shankar A, Kurzawinski T, Ross E, Stoneham S, Beale T, Proctor I, et al. Treatment outcome with a selective RET tyrosine kinase inhibitor selpercatinib in children with multiple endocrine neoplasia type 2 and advanced medullary thyroid carcinoma. *European Journal of Cancer*. 2021;158:38-46.
23. Starenki D, Park J-I. Pediatric medullary thyroid carcinoma. *Journal of pediatric oncology*. 2015;3(2):29.
24. Frank-Raue K, Rybicki LA, Erlic Z, Schweizer H, Winter A, Milos I, et al. Risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germline RET mutations located in exon 10. *Hum Mutat*. 2011;32(1):51-8.
25. Ji JH, Oh YL, Hong M, Yun JW, Lee HW, Kim D, et al. Identification of Driving ALK Fusion Genes and Genomic Landscape of Medullary Thyroid Cancer. *PLoS Genet*. 2015;11(8):e1005467.
26. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer*. 2006;107(9):2134-42.
27. Jasim S, Ying AK, Waguespack SG, Rich TA, Grubbs EG, Jimenez C, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2B with a RET proto-oncogene A883F mutation displays a more indolent form of medullary thyroid carcinoma compared with a RET M918T mutation. *Thyroid*. 2011;21(2):189-92.
28. Schilling T, Bürck J, Sinn HP, Clemens A, Otto HF, Höppner W, et al. Prognostic value of codon 918 (ATG-->ACG) RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Int J Cancer*. 2001;95(1):62-6.
29. Machens A, Lorenz K, Weber F, Dralle H. Genotype-specific progression of hereditary medullary thyroid cancer. *Human Mutation*. 2018;39(6):860-9.

30. Karges W, Brabant G. Schilddrüsenkarzinom – Klinik und Diagnostik. *Der Onkologe*. 2010;16(7):657-65.
31. Lockridge R, Bedoya S, Allen T, Widemann BC, Akshintala S, Glod J, et al. Psychosocial Characteristics and Experiences in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 (MEN2) and Medullary Thyroid Carcinoma (MTC). *Children*. 2022;9(6):774.
32. Brett C, Katana A, Raj M, Hrsg. EP582: A rare case of chronic diarrhoea: medullary carcinoma of the thyroid. 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.
33. 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).
34. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):450-5.
35. Karges W. Calcitonin determination for early diagnosis of medullary thyroid cancer. *Chirurg*. 2010;81(7):620, 2-6.
36. Brabant G. Clinical relevance of new normative data for TSH. *MMW Fortschr Med*. 2010;152(13):37-9.
37. Mann B, Kasten C, Hotz H, Buhr HJ. Medulläres Schilddrüsenkarzinom. *Der Onkologe*. 2000;7/2000:651-9.
38. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodere F, Chatal JF. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6077-84.
39. Giraudet F, Avan P. Auditory neuropathies: understanding their pathogenesis to illuminate intervention strategies. *Curr Opin Neurol*. 2012;25(1):50-6.
40. Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB, Kievit J, Schoones JW, Romijn JA, et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(4):534-42.
41. Giraudet AL, Taïeb D. PET imaging for thyroid cancers: Current status and future directions. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017;78(1):38-42.
42. Elisei R, Romei C. Calcitonin estimation in patients with nodular goiter and its significance for early detection of MTC: european comments to the guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid Res*. 2013;6 Suppl 1:S2.
43. Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg*. 2002;26(1):22-8.
44. Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(5):549-56.
45. 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.
46. 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.

47. 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.
48. Hannoush ZC, Weiss RE. Thyroid Hormone Replacement in Patients Following Thyroidectomy for Thyroid Cancer. *Rambam Maimonides Med J*. 2016;7(1).
49. Zhao Z, Yin XD, Zhang XH, Li ZW, Wang DW. Comparison of pediatric and adult medullary thyroid carcinoma based on SEER program. *Sci Rep*. 2020;10(1):13310.
50. 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.
51. Hadoux J, Pacini F, Tuttle RM, Schlumberger M. Management of advanced medullary thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(1):64-71.
52. Cohen R, Buchsenschutz B, Estrade P, Gardet P, Modigliani E. Causes of death in patients suffering from medullary thyroid carcinoma: Report of 119 cases. *Presse Med*. 1996;25(37):1819-22. Causes de mortalité chez les patients atteints de cancer Médullaire de la thyroïde. GETC. Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine.
53. Cancer.org. Thyroid Cancer Survival Rates, by Type and Stage. 2026. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/types/thyroid-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>. [Zugriff am: 26.03.2026]
54. Sippel RS, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Current management of medullary thyroid cancer. *Oncologist*. 2008;13(5):539-47.
55. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'etude des tumeurs à calcitonine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48(3):265-73.
56. 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.
57. Skinner MA, Wells SA, Jr. Medullary carcinoma of the thyroid gland and the MEN 2 syndromes. *Semin Pediatr Surg*. 1997;6(3):134-40.
58. Agrawal N, Jiao Y, Sausen M, Leary R, Bettegowda C, Roberts NJ, et al. Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in RET and RAS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):E364-9.
59. 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.
60. Elisei R, Lorusso L, Romei C, Bottici V, Mazzeo S, Giani C, et al. Medullary thyroid cancer secreting carbohydrate antigen 19-9 (Ca 19-9): a fatal case report. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3550-4.
61. 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.
62. Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell*. 1985;42(2):581-8.
63. 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.
64. Mulligan LM. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(3):173-86.

