

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

5. September 2024

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

**Selpercatinib  
bei soliden Tumoren mit *RET*-Genfusion**

**veröffentlicht am 15. August 2024  
Vorgangsnummer 2024-05-15-D-1062  
IQWiG Bericht Nr. 1835**

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. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Selpercatinib (Retsevmo®) ist ein weiteres Verfahren zu diesem Arzneimittel und das erste Verfahren in ‚tumoragnostischer‘ Indikation. Selpercatinib wird als Monotherapie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittenen *RET*-fusionspositiven soliden Tumoren eingesetzt, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf *RET* abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind. 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
-	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Geeignete ZVT ist die „Bestverfügbare Therapie“, das schließt „Best Supportive Care“ ein, umfasst jedoch – je nach Art der Erkrankung – auch andere Therapien. Die Entscheidung über die bestverfügbare Behandlung orientiert sich an den individuellen Therapiezielen der Pat. und dem Vergleich mit den verfügbaren Alternativen. Standardtherapie für viele der untersuchten Tumorentitäten ist eine Chemotherapie mit limitierter Effektivität. Für seltene untersuchte Tumorentitäten existieren keine zugelassene Therapieoptionen, z.B. Speicheldrüsenkarzinome. *RET*-fusionspositive Tumore stellen zudem eine eigene Untergruppe innerhalb der untersuchten Krankheitsgruppen dar, welche nach vorliegenden Daten eine schlechtere Prognose aufweisen. Für diese Untergruppen existieren keine etablierten Therapieoptionen und das Ansprechen auf verfügbare Standardtherapien ist nicht definiert.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist LIBRETTO-001, eine offene, internationale, multizentrische Phase-2-Basket-Studie. Das Patientenkollektiv war sehr heterogen in Bezug auf Alter, Tumorlokalisierung, Histologie, Vortherapie. Die große Mehrzahl der eingeschlossenen Pat. hatten mind. eine vorherige Systemtherapielinie.
- Selpercatinib führte bei etwa 44% der Pat. zu einer Remission. Remissionsraten waren in den verschiedenen Tumorlokalisationen unterschiedlich, sind aber aufgrund der begrenzten Fallzahlen nur eingeschränkt vergleichbar. Die Zeit bis zum Erreichen einer Remission war kurz ( $\leq 2$  Monate).
- Die Remissionen waren nachhaltig, der Median der Gesamtüberlebenszeit liegt bei 18 Monaten. Auswertungen mit Datenschnitt vom 13. Januar 2023 bestätigen diese Ergebnisse.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Entrectinib den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Selpercatinib ist eine wirksame Option bei fortgeschrittenen *RET*-fusionspositiven, soliden Tumoren, wenn die empfohlenen Therapien ausgeschöpft sind oder nur begrenzten Nutzen bieten, u. a. bei Erkrankungen mit hohem, ungedecktem medizinischem Bedarf wie dem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom. Voraussetzung für den Einsatz von Selpercatinib ist die Beachtung von Regeln der Präzisionsonkologie. Diese beinhalten

- Qualitätsgesicherte Diagnostik
- multidisziplinäre Expertise im Rahmen spezialisierter molekularer Tumorboards

- kurzfristige Überprüfung des Therapieerfolgs.

Mangels direkt vergleichender Daten ist der Zusatznutzen nicht für alle Untergruppen RET-fusionspositiver Tumoren quantifizierbar.

## 2. Einleitung

Die große Mehrzahl der gezielten Arzneimittel werden spezifisch für singuläre Tumorentitäten und definierte Krankheitsstadien zugelassen. Entitätsübergreifende Zulassungen sind in der EU rar und wurden bisher nur für die NTRK-Inhibitoren Entrectinib und Larotrectinib erteilt; eine weitere tumoragnostische Zulassung für ein HER2-gerichtetes ADC wird allerdings erwartet. In den USA sind mittlerweile sieben Monotherapien und eine Kombinationstherapie in sechs tumoragnostischen Indikationen zugelassen.

*RET*-Alterationen werden ebenfalls bei sehr unterschiedlichen Tumorentitäten und in der Mehrzahl nur in niedriger Inzidenz nachgewiesen. Ausnahme ist das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC). Hier spielen Mutationen des *RET* Protoonkogens eine zentrale Rolle in der Pathogenese, *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 [1]. Selpercatinib ist auch zugelassen zur Therapie des fortgeschrittenen *RET*-fusionspositiven NSCLC bei Pat., die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden [2, 3].

## 3. Stand des Wissens

RET-Fusionen sind chromosomale Genumlagerungen zwischen dem *RET*-Gen auf Chromosom 10 und unterschiedlichen Partnergenen. Sie führen zur konstitutiven Aktivierung des *RET*-Signalübertragungswegs und beeinflussen Zellwachstum, Differenzierung und Überlebenszeit.

In einer großen Kohorte solider Tumoren wurden *RET*-Fusionen bei 1,6% aller Proben nachgewiesen [4]. Die Zulassung von Selpercatinib für Patienten mit NTRK-Genfusionen erfolgte auf der Basis der Auswertung von Wirksamkeit und Sicherheit von 45 Patienten aus einer fortlaufenden Phase-II-Basket-Studie. Die Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Ansprechraten und Ansprechdauer bei Einsatz von Selpercatinib [Dossier]**

Tumortyp	N <sup>1</sup>	ORR <sup>2</sup>	DOR <sup>3</sup>	PFÜ <sup>4</sup>	ÜLZ <sup>5</sup>	ÜLR <sup>6</sup>
Pankreaskarzinom	12	55,5				
Kolonkarzinom	10	20				
Speicheldrüsenkarzinom	4					
Sarkom	3					
CUP	3					
Mammakarzinom	2					
Hautkrebs, nicht melanotisch	2					
Gallengangskarzinom	2					
Xanthogranulom	2					
Karzinoid	1					
Ovarialkarzinom	1					
Karzinoid, pulmonal	1					
Neuroendokriner Tumor, rektal	1					

Dünndarmkarzinom	1					
Alle	45					
<b>Auswertung im Dossier</b>	<b>41</b>	<b>43,9</b>	<b>25,54</b>	<b>13,24</b>	<b>18,04</b>	<b>47,4</b>

<sup>1</sup> N – Anzahl der Patienten;

<sup>2</sup> ORR – Ansprechrate (Overall Response Rate) in %;

<sup>3</sup> DOR – Remissionsdauer (Duration Of Response), in Monaten;

<sup>4</sup> PFÜ – progressionsfreie Überlebensrate, in Monaten;

<sup>5</sup> ÜLZ – mediane Überlebenszeit, in Monaten;

<sup>6</sup> ÜLR – Überlebensrate nach 24 Monaten, in %;

Auf der Basis dieser Daten wurde Selpercatinib von der FDA im September 2022 und für die EU im März 2024 zugelassen.

#### **4. Dossier und Bewertung von Selpercatinib**

##### **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Der G-BA hat Best Supportive Care festgelegt. Dies ist methodisch bedingt nachvollziehbar, medizinisch eingeschränkt akzeptabel. Grundsätzlich halten wir die „bestverfügbare Therapie“ für eine angemessene ZVT. Dabei kann der Einsatz von Selpercatinib auch eine Alternative zu einer systemischen Therapie mit hoher Nebenwirkungsrate und/oder nachgewiesener begrenzter Wirksamkeit sein. Des Weiteren ist zu bedenken, dass für einen Teil der Erkrankungen mit RET-Fusionen, insbesondere bei seltenen Tumorerkrankungen, keine zugelassene Therapieoption existieren.

##### **4. 2. Studien**

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist LIBRETTO-001, eine offene, internationale, multizentrische Phase-1/2-Basket-Studie. Im Januar 2023 waren 968 Pat. eingeschlossen. Im Dossier wurden 41 Pat. ausgewertet.

Letzter Datenschnitt für die Gesamtüberlebenszeit als Grundlage des Dossiers war der 24. September 2021.

In Publikationen werden mehr Pat. ausgewertet [5]. Hier hatten 47 der 52 untersuchten Pat. mind. eine vorherige Systemtherapielinie erhalten.

Daten aus der Basket-Studie wurden in Peer-Review-Journals publiziert.

##### **4. 3. Endpunkte**

###### **4. 3. 1. Überlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patienten mit malignen Erkrankungen. Sie war einer der sekundären Endpunkte in LIBRETTO-001. Die mediane Gesamtüberlebenszeit lag bei der Auswertung vom Oktober 2021 bei etwa 18 Monaten. Die Gesamtüberlebensrate nach 2 Jahren lag bei 47%.

###### **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 im Gesamtkollektiv bei 43,9%. Die Ansprechrate war überdurchschnittlich hoch beim metastasierten Pankreaskarzinom.

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

Die Remissionen sind nachhaltig. Der Median der Remissionsdauer lag bei 25 Monaten.

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

Patient-Reported Outcome wurde mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Das Bild ist insgesamt heterogen. Im Vergleich zum Basiswert zeigten sich deutliche Verbesserungen patientenrelevanter Parameter. Die Zahl der Fragebögen nach längerer Beobachtungszeit ist sehr niedrig.

#### 4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad  $\geq 3$  traten bei 64,4% der Pat. auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren im höheren Schweregrad waren arterielle Hypertonie und erhöhte Transaminasen. Bei 8,9% der Pat. wurde die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.

#### 4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist kurz. Aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarms gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

### 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 [6].

ESMO-MCBS v1.1 Selpercatinib 3

### 6. Kombinationstherapie

Selpercatinib wird regelhaft als Monotherapie und nicht in Kombinationen appliziert.

