



DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

6. Juli 2021

Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib beim *RET*-fusionspositiven Schilddrüsenkarzinom

veröffentlicht am 15. Juni 2021

Vorgangsnummer 2021-03-15-D-657

IQWiG Bericht Nr. 1133

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. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Selpercatinib (Retsevmo®) beim *RET*-fusionspositiven (*RET*+) Schilddrüsenkarzinom wird zeitgleich mit dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Selpercatinib beim *RET*-mutierten, medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) durchgeführt. Selpercatinib ist zugelassen bei Patient*innen mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom nach Vorbehandlung mit Sorafenib oder Lenvatinib. 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
Differenziertes, Radiojod-refraktäres Schilddrüsenkarzinom	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung der ZVT entspricht für das differenzierte Radiojod-refraktäre Schilddrüsenkarzinom nicht dem Standard der Versorgung. Dieser ist:
 - nach Therapie mit Lenvatinib Sorafenib
 - nach Therapie mit Sorafenib Lenvatinib
 - nach Therapie mit Lenvatinib und/oder Sorafenib Best Supportive Care
 - bei Nachweis von *NTRK*-Genfusionen Entrectinib oder Larotrectinib

Für das anaplastische Schilddrüsenkarzinom sind weder Sorafenib noch Lenvatinib zugelassen. Behandlungsstandard sind hier die Radiochemotherapie bzw. bei Nachweis von *NTRK*-Genfusionen der Einsatz von Entrectinib oder Larotrectinib. Patient*innen mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom wurden in der Zulassungsstudie nicht behandelt. Entsprechend ist die Sinnhaftigkeit der Bildung von zwei Subgruppen (differenziert, anaplastisch) angesichts der insgesamt sehr kleinen Patientengruppe fraglich, findet sich auch nicht in den Zulassungsbedingungen. Die Fachgesellschaften waren in die Beratung zur Festlegung der Zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht eingebunden.

- Basis der frühen Nutzenbewertung ist LIBRETTO-001, eine offene, internationale, multizentrische Phase-1/2-Basket-Studie. Die Subgruppe mit fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Schilddrüsenkarzinom umfasst 19 Patient*innen, der Altersmedian lag bei 53 Jahren.
- Selpercatinib führte bei etwa 80% der Patient*innen zu einer Remission. Die mediane progressionsfreie Überlebensrate nach 24 Monaten lag bei 30%, die Gesamtüberlebensrate bei 70%.
- 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)).

In der Therapie von Patient*innen mit fortgeschrittenem bzw. metastasiertem, differenziertem oder anaplastischem Schilddrüsenkarzinom besteht ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf. Selpercatinib ist eine neue, hoch wirksame und gut verträgliche Option bei Patienten mit *RET*-alteriertem Schilddrüsenkarzinom.

2. Einleitung

Das Schilddrüsenkarzinom ist die häufigste, maligne Erkrankung des endokrinen Systems. Die Zahl aller Neuerkrankten an Schilddrüsenkarzinom in Deutschland wurde für das Jahr 2016 auf 5.280 Frauen und 2.500 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. Die krebspezifischen 5-Jahres-Überlebensraten für alle Schilddrüsenkarzinome liegen in Deutschland bei über 90%. 7-23% der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom entwickeln Fernmetastasen, von ihnen werden im Verlauf etwa zwei Drittel Radiojod-refraktär. Die 10-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Radiojod-refraktärem Schilddrüsenkarzinom liegt bei etwa 10%, gemessen ab dem Zeitpunkt des Nachweises von Fernmetastasen [2, 3].

3. Stand des Wissens

5-10% der Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinom haben bei Diagnosestellung eine lokal fortgeschrittene Erkrankung, bei etwa 10% der Patienten treten Fernmetastasen auf. Häufigste Lokalisation von Fernmetastasen sind Lunge und Knochen. Standard in der Therapie des metastasierten, differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist die Gabe von Radiojod. Bei Radiojod-refraktären Patienten ist Doxorubicin als einzige zytotoxische Chemotherapie in Deutschland zugelassen. Die Remissionsraten liegen <20% ohne Verlängerung der Überlebenszeit. Ein Vorteil von Kombinationschemotherapien gegenüber Doxorubicin Monotherapie ist nicht gesichert [4]. Doxorubicin wird derzeit von internationalen Leitlinien nicht als Therapieoption beim radiojodrefraktären Schilddrüsenkarzinom empfohlen [5].

