



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

23. Januar 2023

Gemeinsame Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib

veröffentlicht am 2. Januar 2023

Vorgangsnummer 2022-10-01-D-874

IQWiG Bericht Nr. 1479

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. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Selpercatinib (Retsevmo®) ist ein weiteres Verfahren beim *RET*-mutierten, medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC). Selpercatinib ist jetzt auch zugelassen in der Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten (Pat., ab 12 Jahre) mit fortgeschrittenem MTC und Nachweis einer *RET*-Mutation im Tumorgewebe oder in der Keimbahn. 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: Vorschläge zum Zusatznutzen von Selpercatinib

Subgruppe	ZVT	pU		G-BA	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	Vandetanib oder Cabozantinib	nicht quantifizierbar, mindestens gering	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung der ZVT entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist LIBRETTO-001, eine offene, internationale, multizentrische Phase-1/2-Basket-Studie. Ausgewertet wurden für die Teilpopulation MTC A (ohne vorangegangene Therapie mit Multikinase-Inhibitoren, MKI) 142 Pat. mit fortgeschrittenem *RET*+ MTC. 19% der Pat. hatten bereits eine systemische Vortherapie, jedoch weder Vandetanib noch Cabozantinib, erhalten.
- Selpercatinib führte bei 95% dieser Pat. zu einer Remission, dominierend zu einer partiellen Remission. Die mediane progressionsfreie Überlebensrate nach 24 Monaten lag bei 81,1%, die Gesamtüberlebensrate bei 95%.
- Die häufigsten unerwünschten Ereignisse betrafen Xerostomie (Mundtrockenheit), Diarrhoe, Hypertonie, Fatigue und Ödeme.
- Im intraindividuellen Vergleich zeigten sich mehr Verbesserungen als Verschlechterungen in den globalen Skalen zu Parametern der Lebensqualität.
- 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 ein hoch wirksames, molekular zielgerichtetes Arzneimittel für Pat. mit fortgeschrittenem MTC und Nachweis einer *RET*-Mutation. Im indirekten Vergleich sind die Ansprechraten deutlich höher als die Daten der zugelassenen Multikinase-Inhibitoren, die Rate schwerwiegender und belastender Nebenwirkungen ist niedriger. Für eine endgültige Bewertung des Zusatznutzens sind direkt vergleichende Studien erforderlich.

2. Einleitung

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist ein seltener, von den C Zellen der Schilddrüsen ausgehender Tumor. MTCs machen etwa 5% aller neu diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome aus. Die Zahl aller Neuerkrankten am Schilddrüsenkarzinom in Deutschland wurde für das Jahr 2022 auf 5.000 Frauen und 2.200 Männer geschätzt [1]. Bei Pat. mit MTC besteht häufig eine genetische Prädisposition.

Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im lokal begrenzten Stadium besteht eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation [2]. Der individuelle Krankheitsverlauf von Pat. mit MTC mit fortgeschrittener Erkrankung ist sehr variabel. Chemotherapie ist lediglich bei aggressiven Verläufen im fortgeschrittenen Stadium eine Therapieoption (off label) auf Basis kleiner Fallserien. Die Remissionsraten liegen hier unter 20% [3-5].

3. Stand des Wissens

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

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

Die Therapiesituation beim fortgeschrittenen und metastasierten MTC hat sich in den letzten 10 Jahren durch die Zulassung der beiden Multikinase-Inhibitoren Cabozantinib und Vandetanib deutlich verbessert [7, 8]. Ihr Einsatz erfolgt unabhängig vom Vorliegen einer *RET*-Mutation, für Vandetanib wurde kürzlich die Zulassung anhand retrospektiver Analysen der Pat. In der Zulassungsstudie auf *RET*-mutierte MTC beschränkt. Für Cabozantinib wurde ein objektives Ansprechen unabhängig vom Vorliegen einer *RET*- oder *HRAS*-Mutation gezeigt [9]. Für Cabozantinib wurde gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens lediglich in der Gruppe der Pat. mit einer *RET M918T* Mutation nachgewiesen [8]. Metaanalysen zeigen Erfolge und Defizite auf [10].

Selpercatinib ist ein hoch selektiver, ATP-kompetitiver Inhibitor der *RET*-Kinase. Es ist seit 2021 für die EU bei vorbehandelten Pat. mit *RET*-mutierten MTC zugelassen.

