

**AIO**



**DGHO**  
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR  
HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE

## **Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

6. Juli 2021

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

## **Selpercatinib beim RET-mutierten, medullären Schilddrüsenkarzinom**

veröffentlicht am 15. Juni 2021

Vorgangsnummer 2021-03-15-D-656

IQWiG Bericht Nr. 1132

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
  4. 4. Kinder und Jugendliche
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. Maike de Wit

**Mitglied im Vorstand**  
PD Dr. med. Ingo Tamm



## 2. Einleitung

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist ein seltener, von den C Zellen der Schilddrüsen ausgehender Tumor. MTC machen etwa 5% aller neu diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome aus. Die Zahl aller Neuerkrankten an Schilddrüsenkarzinom in Deutschland wurde für das Jahr 2016 auf 5.280 Frauen und 2.500 Männer geschätzt [1]. Bei 20-25% der MTC Patient\*innen besteht eine genetische Prädisposition.

Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im lokal begrenzten Stadium besteht eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation. Der individuelle Krankheitsverlauf von MTC-Patient\*innen 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 unter 20% [2-5].

## 3. Stand des Wissens

Eine zentrale Rolle in der Pathogenese des MTC spielt das *RET* Protoonkogen. *RET* Mutationen sind bei etwa 95% der Patient\*innen mit genetischer Prädisposition nachweisbar. Beim sporadischem MTC sind *RET* Mutationen in mehr als der Hälfte der Patient\*innen 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 [3].

Bei etwa 10% der Patient\*innen 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.

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. Ihr Einsatz erfolgt unabhängig vom Vorliegen einer *RET*-Mutation. Für Cabozantinib wurde ein objektives Ansprechen unabhängig vom Vorliegen einer *RET*- oder *HRAS*-Mutation gezeigt [7].

Für Cabozantinib wurde gegenüber Placebo eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens lediglich in der Gruppe der Patienten mit einer *RET*M918T Mutation nachgewiesen [8].

In der klinischen Praxis erfolgt eine Sequenztherapie der beiden zugelassenen Multityrosinkinaseinhibitoren [9, 10]. Nach Einsatz dieser beiden oral applizierbaren Arzneimittel gibt es keine Standardtherapie. Andere Multikinase-Inhibitoren wie Lenvatinib, Pazopanib, Sorafenib oder Sunitinib erzielen ebenfalls Remissionen, wurden aber nicht in größeren Studien getestet und sind in dieser Indikation nicht zugelassen [11].

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*mut MTC**

Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup>	ÜLZ <sup>5</sup>
Wirth, 2020 [12]	keine Vortherapie	-	Selpercatinib	55	73 <sup>6</sup>	92	n. a. <sup>7</sup>
Dossier	≥1 Vortherapie	-	Selpercatinib	124	67,7	70,7	80,7

<sup>1</sup> N - Anzahl Patient\*innen; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebensrate, nach 24 Monaten in %; <sup>5</sup> ÜLZ – Gesamtüberlebensrate, nach 24 Monaten in %; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> 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 [10, 13]. Dieses ist:

- nach Cabozantinib, Progress oder Unverträglichkeit Vandetanib
- nach Vandetanib, Progress oder Unverträglichkeit Cabozantinib
- nach Cabozantinib und Vandetanib, Progress oder Unverträglichkeit Best Supportive Care

Für Patienten, die nur einen der zugelassenen MTKIs erhalten haben, wird in der klinischen Praxis die sequentielle Therapie mit dem alternativen zugelassenen MTKI durchgeführt. In einer deutschen Registerstudie [10] erhielten 63% der Patienten zwei, 21% der Patienten mehr als zwei MTKI-Therapien (einschließlich off label use). Somit erscheint für eine Bewertung von Selpercatinib als Zweitlinientherapie der Vergleich mit einem der beiden zugelassenen TKI erforderlich. In der zur Zulassung von Cabozantinib führenden Phase III-Studie hatten etwa 20% der Patienten einen MTKI in einer vorangehenden Therapielinie erhalten [14].

##### 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*-Mutation aufgenommen wurden.

Ausgewertet wurden 124 Patient\*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem, *RET*mut MTC. Das mediane Alter lag bei 58 Jahren, ein Patient war <18 Jahre alt. In der Gesamtkohorte waren 79,3% der Patient\*innen mit Vandetanib, 55,5% mit Cabozantinib vorbehandelt worden. 44% Patienten hatten zwei, 8% der Patient\*innen andere als die beiden zugelassenen MTKI erhalten. Alle Patient\*innen hatten eine *RET*-Mutation, bei etwa 60% wurde die Mutation M918T nachgewiesen.

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

Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [12].

##### 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 24 Monaten lag bei den vorbehandelten Patient\*innen bei 80%.