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 ca. 6% das *RET*-Gen betreffen und in ca. 2% die *NTRK1* und *NTRK3* Gene [6, 7]. *RET*-Fusionen wurden bei bis zu 50% der Patient*innen mit papillärem Schilddrüsenkarzinom nach den Atombombenabwürfen in Hiroshima und Nagasaki beobachtet [8], und waren auch die häufigsten genetischen Aberrationen bei Kindern mit Schilddrüsenkarzinom nach dem Atomkraft-Unfall in Tschernobyl [9]. 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 [10], sie finden sich jedoch gelegentlich auch beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom [11].

Therapeutische Relevanz erlangen die beschriebenen aktivierenden Fusionen nur bei nicht Radiojod – speichernden Tumoren. Man geht davon aus, dass sich beim radiojod-refraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinom die genannten Alterationen in ähnlicher Häufigkeit finden, wie dies oben ohne Berücksichtigung der Radiojodaufnahme dargestellt wurde [12].

Die Prognose des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms ist infaust mit einem Fünfjahre-Gesamtüberleben über alle Stadien von ca. 5% [13]. Die gegenwärtige Therapie besteht neben der chirurgischen Resektion in einer Radiochemotherapie. Zweitlinientherapien sind nicht ausreichend etabliert.

Selpercatinib ist ein hoch selektiver, ATP-kompetitiver Inhibitor der RET-Kinase. Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Selpercatinib in der Therapie von Patient*innen mit RET-fusionspositivem Schilddrüsenkarzinom

Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜLR ⁵
Wirth, 2020 [16]	≥1 Vortherapie	-	Selpercatinib	19	79 ⁶	64 ⁷	n. a. ⁸
Dossier	≥1 Vortherapie	-	Selpercatinib	15	80	30,2	70,7

¹ N - Anzahl Patient*innen; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebensrate, nach 24 Monaten in %; ⁵ ÜLR – Gesamtüberlebensrate, nach 24 Monaten in %; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Rate nach 12 Monaten; ⁸ n. a. – nicht angegeben;

Selpercatinib wurde von der FDA im Mai 2020 und für die EU im Februar 2021 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Selpercatinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht nur teilweise dem in der Versorgung üblichen Vorgehen [17]. Dieses ist für differenzierte, Radiojod-refraktäre Schilddrüsenkarzinom:

- nach Lenvatinib, Progress oder Unverträglichkeit Sorafenib
- nach Sorafenib, Progress oder Unverträglichkeit Lenvatinib
- nach Lenvatinib und/oder Sorafenib Best Supportive Care
- bei Nachweis von *NTRK*-Genfusionen Entrectinib oder Larotrectinib

Für das anaplastische Schilddrüsenkarzinom sind weder Sorafenib noch Lenvatinib zugelassen. Behandlungsstandard sind hier die Radiochemotherapie bzw. bei Nachweis von *NTRK*-Genfusionen der Einsatz der *NTRK*-Inhibitoren Entrectinib oder Larotrectinib.

4. 2. Studien

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

Datenschnitt für die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit war der 16. Dezember 2019.

Daten aus der Basket-Studie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [16].

Von den 19 eingeschlossenen und in der Primärpublikation ausgewerteten Patient*innen wurden im Dossier 15 Patient*innen in die Auswertung des Ansprechens aufgenommen.

Daten von Patient*innen mit anaplastischem Schilddrüsenkarzinom sind im Dossier nicht enthalten.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patient*innen mit malignen Erkrankungen. Sie war einer der sekundären Endpunkte in der Zulassungsstudie. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war zum Zeitpunkt der Auswertung vom Dezember 2019 nicht erreicht. Die Überlebensrate nach 12 Monaten lag bei den vorbehandelten Patient*innen bei etwa 70%, unabhängig von der Zahl der Vortherapien.

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 vorbehandelten Patient*innen bei 80%. Zusätzlich wurden Daten von 71 Patient*innen mit ZNS-Metastasen ausgewertet. Bei den Patient*innen mit messbaren ZNS-Metastasen lag die Remissionsrate nach einer Vorbehandlung bei 3/6 und nach zwei Vorbehandlungen bei 13/13. In einer aktuellen Publikation lag die Remissionsrate bei 82% (18 von 22 Patient*innen).

