Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

6. Oktober 2026

Gemeinsame Stellungnahme zur

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib

beim *RET*-mutiertem, medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC), ≥2 Jahre)

veröffentlicht am 15. September 2026

Vorgangsnummer 2026-05-15-D-1330

IQWiG Bericht Nr. 2340

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

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 2 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem, medullären Schilddrüsenkarzinom. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu sehr unterschiedlichen 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	Anhaltspunkten	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht den aktuellen Empfehlungen.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist LIBRETTO-121, eine offene, internationale, multizentrische Phase-1/2-Basket-Studie. Die Subgruppe der jungen Pat. ≤20 Jahre bestand aus 14 Pat, die für dieses Verfahren der frühen Nutzenbewertung relevante Population aus 5 Pat. im Alter <12 Jahre.
- Eine separate Auswertung der 5 Pat. ist nicht sinnvoll.
- Neue sicherheitsrelevante Aspekte ergaben sich nicht.
- Der Bericht des IQWiG fokussiert auf den fehlenden, direkten Vergleich mit der ZVT.

Selpercatinib ist der neue Standard in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, *RET*-mutierten, medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), auch in dieser Altersgruppe. Ein Zusatznutzen für Selpercatinib ist angesichts der sehr kleinen Patientenzahl und mangels eines direkten Vergleichs mit dem bisherigen Standard nicht belegt.

2. Einleitung

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist ein seltener, von den C-Zellen der Schilddrüse ausgehender Tumor. MTC machen etwa 5% aller neu diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome aus. Bei 20-25% aller MTC Pat. besteht eine genetische Prädisposition, Wird ein MTC bei Kindern und Jugendlichen diagnostiziert, ist dies fast immer durch eine Multiple Endokrine Neoplasie 2 verursacht [1].

3. Stand des Wissens

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

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 Schilddrüsenkarzinoms. 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 [7].

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. CEA dient als weiterer Tumormarker.

Die Therapiesituation beim fortgeschrittenen und metastasierten MTC hatte sich in den letzten 10 Jahren durch die Zulassung der beiden Multikinase-Inhibitoren Cabozantinib und Vandetanib deutlich verbessert [8-10]. Ihr Einsatz erfolgt unabhängig vom Vorliegen einer *RET*-Mutation. Für Cabozantinib wurde ein objektives Ansprechen unabhängig vom Vorliegen einer *RET*- oder *HRAS*-Mutation gezeigt. Gegenüber Placebo wurde eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens lediglich in der Gruppe der Pat. mit einer *RETM918T* Mutation nachgewiesen [11].

Die Behandlungssituation nach Vorbehandlung hat sich weiterhin durch die Zulassung von Selpercatinib im Februar 2021 verbessert. Selpercatinib ist zugelassen bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahre) mit fortgeschrittenem MTC, Nachweis einer *RET*-Mutation im Tumorgewebe oder in der Keimbahn, und Vorbehandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib. In der einarmigen Zulassungsstudie führte Selpercatinib bei etwa zwei Drittel der Pat. zu einer objektiven Remission. Die mediane progressionsfreie Überlebensrate nach 24 Monaten lag bei etwa 70%, die Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten bei etwa 80%. Die Rate schwerer Nebenwirkungen war niedriger als bei Therapie mit Cabozantinib oder Vandetanib. Selpercatinib hat auch eine hohe Wirksamkeit bei ZNS Metastasen [13, 14].

In Deutschland werden Kinder mit malignen Erkrankungen in Therapieoptimierungsstudien der kinderonkologischen Fachgesellschaft erfasst und betreut [15]. Kinder mit MTC werden im MET-Register betreut und dokumentiert. Selpercatinib wird auch bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt. Ziel ist eine lange, stabile Remission. Aktuell wird Selpercatinib bei fortgeschrittenem und progredientem MTC auch ohne vorherige Therapie mit anderen TKI eingesetzt. Die erkrankten Kinder/Jugendlichen, die einer systemischen Behandlung bedürfen, werden in der Regel im MET-Register identifiziert.

