



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. September 2025

**Gemeinsame Stellungnahme
zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V –
Neubewertung nach Fristablauf**

Selpercatinib

veröffentlicht am 1. September 2025

Vorgangsnummer 2025-06-01-D-1204

IQWiG Bericht Nr. 2078

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. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Selpercatinib (Retsevmo®) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren festgelegten Frist durchgeführt. Selpercatinib war zugelassen worden in der Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten (Pat., ab 12 Jahre) mit fortgeschrittenem MTC und Nachweis einer *RET*-Mutation im Tumorgewebe oder in der Keimbahn. Im ersten Verfahren war kein Beleg für einen Zusatznutzen festgelegt worden. Der Beschluss war zum 1. Juni 2025 befristet. Der G-BA hat jetzt das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu denselben Schlussfolgerungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Selpercatinib

Subgruppe	ZVT	pU		G-BA	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	Vandetanib oder Cabozantinib	erheblich	Hinweis	erheblich	Hinweis

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung der ZVT entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.
- Basis dieser Nutzenbewertung ist LIBRETTO-531, eine internationale, multizentrische, randomisierte Phase-3-Studie zum Vergleich von Selpercatinib vs Cabozantinib/Vandetanib. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten von Selpercatinib. Im Kontrollarm konnte Cabozantinib oder Vandetanib eingesetzt werden. Crossover bei Progress war im Studiendesign vorgesehen.
- Selpercatinib führte gegenüber Cabozantinib/Vandetanib zur signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur signifikanten Verlängerung von progressionsfreier und Gesamtüberlebenszeit, und zur Reduktion der Rate schwerer unerwünschter Ereignisse.
- Selpercatinib führte in mehreren Skalen zu Parametern von Lebensqualität/Patient-Reported-Outcome zu Verbesserungen gegenüber dem Kontrollarm.
- Der IQWiG Bericht identifiziert die positiven Effekte zugunsten von Selpercatinib.

Selpercatinib ist der Standard in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, *RET*-mutierten, medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC). Der Einsatz in dieser Indikation entspricht den Empfehlungen der aktuellen S3 Leitlinie zum Schilddrüsenkarzinom.

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 Tyrosinkinasen 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 hatte sich in den letzten 13 Jahren zunächst durch die Zulassung der beiden Multikinase-Inhibitoren Cabozantinib und Vandetanib deutlich verbessert [7, 8]. Ihr Einsatz erfolgte unabhängig vom Vorliegen einer *RET*-Mutation, für Vandetanib wurde später die Zulassung anhand retrospektiver Analysen der Pat. aus der Zulassungsstudie auf *RET*-mutierte MTC beschränkt.

Selpercatinib ist ein hoch selektiver, ATP-kompetitiver Inhibitor der *RET*-Kinase. Es war zuerst 2021 für vorbehandelte Pat. mit *RET*-mutierten MTC zugelassen, dann auf der Basis der Phase-1/2-Basket-Studie LIBRETTO 531 auch für Pat. mit fortgeschrittenem *RET*+ MTC ohne vorherige Therapie mit einem TKI. Im Dossier waren indirekte Vergleiche mit publizierten Daten zu Cabozantinib, Vandetanib und aus einer retrospektiven deutschen Studie [11] durchgeführt worden. Der G-BA hatte dennoch keinen Zusatznutzen zuerkannt.

Jetzt wurden Daten der randomisierten Studie LIBRETTO-531 vorgelegt. 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, ohne Vortherapie mit einem TKI	-	Selpercatinib	142	81 ⁶	81,1	95,0 ⁶
LIBRETTO-531 [12], Dossier	fortgeschritten	Cabozantinib oder Vandetanib	Selpercatinib	291 (2:1)	43,9 vs 82,4 p < 0,001	13,9 vs n.e. 0,202 ⁷ p < 0,0001	n.e. vs n.e. ⁸ 0,275 p = 0,0007

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜL - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n.e. – Median nicht erreicht;

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.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist LIBRETTO-531, eine multizentrische, randomisierte Phase-3-Studie, in die Pat. mit fortgeschrittenem, medullärem Schilddrüsenkarzinom 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:

- systemische und lokoregionäre Vorbehandlung 6 (2,1%)
- Kontrollarm (98 Pat.)
 - o Cabozantinib 73
 - o Vandetanib 25

Studienbeginn war der 11. Februar 2020. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Selpercatinib-Arms. Zweiter Datenschnitt war der 11. März 2024.