Die Ergebnisse der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Selpercatinib in der Therapie von Pat. mit *RET*mut MTC

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁵
LIBRETTO-001 [11], Dossier	fortgeschritten, metastasiert, ohne Vorbehandlung mit Cabozantinib oder Vandetanib	-	Selpercatinib	142	81 ⁶	81,1	95,0 ⁷

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebensrate, nach 24 Monaten in %; ⁵ ÜL – Gesamtüberlebensrate, nach 24 Monaten in %; ⁶ Ergebnis für Neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von Selpercatinib

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat eine systemische Therapie mit Cabozantinib oder Vandetanib als ZVT festgelegt. Das entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Allerdings weichen die Zulassungsbestimmungen dahingehend ab, dass der Einsatz der beiden Multikinase-Inhibitoren auf fortschreitende und symptomatische Erkrankungen begrenzt ist. Das entspricht allerdings auch dem klinischen Vorgehen.

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. Aufgenommen in diese Analyse wurde Pat. mit fortgeschrittenem MTC ohne Vortherapie mit Vandetanib oder Cabozantinib. Die Aufschlüsselung der Pat. zeigt:

- ohne systemische Vorbehandlung	115 (81%)
- mit systemischer Vorbehandlung	27 (19%)
o MKI, jedoch nicht Vandetanib oder Cabozantinib	10 (7,0%)
o Chemotherapie	5 (3,5%)

Datenschnitt war der 24. September 2021.

Daten aus der Basket-Studie wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5].

Daten aus der in China durchgeführten Phase-II-Studie LIBRETTO-321 mit 29 Pat. wurden nicht im Dossier ausgewertet. Die Daten sind ebenfalls in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].

Im Dossier werden indirekte Vergleiche mit publizierten Daten zu Cabozantinib, Vandetanib und aus einer retrospektiven deutschen Studie [11] durchgeführt.

4. 3. Endpunkte

Die im Dossier ausgewertete Population umfasst die Pat. der LIBRETTO-001-Studie, die keine Vortherapie mit Vandetanib oder Cabozantinib erhalten hatten. Die Population der mit MKI vorbehandelten Pat. wird nicht separat ausgewertet.

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit malignen Erkrankungen. Sie war einer der sekundären Endpunkte in der Zulassungsstudie. Allerdings ist die krebspezifische Mortalität bei Pat. mit MTC niedrig. Deshalb wird die Gesamtüberlebenszeit beim fortgeschrittenen MTC regelhaft nicht als primärer Studienendpunkt gewählt.

Die Überlebensrate nach 24 Monaten lag bei den Pat. in LIBRETTO-001 bei 95%.

MTC-Pat. sind heute vor allem durch die Nebenwirkungen der Therapie und den Umgang mit der chronischen Krebserkrankung beeinträchtigt.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit wurde in LIBRETTO-001 nicht erreicht. Die Rate progressionsfreier Überlebenszeit lag nach 2 Jahren bei 81,1%.

65,5% der Pat. erreichten eine partielle, 15,5% eine komplette Remission. Darüber hinaus wurde bei 13,4% der Pat. eine stabile Erkrankungsphase über mindestens 16 Wochen erzielt.

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

Patient-Reported Outcome wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 erfasst. Dabei zeigte sich im intraindividuellen Vergleich bei einer größeren Rate von Pat. eine Verbesserung im globalen Gesundheitszustand, bei der emotionalen Funktion, bei der Rollenfunktion und bei der sozialen Funktion. Bei den kognitiven Funktionen berichteten mehr Pat. über eine Verschlechterung als über eine Verbesserung.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse im CTCAE Grad $\geq 3/4$ beziehen wir uns auf die Gesamtauswertungen von LIBRETTO-001. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse im CTCAE Grad $\geq 3/4$ waren arterielle Hypertonie (18%), Anstieg der Transaminasen (8 bzw. 9%). Häufigste Nebenwirkungen aller Schweregrade waren Xerostomie, Diarrhoe, Hypertonie, Fatigue und Ödeme.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht fokussiert auf die Bewertung der indirekten Vergleiche zwischen den Daten aus LIBRETTO-001 und Studien mit anderen, in dieser Indikation zugelassenen Arzneimitteln. Die Vergleiche werden als nicht valide bewertet.

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 [13].

ESMO-MCBS v1.1 Selpercatinib 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Das *RET*-mutierte MTC ist eine kleine, distinkte Tumorentität. Formal erfüllt es die Kriterien einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug Status). Allerdings hat Selpercatinib im Unterschied zu Cabozantinib keinen Orphan-Drug-Status.

Die Therapiemöglichkeiten beim fortgeschrittenen oder metastasierten MTC haben sich durch die Zulassungen von Vandetanib und Cabozantinib erweitert.

Basis der frühen Nutzenbewertung ist die Basket-Studie LIBRETTO-001 bei Pat. mit soliden Tumoren und Nachweis von *RET*-aktivierenden Mutationen. Die größten Populationen bildeten Pat. mit NSCLC und Pat. mit Schilddrüsenkarzinom.