Grundlage der erweiterten Zulassung ist die internationale, multizentrische, nicht vergleichende Studie LIBRETTO-121 der Phase 1/2. 14 Pat. waren ≤20 Jahre, 5 Pat. <12 Jahre. Daten zum Einsatz von Selpercatinib bei den jungen Pat. sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Selpercatinib in der Therapie von Pat. <20 Jahre mit RET-mutiertem, medullären Schilddrüsenkarzinom

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	RR[2]	PFÜ[3]	ÜLZ[4]
LIBRETTO-121	**Erstlinientherapie**	**-**	**Selpercatinib**	**14**	**57,1[6]**	**2 Ereignisse**	**kein Ereignis**

[1] N - Anzahl Pat.; [2] RR - Remissionsrate in %; [3] PFÜ – progressionsfreies Überleben; [4] ÜLZ – Gesamtüberleben;

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-121, eine multizentrische, offene Phase-1/2-Basket-Studie, die in eine Dosiseskalations- und eine sich anschließende Dosisexpansionsphase aufgeteilt ist. In der Studie wurde das Sicherheitsprofil (inklusive der dosislimitierenden Toxizität) 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.

Bis zum finalen Datenschnitt vom 08. November 2024 befanden sich 14 pädiatrische Patienten zwischen 2 und 20 Jahren mit RET-mutiertem MTC in der Studie. Davon waren 5 Patienten unter 12 Jahren.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Remissionsrate

Die Remissionsrate war primärer Endpunkt von LIBRETTO-121. Bei den Pat. $\leq$20 Jahren erreichten 8 eine partielle (PR) oder komplette Remission (CR).

4. 3. 2. Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberlebenszeit

Auswertungen zu PFÜ und ÜLZ liegen im Dossier nicht vor, da die Ereignisraten sehr niedrig waren.

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

Patient-Reported Outcome wurde mittels der Wong-Baker-Faces-Skala und das PedsQL Core-Modul erfasst. Daten für die jetzt neue Patientenpopulation werden im Dossier beschrieben, aber nicht detailliert dargestellt.

4. 3. 4. Nebenwirkungen

Bei 9 der 15 jungen Pat. (darunter ein Pat. mit RET-Fusion) traten schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad $\geq$3/4 auf. Das Spektrum entspricht dem der Gesamtpopulation von LIBRETTO-121. Besonders belastend sind gastrointestinale Symptome wie Diarrhoe.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG fokussiert auf den fehlenden Vergleich. Pädiatrische Expertise wurde nicht einbezogen.

5. Kombinationstherapie

Selpercatinib wird regelhaft als Monotherapie und nicht in Kombinationen appliziert.

6. Diskussion

Die gegenüber den vorherigen Verfahren neue Patientenpopulation umfasst 5 Pat. aus LIBRETTO-121. Eine separate Bewertung ist nicht möglich.

Neue sicherheitsrelevante Aspekte haben sich zwischenzeitlich nicht ergeben.

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

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

7. Literatur

1. Krebs - Schilddrüsenkrebs - Schilddrüsenkrebs
2. Roman S, Lin R, Sosa JA: Prognosis of medullary thyroid cancer. Cancer 107:34-42, 2006. DOI 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
5. Deutschbein T, Matusczczyk 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
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
7. 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
8. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP et al.: Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol 29:3639-3646, 2013. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.4659
9. 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
10. Kreissl M, Bastholt L, Elisei R et al.: Efficacy and Safety of Vandetanib in Progressive and Symptomatic Medullary Thyroid Cancer: Post Hoc Analysis From the ZETA Trial. J Clin Oncol 38:2773-2781, 2020. DOI: 10.1200/JCO.19.02790
11. 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
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
13. 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
14. 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

15. Kuhlen M, Wieczorek D, Siebert R, Frühwald MC: How I approach hereditary cancer predisposition in a child with cancer. Pediatr Blood Cancer 66:e27916, 2019. DOI: 10.1002/pbc.27916

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Antje Redlich (Klinikdirektorin, Universitätskinderklinik Magdeburg und Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin) erarbeitet.