Daten aus der Zulassungsstudie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [12].

4. 3. Endpunkte

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 krebsspezifische Mortalität bei Pat. mit MTC niedrig. Deshalb wird die Gesamtüberlebenszeit beim fortgeschrittenen MTC regelhaft nicht als primärer Studienendpunkt gewählt.

Die projizierte Überlebensrate nach 36 Monaten lag bei den Pat. in LIBRETTO-531 bei 90,6%, im Kontrollarm bei 73,3%.

Crossover war in der Zulassungsstudie erlaubt und wurde mittels Zensierung in den Auswertungen berücksichtigt.

4. 3. 2. Morbidität

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

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit wurde durch Selpercatinib signifikant verlängert. Der Median war in LIBRETTO-531 beim zweiten Datenschnitt nicht erreicht, im Kontrollarm lag er bei 13,9 Monaten.

63,2% der Pat. im Selpercatinib-Arm erreichten eine partielle, 19,2% eine komplette Remission. Die Gesamtansprechrate lag im Selpercatinib-Arm bei 82,4%, im Kontrollarm bei 43,9%.

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

Patient-Reported Outcome wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 erfasst. Dabei zeigten sich Unterschiede zugunsten von Selpercatinib bei Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Diarrhoe.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 lag bei 52,8% im Selpercatinib- und bei 76,3% im Kontrollarm. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 unter Selpercatinib waren arterielle Hypertonie (18,7%), Anstieg der Transaminasen und Verlängerung der QT-Zeit.

Die Rate an Therapieabbrüchen lag bei 26,8% im Kontroll- vs 4,7% im Selpercatinib-Arm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG identifiziert die positiven Effekte zugunsten von Selpercatinib.

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 (vorläufig)

6. Kombinationstherapie

Selpercatinib wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.

7. Diskussion

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 hatten sich durch die Zulassungen von Vandetanib und Cabozantinib, später durch Selpercatinib erweitert.

Die Studie LIBRETTO-531 erfüllt die Forderungen, die im Rahmen der ersten frühen Nutzenbewertung von Selpercatinib in dieser Indikation erhoben wurden. LIBRETTO-531 basiert auf dem direkten Vergleich von Selpercatinib mit der vorherigen Standardtherapie Cabozantinib oder Vandetanib. Aufgrund der bereits vorliegenden Daten aus LIBRETTO-001 wurde eine 2:1 Randomisierung zugunsten des Selpercatinib-Arms und die Möglichkeit eines Crossover, inhaltlich eher eines Switches, integriert.

Die Studie zeigt in allen Endpunkten eine Überlegenheit von Selpercatinib. Das spiegeln auch die Vorschläge des pharmazeutischen Unternehmers und des IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens wider.

Die Vorschläge (erheblicher Zusatznutzen) sind nicht mit den Ergebnissen der ESMO MCBS kongruent. Hier ist zu berücksichtigen, dass die ESMO MCBS Bewertung vorläufig ist, da sie auf der Publikation von 2023 beruhen, und die Forderung einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 3 Jahren für die Bewertung der Gesamtüberlebenszeit zu diesem Zeitpunkt nicht erfüllt war.

Zusammenfassend ist Selpercatinib der neue Standard in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, *RET*-mutierten, medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC).

8. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut.
<http://www.gekid.de/Atlas/CurrentVersion/atlas.html>
2. S3 Leitlinie Schilddrüsenkarzinom, Juli 2025. [Schilddrüsenkarzinom](#)
3. Hadoux J, Schlumberger M. Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31(3): 335–347, 2017. DOI:
4. Wu LT, Averbuch SD, Ball DW et al.: Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Cancer* 73:432-436, 1994. DOI: [10.1002/1097-0142\(19940115\)73:2<432::aid-cnrcr2820730231>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940115)73:2<432::aid-cnrcr2820730231>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. Efsthadiadou ZA, Tsentidis C, Bargiota A et al.: Benefits and Limitations of TKIs in Patients with Medullary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J* 10:125-129, 2021. DOI: [10.1159/000509457](https://doi.org/10.1159/000509457)
11. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B et al.: Efficacy of Selpercatinib in *RET*-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 383:825-835, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2005651](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005651)
12. Hadoux J, Elisei R, Brose MS et al.: Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced *RET*-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 389:1851-1861, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2309719](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309719)
13. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)