Die Wirksamkeit von Selpercatinib beim *RET*-mutiertem MTC ist sehr hoch. Mehr als 90% der Pat. erreichten eine partielle oder sogar eine komplette Remission. Die Remissionen sind nachhaltig, die progressionsfreie Überlebensrate nach 2 Jahren lag bei über 80%.

Ein direkter Vergleich mit anderen Therapieoptionen liegt für das *RET*-mutiertem MTC nicht vor. Im indirekten Vergleich liegen die Remissionsraten eindeutig oberhalb der Ergebnisse von Cabozantinib oder Vandetanib. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse liegt erheblich unter den beiden Multi-kinase-Inhibitoren. Das betrifft u. a. die Häufigkeit von Diarrhoen und von Hand-Fuß-Syndromen. Konsistent mit der wesentlich besseren Verträglichkeit und der in der Regel höheren Lebensqualität unter Selpercatinib, verglichen mit Cabozantinib oder Vandetanib, wurde die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse nur in 5,6% der Pat. unterbrochen (vergleiche Cabozantinib: 16%).

Ein Antrag auf Zulassung von Pralsetinib, einem weiteren RET-Inhibitor, wurde kürzlich vom pharmazeutischen Unternehmer zurückgezogen.

Selpercatinib ist ein hoch wirksames, gezieltes Arzneimittel für Pat. mit fortgeschrittenem MTC und Nachweis einer *RET*-Mutation. Im indirekten Vergleich sind die Ansprechraten höher als die Daten der zugelassenen Multikinase-Inhibitoren. Die Rate schwerer und belastender Nebenwirkungen ist niedriger. Die klinische Erfahrung mit Selpercatinib lässt zusammen mit der aktuellen Studienlage einen Zusatznutzen im Vergleich zu Cabozantinib und Vandetanib sehr wahrscheinlich erscheinen. Für eine klare Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind direkt vergleichende Studien erforderlich, die aktuell durchgeführt werden.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2017/2018, Häufigkeiten und Trends, 2021. <http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. Roman S, Lin R, Sosa JA: Prognosis of medullary thyroid cancer. *Cancer* 107:34-42, 2006. DOI: [10.1002/cncr.22244](https://doi.org/10.1002/cncr.22244)
3. Hadoux J, Schlumberger M. Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31(3): 335–347, 2017. DOI:
4. Wu LT, Averbuch SD, Ball DW et al.: Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Cancer* 73:432-436, 1994. DOI: [10.1002/1097-0142\(19940115\)73:2<432::aid-cncr2820730231>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940115)73:2<432::aid-cncr2820730231>3.0.co;2-k)
5. Deutschbein T, Matuszczyk A, Moeller LC et al.: Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: a single-center experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 119:540-543, 2011. DOI: [10.1055/s-0031-1279704](https://doi.org/10.1055/s-0031-1279704)
6. Romei C, Ciampi R, Casella F et al.: RET mutation heterogeneity in primary advanced medullary thyroid cancers and their metastases. *Oncotarget* 9:9875-9884, 2018. DOI: [10.18632/oncotarget.23986](https://doi.org/10.18632/oncotarget.23986)
7. Wells Jr SA, Robinson BG, Gagel RF et al.: Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 30:134-141, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.35.5040](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5040)
8. Schlumberger M, Elisei R, Müller S et al.: Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 28:2813-2819, 2018. DOI: [10.1093/annonc/mdx479](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx479)
9. Sherman SI, Clary DO, Elisei R et al.: Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer* 122:3856-3864, 2016. DOI: [10.1002/cncr.30252](https://doi.org/10.1002/cncr.30252)
10. Efstathiadou ZA, Tsentidis C, Bargiota A et al.: Benefits and Limitations of TKIs in Patients with Medullary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J* 10:125-129, 2021. DOI: [10.1159/000509457](https://doi.org/10.1159/000509457)
11. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B et al.: Efficacy of Selpercatinib in *RET*-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 383:825-835, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2005651](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005651)
12. Koehler VF, Adam P, Frank-Raue K et al.: Real-World Efficacy and Safety of Cabozantinib and Vandetanib in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid* 31:459-469, 2021. DOI: [10.1089/thy.2020.0206](https://doi.org/10.1089/thy.2020.0206)

13. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-227-1>

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Prof. Dr. Martin Fassnacht (Universitätsklinikum Würzburg, Endokrinologie und Diabetologie), Prof. Dr. Michael Kreißl (Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin) und Prof. Dr. Dr. Matthias Kroiß (LMU Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, München) erarbeitet.