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. Eine valide Auswertung ist angesichts der kleinen Zahl nicht möglich.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse im CTCAE Grad $\geq 3/4$ beziehen wir uns auf die Gesamtauswertung von LIBRETTO-001, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Nebenwirkungen von Selpercatinib [18]

Adverse Event	Adverse Events, Regardless of Attribution					Treatment-Related Adverse Events		
	Percent of patients with event					Grade 3	Grade 4	Any Grade
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any Grade			
Diarrhea	145 (27)	48 (9)	20 (4)	0	213 (40)	9 (2)	0	114 (22)
Dry mouth	177 (33)	25 (5)	0	0	202 (38)	0	0	174 (33)
Hypertension	22 (4)	75 (14)	92 (17)	1 (<1)	190 (36)	56 (11)	1 (<1)	128 (24)
Aspartate aminotransferase increased	100 (19)	29 (6)	36 (7)	5 (1)	170 (32)	27 (5)	4 (1)	136 (26)
Fatigue	96 (18)	60 (11)	5 (1)	0	161 (30)	2 (<1)	0	96 (18)
Alanine aminotransferase increased	80 (15)	25 (5)	47 (9)	6 (1)	158 (30)	38 (7)	5 (1)	130 (25)
Nausea	111 (21)	30 (6)	3 (1)	0	144 (27)	2 (<1)	0	56 (11)
Constipation	113 (21)	25 (5)	3 (1)	0	141 (27)	1 (<1)	0	66 (12)
Edema peripheral	119 (22)	21 (4)	1 (<1)	0	141 (27)	0	0	77 (15)
Headache	94 (18)	26 (5)	9 (2)	0	129 (24)	2 (<1)	0	44 (8)
Blood creatinine increased	81 (15)	27 (5)	0	1 (<1)	109 (21)	0	0	59 (11)
Abdominal pain	72 (14)	24 (5)	11 (2)	0	107 (20)	1 (<1)	0	25 (5)
Rash	78 (15)	18 (3)	3 (1)	0	99 (19)	3 (1)	0	61 (12)
Vomiting	72 (14)	21 (4)	2 (<1)	0	95 (18)	1 (<1)	0	25 (5)
Electrocardiogram QT prolonged	26 (5)	39 (7)	22 (4)	1 (<1)	88 (17)	15 (3)	1 (<1)	65 (12)
Cough	74 (14)	13 (2)	0	0	87 (16)	0	0	6 (1)
Dyspnea	52 (10)	18 (3)	11 (2)	2 (<1)	83 (16)	0	0	7 (1)

Unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad $\geq 3/4$ traten bei 66% der Patienten auf, nur in 30% der Patienten wurden die Ereignisse mit der Selpercatinib-Behandlung in Verbindung gebracht. In der vergleichenden Auswertung häufiger unerwünschter Ereignisse wie Hypertonie und Anstieg der Transaminasen ergeben sich keine Hinweise auf eine spezifische Häufung bei Patient*innen mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patient*innen-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 [12, 13].

ESMO-MCBS v1.1 Selpercatinib

3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Das *RET*-fusionspositive Schilddrüsenkarzinom ist eine kleine, distinkte Tumorentität. Formal erfüllt es die Kriterien einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug Status). *RET*-Fusionen treten sowohl beim fortgeschrittenen, differenzierten als auch beim fortgeschrittenen, anaplastischen Schilddrüsenkarzinom auf.

Die Therapiemöglichkeiten nach Vortherapie mit einem oder beiden der zugelassenen oralen TKI Lenvatinib oder Sorafenib sind sehr begrenzt. Es gibt in dieser Situation keine Standardtherapie und keine weiteren zugelassenen Arzneimittel. Ausnahme sind Patient*innen mit Nachweis von *NTRK*-Genfusionen. Hier werden mit einem der beiden zugelassenen *NTRK*-Inhibitoren Entrectinib oder Larotrectinib Remissionsraten von 70% erzielt.

Basis der frühen Nutzenbewertung ist die Basket-Studie LIBRETTO-001. Diese schloss Patient*innen mit NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom und aktivierenden Alterationen des *RET*-Gens ein.

Die Wirksamkeit von Selpercatinib beim *RET*-fusionspositiven Schilddrüsenkarzinom ist hoch. Zwei Drittel der Patient*innen erreichen eine partielle oder sogar eine komplette Remission. Die Remissionen sind nachhaltig, die progressionsfreie Überlebensrate nach 2 Jahren liegt bei 30%. Allerdings liegen die Raten unterhalb der Ergebnisse beim medullären Schilddrüsenkarzinom.

