



DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

5. September 2024

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Selpercatinib
beim *RET*-fusionspositiven Schilddrüsenkarzinom
(refraktär gegenüber Radiojod,
Erstlinie oder nach systemischer Vortherapie, ≥ 12 Jahre)**

veröffentlicht am 15. August 2024

Vorgangsnummer 2024-05-15-D-1061

IQWiG Bericht Nr. 1840

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Selpercatinib (Retsevmo®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Remissionsdauer / progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Selpercatinib (Retsevmo®) ist ein weiteres Verfahren zu diesem Arzneimittel beim Schilddrüsenkarzinom. Selpercatinib ist jetzt auch zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, das refraktär gegenüber radioaktivem Jod ist. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppen	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
nicht systemisch vorbehandelt (Erstlinientherapie)	Sorafenib oder Lenvatinib	nicht quantifizierbar, mindestens gering	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
Nach vorangegangener Therapie mit einem Proteinkinase-Inhibitor	Sorafenib oder Lenvatinib oder Best Supportive Care	nicht quantifizierbar, mindestens gering	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Patientenpopulation des fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom mit Refraktärität gegenüber radioaktivem Jod ist klein, eine Subgruppenbildung ist nicht zielführend.
- Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht den aktuellen Empfehlungen.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist LIBRETTO-001, eine offene, internationale, multizentrische Phase-1/2-Basket-Studie. Die Subgruppe der nicht systemisch Vorbehandelten bestand aus 16 Pat.
- Selpercatinib führte bei etwa 94% der Pat. zu einer Remission. Die progressionsfreie Überlebensrate nach 24 Monaten lag bei über 70%, die Gesamtüberlebensrate über 90%. In einer aktuellen Publikation von LIBRETTO-001 aus dem August 2024 besteht das ausgewertete Kollektiv aus 24 Pat. Die publizierten Daten bestätigen die Ergebnisse im Dossier.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Selpercatinib den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Selpercatinib ist eine weitere Option in der Therapie des fortgeschrittenen, RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom bei Pat., die refraktär gegenüber radioaktivem Jod sind. Im indirekten Vergleich und in Erfahrungsberichten aus der Versorgung ist die Wirksamkeit von Selpercatinib höher und die Verträglichkeit besser als bei Therapie mit Lenvatinib oder Sorafenib. Ein Zusatznutzen für Selpercatinib ist angesichts der sehr kleinen Patientenzahl und mangels eines direkten Vergleichs nicht belegt.

2. Einleitung

Das Schilddrüsenkarzinom ist die häufigste, maligne Erkrankung des endokrinen Systems. Die Zahl aller Neuerkrankten an Schilddrüsenkarzinom in Deutschland wurde für das Jahr 2020 auf 3.980 Frauen und 1.780 Männer geschätzt [1]. Die meisten Schilddrüsenkarzinome entstehen aus maligne transformierten, follikulären Zellen und werden histologisch in papilläre (72%), follikuläre (12%), Hürthle-Zell- und anaplastische Karzinome unterteilt. Die ersten drei Subentitäten werden auch unter dem Oberbegriff des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (engl.: Differentiated Thyroid Cancer (DTC)) zusammengefasst.

Die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinom ist in Deutschland und anderen Staaten der westlichen Welt in den letzten Jahren deutlich angestiegen, allerdings vor allem bei den papillären Karzinomen im Durchmesser <2 cm, die bei Ultraschalluntersuchung aus anderer Indikation diagnostiziert wurden.

Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im lokal begrenzten Stadium besteht eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation, adjuvante Radiojodtherapie und konsekutive TSH-Suppression.

3. Stand des Wissens

In der Pathogenese metastasierter, differenzierter Schilddrüsenkarzinome sind unterschiedliche Signalwege aktiviert. Häufig sind aktivierende Mutationen in *BRAF*, *HRAS*, *KRAS* und *NRAS*, seltener kommen aktivierende Fusionsereignisse vor, die in 6-8% das *RET*-Gen betreffen [2, 3]. Die Fusionspartner sind unterschiedlich, führen aber gemeinsam zur Aktivierung der MAPK- und PI3K-Signalübertragungswege. Anders als beim medullären Schilddrüsenkarzinom kommen beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom *RET*-Mutationen nicht vor. Auch beim follikulären Schilddrüsenkarzinom sind *RET*-Fusionen kaum beschrieben, sie finden sich jedoch gelegentlich auch beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom [4-8].

Selpercatinib ist ein hoch selektiver, ATP-kompetitiver Inhibitor der RET-Kinase. Es war bisher zugelassen beim fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom für Pat., die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen.

Ergebnisse zum frühen Einsatz von Selpercatinib sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Selpercatinib in der Therapie von Pat. mit RET-fusionspositivem Schilddrüsenkarzinom bei Refraktärität gegenüber Radiojod

Studie / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ-R ³	ÜLZ ⁴	ÜLR ⁵
LIBRETTO-001	Erstlinientherapie nach Radiojodrefraktärität	-	Selpercatinib	16	93,8 ⁶	83,6	n. e. ⁷	92,3
LIBRETTO-001	nach TKI Vortherapie	-	Selpercatinib		-	-	-	-

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ-R – progressionsfreies Überlebensrate, nach 24 Monaten in %; ⁴ ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁵ ÜLR – Gesamtüberlebensrate, nach 24 Monaten in %; ⁶ Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ n.e. – Median nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Selpercatinib

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat Sorafenib oder Lenvatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften.

4.2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist LIBRETTO-001, eine multizentrische, offene Phase-1/2-Basket-Studie, in die Pat. mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und Nachweis einer *RET*-Genfusion aufgenommen wurden.

Datenschnitt war der 15. Juni 2021.

Daten aus der Basket-Studie wurden in Peer-Review-Journals publiziert [9].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit malignen Erkrankungen. Sie war einer der sekundären Endpunkte in der Zulassungsstudie. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht. Die Überlebensrate nach 24 Monaten lag bei den nichtvorbehandelten Pat. bei über 90%.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Remissionsrate

Die Remissionsrate war primärer Endpunkt von LIBRETTO-001. Die Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Remissionsrate lag bei den nicht systemisch vorbehandelten Pat. bei 93,8%, bei einem Pat. wurde eine stabile Erkrankung (SD) erreicht.

In der aktuellen Publikation mit 24 Pat. lag die Ansprechrate bei 95,8% [9].

4. 3. 2. 2. Remissionsdauer / Progressionsfreies Überleben

Die Nachbeobachtungszeiten im Dossier sind kurz. Die Raten des progressionsfreien Überlebens lagen nach 12 Monaten bei 60% und nach 24 Monaten bei 30%. liegen zwischen 65 und 75%.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Patient-Reported Outcome wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 erfasst. In der deskriptiven Analyse der intraindividuellen Vergleiche zeigen sich sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen. Eine valide Auswertung ist angesichts der kleinen Zahl nicht möglich.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschten Ereignisse im CTCAE Grad $\geq 3/4$ lag bei 55,6%. Das Spektrum entspricht dem der Gesamtpopulation von LIBRETTO-001.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Selpercatinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [10].

ESMO-MCBS v1.1 Selpercatinib 3

6. Kombinationstherapie

Selpercatinib wird regelhaft als Monotherapie und nicht in Kombinationen appliziert.

7. Diskussion

Das *RET*-fusionspositive Schilddrüsenkarzinom ist eine kleine, distinkte Tumorentität. Formal erfüllt es die Kriterien einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug Status).

Bei Pat. mit Radiojod-Refraktärität zeigt Selpercatinib eine hohe Wirksamkeit. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:

Subgruppenbildung

Eine Subgruppe mit 2 Pat. ist bestenfalls von akademischem Interesse, eine Subgruppenbildung ist in diesem Verfahren nicht sinnvoll.

Studiendesign

Aussagekräftig in Bezug auf einen Zusatznutzen in dieser Indikation ist nur eine randomisierte Studie mit Vergleich von Selpercatinib gegenüber einem oder mehreren Multikinase-Inhibitoren.

Klinische Relevanz

Sorafenib und Lenvatinib sind wirksame Substanzen. Allerdings liegen die Ansprechraten in der Gesamtpopulation z. B. für Lenvatinib mit 64,2% deutlich unterhalb von der Ansprechrate bei Selpercatinib. Im Einzelfall wird das zu erwartende Nebenwirkungsspektrum über die Wahl des Medikamentes mit entscheiden.

Selpercatinib ist eine weitere Option in der Therapie des fortgeschrittenen, *RET*-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär gegenüber radioaktivem Jod ist. Ein Zusatznutzen ist angesichts der sehr kleinen Patientenzahl und mangels eines direkten Vergleichs nicht belegt.

8. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Rieke D et al.: Präzisionsonkologie, Juli 2024. [Präzisionsonkologie — Onkopedia](#)
3. Gouda MA, Nelson BE, Buschhorn L et al.: Tumor-agnostic precision medicine from the AACR GENIE database: clinical implications. Clin Cancer Res 29:2753-2760, 2023. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-23-0090](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-0090)
4. Santoro M., Moccia M., Federico G., Carlomagno F: *RET* Gene Fusions in Malignancies of the Thyroid and Other Tissues. Genes 11:424, 2020. DOI: [10.3390/genes11040424](https://doi.org/10.3390/genes11040424)
5. Macerola E, Poma AM, Vignali P et al.: Molecular Genetics of Follicular-Derived Thyroid Cancer. Cancers 13:1139, 2021. DOI: [10.3390/cancers13051139](https://doi.org/10.3390/cancers13051139)
6. Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES et al.: Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. Clin Can Res 24:3059-3068, 2018. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-18-0373](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0373)
7. Van der Tuin K, Garcia MV, Corver WE et al.: Targetable gene fusions identified in radioactive iodine refractory advanced thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol 180K:235-241, 2019. DOI: [10.1530/EJE-18-0653](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0653)
8. Busaidy NL, Cabanillas ME. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. J Thyroid Res 2012:618985. 2012. DOI: [10.1155/2012/618985](https://doi.org/10.1155/2012/618985)
9. Wirth LJ, Brose MS, Subbiah V 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 Aug2, 2024. DOI: [10.1200/JCO.23.02503](https://doi.org/10.1200/JCO.23.02503)

10. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Prof. Dr. Christine Dierks (Universitätsmedizin Halle, Hämatologie und Onkologie), Prof. Dr. Martin Fassnacht (Universitätsklinikum Würzburg, Endokrinologie und Diabetologie) erarbeitet.