###### 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 67,7%, bei unvorbehandelten Patient\*innen >70%.

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

Der Median des progressionsfreien Überlebens wurde in der Studie zum Datenschnitt nicht erreicht. Die progressionsfreie Überlebensrate nach 24 Monaten lag bei 70%.

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

Patient-Reported Outcome wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 erfasst. Dabei zeigten sich im intraindividuellen Verlauf deutliche Verbesserungen in verschiedenen Skalen bei Patient\*innen, die auf die Therapie mit Selpercatinib ansprachen.

#### 4. 3. 3. Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad  $\geq 3/4$  traten bei 66% der Patient\*innen auf. Die häufigste, klinisch relevante, schwere Nebenwirkung war eine arterielle Hypertonie (21%). Ein Anstieg der Transaminasen wurde bei 8 bzw. 10% der Patient\*innen beobachtet. Eine Verlängerung der QT-Zeit im EKG trat bei 2% der Patient\*innen auf.

Das Nebenwirkungsprofil entspricht dem der gesamten Basket-Studie mit 531 publizierten Patient\*innen, siehe Tabelle 3.

**Tabelle 3: Nebenwirkungen von Selpercatinib [7]**

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)

In der Gesamtstudie zu Selpercatinib brachen 2% der Patient\*innen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab, bei 30% wurde die Dosis reduziert.

#### 4. 4. Einsatz bei Kindern und Jugendlichen

Selpercatinib wird auch bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt. Ergebnisse werden im GPOH-MET Registers dokumentiert. Aktuell wird Selpercatinib bei fortgeschrittenem MTC auch ohne vorherige Therapie mit anderen TKI eingesetzt. Die erkrankten Kinder/Jugendliche werden über das Kindertumorregister Heidelberg in die LOXO-RET-18036-Studie (LIBRETTO-121) eingeschlossen.

#### 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 Ge-

sichtspunkten 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 [16, 17].

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 nach Vortherapie mit einem oder beiden der zugelassenen oralen TKI Cabozantinib oder Vandetanib sind sehr begrenzt. Es gibt in dieser Situation keine Standardtherapie und keine weiteren zugelassenen Arzneimittel.

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

Die Wirksamkeit von Selpercatinib beim *RET*mut MTC 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 70%.

Ein direkter Vergleich mit anderen Therapieoptionen liegt für das *RET*mut MTC nicht vor.

Im indirekten Vergleich liegen die Remissionsraten oberhalb der Ergebnisse von Cabozantinib oder Vandetanib in einer früheren Therapielinie. Die publizierten Daten zu Selpercatinib in der Erstlinientherapie zeigen ebenfalls eine Remissionsrate von 70%.

Neben der Verlängerung der Überlebenszeit sind Lebensqualität und Therapie-assoziierte Nebenwirkungen für Patient\*innen von besonderer Relevanz. Lebensqualität war jedoch in den zur Zulassung führenden Phase III Studien zu Cabozantinib [14] und Vandetanib [18] nicht berichtet worden. Zu den Nebenwirkungen gehören bei Cabozantinib und Vandetanib vor allem Diarrhoe und Hand-Fuß-Syndrom. Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 ist bei Selpercatinib insgesamt niedriger, auch diese beiden belastenden Nebenwirkungen treten seltener oder nicht auf. Das Nebenwirkungsprofil von Selpercatinib unterscheidet sich demnach maßgeblich von den beiden zugelassenen Präparaten Vandetanib und Cabozantinib. Für Vandetanib lag die Rate der Patienten, die wegen eines unerwünschten Ereignisses die Therapie abbrachen, bei 12% [18], für Cabozantinib bei 16% [14].

Selpercatinib ist das erste, gezielt wirksame Arzneimittel beim *RET*-mutierten MTC. Die aktuell vorliegenden Daten zeigen hohe Ansprechraten und nachhaltige Remissionen bei vorbehandelten Patient\*innen. Im indirekten Vergleich mit den beiden zugelassenen Standardtherapien und in den bisherigen, klinischen Erfahrungen erscheint das Nebenwirkungsprofil von Selpercatinib günstiger als das der beiden zugelassenen Multityrosinkinaseinhibitoren Vandetanib und Cabozantinib.


## 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. 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-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. 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)
  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. Oba T, Chino T, Soma A et al.: Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Endocr J* 67:1215-1226, 2020. DOI: [10.1507/endocrj.EJ20-0171](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0171)
  10. 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)
  11. 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)
  12. 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)
  13. 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)
  14. 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.4659)
  15. 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)
  16. 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)
  17. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
  18. 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)

*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), Prof. Dr. Dr. Matthias Kroiß (LMU Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, München) und Dr. Antje Redlich (Universitätsklinikum Magdeburg, Kinderklinik Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Magdeburg) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele  
Vorsitzender



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



PD Dr. med. Ingo Tamm  
Mitglied im Vorstand