Ein direkter Vergleich mit anderen Therapieoptionen liegt für das *RET*-fusionspositive differenzierte oder anaplastische Schilddrüsenkarzinom nicht vor.

Im indirekten Vergleich liegen die Remissionsraten oberhalb der Ergebnisse von Sorafenib und etwa im Bereich von Lenvatinib in einer früheren Therapielinie.

Verglichen mit den als Vergleichstherapien anzusehenden Medikamenten Lenvatinib (nach Sorafenib-Vorbehandlung) bzw. Sorafenib (nach Lenvatinib-Vorbehandlung) erscheint das Nebenwirkungsprofil von Selpercatinib deutlich günstiger. In der zur Zulassung führenden Phase III-Studie zu Sorafenib [14] führten unerwünschte Ereignisse in 66% der mit Sorafenib behandelten Patienten zu Dosisunterbrechung, in 64% zur Dosisreduktion und in 19% zum Behandlungsabbruch. Unter den unerwünschten Ereignissen im CTCAE Grad >3/4 traten in 20% das für Patienten sehr belastende Hand-Fuß-Syndrom sowie in 6% Diarrhoe und in 10% die potentiell lebensbedrohliche Hypertonie auf. In der zur Zulassung von Lenvatinib führenden Phase III-Studie [15] traten in der mit Lenvatinib behandelten Kohorte unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad >3/4 in 76% der Patienten auf, darunter Hypertonie in 42%, Diarrhoe in 8%, Fatigue in 9% und Proteinurie in 10%. In 14% der mit Lenvatinib behandelten Patienten führten Nebenwirkungen zum Therapieabbruch, in 82% kam es zu Dosisunterbrechungen und in 68% zur Dosisreduktion. Verglichen damit erscheint die Therapie mit Selpercatinib deutlich besser verträglich und führte nur in 2% der Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen zu einem Therapieabbruch.

Selpercatinib ist eine weitere Option in der Therapie des fortgeschrittenen bzw. metastasierten, differenzierten oder anaplastischen Schilddrüsenkarzinom. Das ist in der Versorgung relevant, da hier ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf besteht.

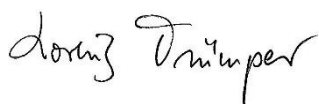
7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015/2016, Häufigkeiten und Trends: Schilddrüse, 12. Ausgabe; 118 – 121, 2019.
2. 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)
3. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al.: Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2892-2899, 2006. PMID: [16684830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16684830/)
4. Tumino D, Frasca F, Newbold K: Updates on the Management of Advanced, Metastatic, and Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Front Endocrinol* 8:312, 2017. DOI: [10.3389/fendo.2017.00312](https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00312)
5. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al.: 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26:1-133, 2016. DOI: [10.1089/thy.2015.0020](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020)
6. Cancer Genome Atlas Research Network: Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 159:676-690. 2014. DOI: [10.1016/j.cell.2014.09.050](https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.050)
7. Romei C, Elisei R: A Narrative Review of Genetic Alterations in Primary Thyroid Epithelial Cancer. *Int J Mol Sci* 22:1726, 2021. DOI: [10.3390/ijms22041726](https://doi.org/10.3390/ijms22041726)
8. Suzuki K., Saenko V., Yamashita S., Mitsutake N: Radiation-Induced Thyroid Cancers: Overview of Molecular Signatures. *Cancers* 2019;11:1290, 2019. DOI: [10.3390/cancers11091290](https://doi.org/10.3390/cancers11091290)
9. 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)
10. 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)
11. 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)
12. Van der Tuin K, Garcia MV, Corver WE et al.: Targetable gene fusions identified in radioactive iodine refractory advanced thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 180:235-241, 2019. DOI: [10.1530/EJE-18-0653](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0653)
13. Wendler J, Kroiss M, Gast K et al.: Clinical presentation, treatment and outcome of anaplastic thyroid carcinoma: results of a multicenter study in Germany. *Eur J Endocrinol* 175:521-529, 2016. DOI: [10.1530/EJE-16-0574](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0574)
14. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al.: Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 384:319-328, 2014. DOI: [10.1016/S0140-6736\(14\)60421-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60421-9)
15. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ et al.: Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 372:621-630, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1406470](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406470)
16. 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)
17. Filetti S, Durante C, Hartl D et al.: Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 30:1856-1883, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz400](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400)
18. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW et al.: Efficacy of Selpercatinib in *RET* Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 383:813-824, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2005653](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005653)

19. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
20. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

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.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maike de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand