Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Fachausschuss der Bundesärztekammer

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib
nAWG, Schilddrüsenkarzinom, RET-Fusions+, refraktär für radioaktives Iod, ≥ 2 Jahre

Berlin, den 06. Oktober 2026

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Selpercatinib (nAWG, Schilddrüsenkarzinom, RET-Fusions+, refraktär für radioaktives Iod, ≥ 2 Jahre) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 2336

RET-Fusions-positives Schilddrüsenkarzinom, 2 bis < 12 Jahre

Auftrag: A26-70, Version 1.0, Stand: 10.09.2026

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9972/2026-09-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selpercatinib_D-1332.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2026-06-15-D-1332

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1364/

Inhaltsverzeichnis

Allgemeine Aspekte 4
Einleitung 4
Spezifische Aspekte 5
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) 5
Eingereichte Studien 5
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens 6
Fazit 7
Literaturverzeichnis 7

Allgemeine Aspekte

Einleitung

Selpercatinib ist ein Inhibitor der RET(rearranged during transfection)-Rezeptor-Tyrosin-Kinase. Selpercatinib inhibierte den RET-Wildtyp, mehrere mutierte RET-Isoformen und VEGFR1 und VEGFR3 mit IC50-Werten im Bereich von 0,92 nM bis 67,8 nM. In anderen Enzym-Assays inhibierte Selpercatinib bei höheren Konzentrationen, die klinisch noch erreichbar waren, auch FGFR 1, 2 und 3.

In einem Bindungs-Assay bei einer Konzentration von 1 µM Selpercatinib wurde eine signifikante Antagonist-Bindungsaktivität (> 50 %) für den 5-HT(Serotonin)-Transporter (70,2 % Antagonist) und α2C-Adrenorezeptor (51,7 % Antagonist) beobachtet. Die Konzentration von 1 µM ist etwa 7-fach höher als die maximale freie Plasmakonzentration der wirksamen Selpercatinib-Dosis.

Bestimmte Punktmutationen in RET oder chromosomale Rearrangements, wie z. B. in-frame-RET-Fusionen mit verschiedenen Partnern, können zur Bildung von konstitutiv aktivierten, chimären RET-Fusionsproteinen führen, die als onkogene Treiber durch Förderung der Zellproliferation von Tumorzelllinien wirken können. In in vitro und in vivo Tumormodellen zeigte Selpercatinib eine Antitumor-Aktivität in Zellen, die eine konstitutive Aktivierung des RET-Proteins infolge von Genfusionen und Mutationen aufweisen, wie z. B. CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M und RET M918T (1).

Selpercatinib ist u. a. zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab zwei Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist).

Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selpercatinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]
Patientinnen und Patienten ab 2 bis < 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist)	Sorafenib[b, c]

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).

b. Bei der Bestimmung der ZVT wurde davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen und lokale Behandlungsoptionen nicht mehr in Betracht kommen. Gemäß G-BA wird zudem davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer Symptomatik die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait") nicht in Betracht kommt.

c. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.

RET: Rearranged during Transfection

Aus Sicht der AkdÄ müssten RET-arrangierte papilläre Schilddrüsenkarzinome (PTC) und RET-mutierte medulläre Schilddrüsenkarzinome (MTC) gesondert betrachten werden:

- für PTC wäre die ZVT Sorafenib und Lenvatinib gewesen,
- für MTC wäre die ZVT Cabozantinib gewesen.

Best Supportive Care muss bei allen Patientinnen und Patienten mit refraktären Tumorerkrankungen, die mit palliativer Intention behandelt werden, als eine Option diskutiert werden.

Eingereichte Studien

Es wurden Daten der zulassungsrelevanten, multizentrischen, multinationalen, einarmigen Studie LIBRETTO-121 der Phase I/II mit Selpercatinib zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren oder primären Tumoren des Zentralnervensystems mit einer Alteration im RET-Gen eingereicht. Die Studie besteht aus zwei Teilen: einer Dosis-Eskalations-Phase (Phase 1) zur Ermittlung der maximal tolerierbaren Dosis und einer anschließenden Dosis-Expansions-Phase (Phase 2), in der die zuvor ermittelte Dosis in mehrere Kohorten abhängig von Tumorentität und RET-Status angewendet wurde. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter zwischen sechs Monaten und 21 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren oder primären Tumoren des Zentralnervensystems mit einer aktivierenden Alteration im RET-Gen, darunter Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, die entweder einen Rückfall, einen Progress oder ein Nichtansprechen unter den verfügbaren Therapien aufwiesen und für die keine Standardtherapie bzw. keine verfügbare kurative systemische Therapie existierte.

Primärer Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrate (ORR).

Insgesamt wurden 15 Patientinnen und Patienten mit für diese Nutzenbewertung relevanter Erkrankung eingeschlossen, davon jedoch nur drei mit einem Alter unter zwölf Jahren.