65. 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.
66. Arighi E, Borrello MG, Sariola H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005;16(4-5):441-67.
67. Romei C, Casella F, Tacito A, Bottici V, Valerio L, Viola D, et al. New insights in the molecular signature of advanced medullary thyroid cancer: evidence of a bad outcome of cases with double RET mutations. *J Med Genet*. 2016;53(11):729-34.
68. Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):682-7.
69. 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 (Neubewertung nach Fristablauf: Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert, Monotherapie, ab 12 Jahren). 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7539/2025-11-20_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-1204.pdf. [Zugriff am: 26.03.2026]
70. 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-mutiert, nach Cabozantinib und/oder Vandetanib Vortherapie, ≥ 12 Jahre) vom 2. September 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4999/2021-09-02_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-656_BAnz.pdf. [Zugriff am: 26.03.2026]
71. Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T. Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid*. 1996;6(4):305-10.
72. AstraZeneca GmbH. Fachinformation TAGRISSO® 40 / 80 mg Filmtabletten (Osimertinib). Stand: November 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 26.03.2026]
73. 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]
74. Roche Registration GmbH. Fachinformation Alecensa® 150 mg Hartkapseln (Alectinib). Stand: Januar 2026. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 26.03.2026]
75. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JW, et al. 2012 European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2012;1(1):5-14.
76. Wells SA, Jr., Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(2):134-41.
77. Fox E, Widemann BC, Chuk MK, Marcus L, Aikin A, Whitcomb PO, et al. Vandetanib in children and adolescents with multiple endocrine neoplasia type 2B associated medullary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19(15):4239-48.
78. Baumgartner-Parzer S. Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2). *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. 2018;11(1):23-6.

79. 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]
80. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma Version 1.2025 - March 27 2025.
81. Pottier C, Fresnais M, Gilon M, Jérusalem G, Longuespée R, Sounni NE. Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer: Breakthrough and Challenges of Targeted Therapy. Cancers (Basel). 2020;12(3).
82. Belli C, Anand S, Gainor JF, Penault-Llorca F, Subbiah V, Drilon A, et al. Progresses Toward Precision Medicine in RET-altered Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2020.
83. Sanofi B.V. Fachinformation Caprelsa® 100 mg/-300 mg Filmtabletten (Vandetanib). Stand: November 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 26.03.2026]
84. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation COMETRIQ® 20 mg/80 mg Hartkapseln (Cabozantinib). Stand: Januar 2026. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 26.03.2026]
85. 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.
86. 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.
87. Morgenstern DA, Casanova M, van Tilburg CM, Ziegler DS, Campbell M, Watt TC, et al. Safety and efficacy of selpercatinib in pediatric patients with RET-altered solid tumors: Updated results from LIBRETTO-121. Journal of Clinical Oncology. 2024;42(16_suppl):10022-.
88. Bardet S, Ciappuccini R, Lamartina L, Leboulleux S. Unusual increase in carcinoembryonic antigen despite response to selpercatinib in two patients with medullary thyroid cancer. European Thyroid Journal. 2022;11(2).
89. Matrone A, Prete A, Sartini M, Elisei R. Significant response of medullary thyroid cancer choroidal metastases to highly selective RET inhibitor selpercatinib: a case report. Ann Oncol 2021;32(11):1447-9.
90. Koehler VF, Adam P, Fuss CT, Jiang L, Berg E, Frank-Raue K, et al. Treatment of RET-Positive Advanced Medullary Thyroid Cancer with Multi-Tyrosine Kinase Inhibitors-A Retrospective Multi-Center Registry Analysis. Cancers. 2022;14(14).
91. Huang L, Jiang S, Shi Y. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001–2020). Journal of Hematology & Oncology. 2020;13(1):143.
92. Yun KM, Cohen EEW. An Era of Advances in Systemic Therapies for Advanced Thyroid Cancer. JCO Oncology Practice. 2024;20(7):899-906.
93. 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.
94. 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.
95. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Juni. 2026.