Das IQWiG sieht aufgrund von formalen Kriterien, bei Abwesenheit vergleichender Daten gegenüber der ZVT, keinen Zusatznutzen. Dies mag formal richtig sein, allerdings hätte aus Sicht der AkdÄ, wegen der Seltenheit dieser Patientensubgruppe, Selpercatinib in dieser Indikation wie ein Orphan Drug behandelt werden sollen.

Selpercatinib hat in der LIBRETTO-121-Studie einen klinischen Nutzen für Patientinnen und Patienten demonstriert, bei denen nur wenige zugelassene Therapieoptionen bestehen.

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts am 08.11.2024 war keine Patientin oder Patient verstorben. Die Behandlungsdauer variierte zwischen 0,4 und 62,4 Monaten (2). Das mediane progressionsfreie Überleben war nicht erreicht. Je vier Patientinnen und Patienten (jeweils 26,7 %) erreichten ein komplettes Ansprechen, ein partielles Ansprechen oder eine stabile Erkrankung. Bei einem Kind war die beste ORR nicht erreicht. Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) war nicht erreicht. Die klinische Nutzenrate lag bei 93,3 %.

Schwere Nebenwirkungen CTCAE Grad ≥ 3 traten bei 46,7 % der Patientinnen und Patienten auf. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 26,7 % der Patientinnen und Patienten auf. Bei einem Kind musste die Behandlung wegen Toxizität abgebrochen werden.

Insgesamt zeigt sich Selpercatinib in dieser Indikation als hochwirksam, mit der Induktion von Komplettansprechen bei vier Kindern und relevanter Toxizität. Das Fehlen einer Vergleichsgruppe ist für die Bewertung im Rahmen der regulären Nutzenbewertung sehr problematisch. Auch eine längere Beobachtungszeit wäre wünschenswert gewesen. Allerdings sieht die AkdÄ aufgrund der Seltenheit dieser Patientensubgruppe und der Spezifität von Selpercatinib sowie der Ergebnisse einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

In einer randomisierten Phase-III-Studie bei Patientinnen und Patienten ab zwölf Jahren (3) wurde Selpercatinib als Erstlinientherapie bei metastasiertem RET-mutiertem MTC mit Cabozantinib und Vandetanib (nach Wahl des behandelnden Arztes) verglichen. Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe, bei denen es zu einer Krankheitsprogression kam, durften in die Selpercatinib-Gruppe wechseln. Die Zwölf-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens (PFS) betrug in der Selpercatinib-Gruppe 86,8 % (95 % Konfidenzintervall [KI] 79,8–91,6 %) und in der Kontrollgruppe 65,7 % (95 % KI 51,9–76,4 %). Die ORR lag in der Selpercatinib-Gruppe bei 69,4 % (95 % KI 62,4–75,8 %) und in der Kontrollgruppe bei 38,8 % (95 % KI 29,1–49,2 %).

In der Studie LIBRETTO-121 befanden sich nur drei Patienten in der Zielpopulation mit RET-arrangiertem PTC, was eigentlich viel zu wenig ist, um eine Aussage treffen zu können; doch die Erkrankung ist sehr selten und sehr schwer. Im Interesse der betroffenen Kinder ist es notwendig, die Erfahrungen bei älteren Patienten mit derselben Histologie und demselben molekularen Treiber zu extrapolieren.

Wenn eine internationale Studie weltweit nur 15 Patientinnen und Patienten rekrutieren kann, ist eine kontrollierte Studie mit Beobachtungszeit über Jahre nahezu unmöglich. Daher ist ein Verfahren der frühen Nutzenbewertung in dieser Form ungeeignet. Aus diesen Gründen sieht die AkdÄ für Selpercatinib in dieser Indikation einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ besteht für Selpercatinib bei Patientinnen und Patienten ab zwei bis < 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, das refraktär für radioaktives Iod ist (wenn radioaktives Iod angemessen ist) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Literaturverzeichnis

1. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation „Retsevmo® 40 mg/80 mg Hartkapseln“; Juni 2026.
2. Laetsch TW, Alvaro RH, Ziegler D, Kang HJ, Albert C, Watt TC et al. OR28-05 Selpercatinib in Pediatric and Adolescent Patients with RET-Altered Solid Tumors: Safety and Efficacy Results from the Phase ½ LIBRETTO-121 Study. Journal of the Endocrine Society 2025; 9(Supplement_1). doi: 10.1210/jendso/bvaf149.1746.
3. Wirth LJ, Brose MS, Elisei R, Capdevila J, Hoff AO, Hu MI et al. LIBRETTO-531: a phase III study of selpercatinib in multikinase inhibitor naïve RET-mutant medullary thyroid cancer. Future Oncol 2022; 18(28):3143–50. doi: 10.2217/fon-2022-0657.