96. 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]
97. 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]
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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).
104. Lilly Deutschland GmbH. Berechnungsschritte der Angaben im Abschnitt 3.2 des Moduls 3B im Rahmen der Nutzenbewertung von Selpercatinib. 2026.
105. 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]
106. 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]
107. 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.
108. 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]
109. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Selpercatinib (Retsevmo®). Modul 3B. Fortgeschrittenes MTC mit RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib (Stand: 12. März 2021). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4528/2021-03-12_Modul3B_Selpercatinib.pdf. [Zugriff am: 26.03.2026]
110. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Selpercatinib (Retsevmo®) Modul 3B Fortgeschrittenes RET-mutiertes MTC (Stand:

- 30.09.2022) 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6084/2022_09_30_Modul3B_Selpercatinib.pdf. [Zugriff am: 26.03.2026]
111. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Selpercatinib (Retsevmo®), Modul 3B, Fortgeschrittenes RET-mutiertes MTC. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8839/2025_05_27_Modul3B_Selpercatinib.pdf. [Zugriff am: 26.03.2026]
112. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: medulläres Schilddrüsenkarzinom, RET-mutiert, Monotherapie, ab 12 Jahren). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5910/2023-03-16_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-874_BAnz.pdf. [Zugriff am: 26.03.2026]
113. 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]
114. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vandetanib (neues Anwendungsgebiet: medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter). 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2996/2017-07-06_AM-RL-XII_Vandetanib_D-270_BAnz.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	Behandlungsmodus	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-mutierten MTC	Kontinuierlich (zweimal - dreimal täglich)	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cabozantinib	Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC	Kontinuierlich	365	1	365
Vandetanib		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; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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

Cabozantinib

Cabozantinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten wird einmal täglich oral eingenommen [2]. Laut Fachinformation soll die Behandlung so lange fortgesetzt werden, bis klinisch nicht mehr von der Behandlung profitiert wird oder eine nicht akzeptable Toxizität

auftritt. Für die Behandlungsdauer von Cabozantinib 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].

Vandetanib

Laut Fachinformation nehmen Kinder im Alter von 5 Jahren bis < 12 Jahren Vandetanib einmal täglich oral ein [3]. Für die Behandlungsdauer von Vandetanib bei MTC-Patienten von 2 Jahren bis < 12 Jahren wird daher rechnerisch ein Jahr angenommen und der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von 365 Tagen zugrunde gelegt.

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 Patientengruppe	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-mutierten MTC	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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cabozantinib ^a	Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC	365	140 mg täglich entsprechend: 1 x 80 mg + 3 x 20 mg	51.100 mg (365 x 80 mg + 1.095 x 20 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	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)
Vandetanib ^b		365	<u>BSA 0,7 bis <0,9 m²:</u> 1 x täglich 100 mg	36.500 mg (365 x 100 mg)
			<u>BSA 0,9 bis <1,2 m²:</u> (7-Tage-Plan: 100-200-100-200-100-200-100 mg)	52.143,90 mg: (365 x 142,86 mg ^c)
			<u>BSA 1,2 bis <1,6 m²:</u> 1 x täglich 200 mg	73.000 mg: (730 x 100 mg)
BSC		Patientenindividuell unterschiedlich		
BSA: Körperoberfläche; BSC: Best Supportive Care; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection a: Laut Fachinformation ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Cabozantinib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bisher noch nicht erwiesen [2]. Es liegt demnach keine Dosierungsempfehlung für pädiatrische Patienten vor. b: Da es sich bei fortgeschrittenem RET-mutierten MTC um ein palliatives Setting handelt, welches eine kontinuierliche Gabe erfordert, wurde auf eine Darstellung des Induktionsjahres verzichtet. c: Gerundet auf zwei Nachkommastellen				

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

Cabozantinib

Die empfohlene Dosis von Cabozantinib beträgt 140 mg einmal täglich, eingenommen als eine orangefarbene 80 mg-Kapsel und drei graue 20 mg-Kapseln [2]. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 365 x 80 mg-Kapseln und 1.095 x 20 mg-Kapseln (51.100 mg pro Patient pro Jahr).

Vandetanib

Die Dosierung von Vandetanib bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter richtet sich nach der BSA [3].

Bei Kindern mit einer BSA von 0,7 bis <0,9 m² ergibt sich nach dem ersten Behandlungsjahr ein jährlicher Verbrauch von 365 x 100 mg Kapseln (36.500 mg pro Patient pro Jahr). Bei Kindern mit einer BSA von 0,9 bis <1,2 m² ergibt sich gemäß dem 7-Tage-Plan (100-200-100-200-100-200-100) nach dem ersten Behandlungsjahr ein jährlicher Verbrauch von 365 x 142,86 mg (52.143,90 mg pro Patient pro Jahr). Bei Kindern mit einer BSA von 1,2 bis <1,6 m² ergibt sich nach dem ersten Behandlungsjahr ein jährlicher Verbrauch von 730 x 100 mg Kapseln (73.000 mg pro Patient pro Jahr) [3].

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 abzuziehen, 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 Hartkapsel 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		
Cabozantinib	COMETRIQ® (PZN 10357826) 112 Hartkapseln (28 x 80 mg, 84 x 20 mg) 5.502,36 €	5.189,64 € (310,95 €; 1,77 €)
Vandetanib	Caprelsa® (PZN 09279707) 30 Filmtabletten à 100 mg 2.408,31 €	2.272,29 € (134,25 €; 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 Abs. 1 SGB V) 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 von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cabozantinib	Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		
Vandetanib		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.		
BSC		Patientenindividuell unterschiedlich		
BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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 des RET-Mutationsstatus

Die Testung des Mutationsstatus stellt eine generelle Voraussetzung für die Einleitung einer Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Von der ESMO sind bereits detaillierte Empfehlungen für den routinemäßigen klinischen Nachweis von Alterationen des RET-Gens publiziert worden [7]. Die Testung des Mutationsstatus kann somit als Routineuntersuchung vor Beginn jedweder Therapie bei Patienten mit MTC 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***Cabozantinib***

Für Cabozantinib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Vandetanib

Für Vandetanib 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 3-6 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

Cabozantinib

Für Cabozantinib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Vandetanib

Für Vandetanib 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-mutierten MTC	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Cabozantinib	Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
Vandetanib		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
BSC		Patientenindividuell unterschiedlich	
BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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 bzw. 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	Jahres-therapiekosten 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-mutierten MTC	<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					
Cabozantinib	Kinder von 2 bis <12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC	67.650,66 €	-	-	67.650,66 €
Vandetanib		<u>BSA 0,7 bis <0,9 m²:</u> 27.646,20 €	-	-	<u>BSA 0,7 bis <0,9 m²:</u> 27.646,20 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. 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	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
		<u>BSA 0,9 bis <1,2 m²:</u> 39.495,35 €			<u>BSA 0,9 bis <1,2 m²:</u> 39.495,35 €
		<u>BSA 1,2 bis <1,6 m²:</u> 55.292,39 €			<u>BSA 1,2 bis <1,6 m²:</u> 55.292,39 €
		Patientenindividuell unterschiedlich			
BSC					
BSA: Körperoberfläche; BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; m²: Quadratmeter; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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-mutierten MTC. Aufgrund der klaren Leitlinienempfehlung für erwachsene Patienten und der grundsätzlichen Überlegenheit der Therapie mit Selpercatinib im Vergleich zu Multikinaseinhibitoren ist nicht von einer Einschränkung der Versorgungsanteile auszugehen [8, 9]. Bei der Herleitung der Patientenzahlen wurde nicht berücksichtigt, dass nicht alle MTC-Patienten vor Beginn einer systemischen Therapie auf den RET-Mutations-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 wurde 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. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation COMETRIQ® 20 mg/80 mg Hartkapseln (Cabozantinib). Stand: Januar 2026. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 26.03.2026]
3. Sanofi B.V. Fachinformation Caprelsa® 100 mg/-300 mg Filmtabletten (Vandetanib). Stand: November 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 26.03.2026]
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 3B 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]
9. 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.

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 Arzneimittelwirkung (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.
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.

Unerwünschte Arzneimittelwirkung (ADR)		Dosisanpassung
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.
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 (T_4) in Triiodthyronin (T_3) 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 IIB (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

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
	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)
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 pädiatrischen Patienten	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 3.4.5 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. <i>Seite 9, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung der SmPC</i>	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) CTIS: Clinical Trials Information System; NCT: National Clinical Trial (-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.