### 7. Diskussion

Mit Selpercatinib wurde das dritte Arzneimittel für eine Tumorentität-übergreifenden Indikation zugelassen, das erste Arzneimittel bei *RET*-fusionspositiven soliden Tumoren. Die Daten zur Zulassung von Selpercatinib wurden in einer Phase-2-Basket-Studie generiert.

Nationale und internationale Fachgesellschaften haben sich in den letzten Jahren intensiv mit dem Thema der ‚Präzisionsonkologie‘ oder der ‚personalisierten Onkologie‘ und den weitreichenden Implikationen für das Gesundheitssystem beschäftigt. Eine besondere Herausforderung stellen in diesem Zusammenhang molekulare Alterationen bzw. Biomarker dar, die sehr selten auftreten und für die randomisierte Studien hoher Qualität nicht oder nur sehr schwer durchführbar sind. Diese Diskussionen wiederholen wir hier nicht, sondern fokussieren auf die Besonderheiten von Selpercatinib. Im Kontext dieser Nutzenbewertung sind zu diskutieren:

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Geeignete ZVT ist die „bestverfügbare Therapie“, das schließt „Best Supportive Care“ ein, umfasst jedoch – je nach Art der Erkrankung – auch andere Therapien. Die Entscheidung über die bestverfügbare Behandlung orientiert sich an den individuellen Therapiezielen der Pat. und dem Vergleich mit den verfügbaren Alternativen. Standardtherapie für viele der untersuchten Tumorentitäten ist eine Chemotherapie mit limitierter Effektivität, z.B. FOLFIRINOX beim Pankreaskarzinom mit einer Remissionsrate von 31,6% und einem mPFS von 6,4 Monaten [7]. Für seltene untersuchte Tumorentitäten existieren keine zugelassene Therapieoptionen (z.B. Speicheldrüsenkarzinome). RET-fusionspositive Tumore stellen zudem eine eigene Untergruppe innerhalb der untersuchten Krankheitsgruppen dar, welche nach vorliegenden Daten eine schlechtere Prognose aufweisen [8]. Für diese Untergruppen existieren keine etablierten Therapieoptionen und das Ansprechen auf verfügbare Standardtherapien ist nicht definiert.

### Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib wurde bereits beim NSCLC und beim MTC nachgewiesen. Die Wirksamkeit von Selpercatinib zeigt sich in der Ansprechrate von >40%. Besonders relevant für die Versorgung ist die hohe Ansprechrate bei seltenen Tumorentitäten und Tumorentitäten mit hohem medizinischem Bedarf wie dem metastasierten Pankreaskarzinom. Relevant ist auch die ZNS-Gängigkeit mit klinischer Wirksamkeit bei ZNS-Metastasen [9].

Das Nebenwirkungsspektrum von Selpercatinib bei den hier behandelten Tumorentitäten entspricht den Erfahrungen beim NSCLC und beim MTC. Die Reduktion der Dosisintensität kann die Nebenwirkungsrate signifikant reduzieren.

Die Seltenheit zahlreicher molekularer Veränderungen und eine molekulare Krankheitsdefinition ist über aktuelle Nutzenbewertungsverfahren nur unzureichend abbildbar. Ein direkter Vergleich zwischen Selpercatinib und Chemoimmuntherapie bei RET-fusionspositiven Lungenkarzinomen zeigte eine Überlegenheit von Selpercatinib. Für Pat. mit RET-fusionspositiven Tumoren stellt die Verfügbarkeit eines zielgerichteten Medikaments mit hoher Ansprechrate und langer Ansprechdauer sowie akzeptabler Toxizität eine wichtige zusätzliche Therapieoption dar.

Testung für RET-Fusionen und der klinische Einsatz dieser und anderer zielgerichteter Substanzen sollten entsprechend den nationalen und internationalen Empfehlungen zur qualitätsgesicherten Präzisionsonkologie erfolgen [10, 11, 12].

## **7. Literatur**

1. 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)
2. 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)
3. Drilon A, Subbiah V, Gautschi O et al.: Selpercatinib in Patients With RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. *J Clin Oncol* Sep 19, 2022. DOI: [10.1200/JCO.22.00393](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00393)
4. Subbiah V, Wolf J, Konda B et al. *J Clin Oncol* 40 (16 suppl.): 3094, 2022.
5. Ohe et al. Updated Tumor Agnostic Efficacy of Selpercatinib in Patients with RET Fusion-Positive Solid Tumors: LIBRETTO-001, Presented at: JSMO Feb 22-24, 2024, Nagoya, Japan, Poster OS14-2.
6. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
7. Conroy T et al., *JAMA Oncol* 2022. DOI: [10.1001/jamaoncol.2022.3829](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.3829)

8. Hackshaw A, Fajardo O, Dafni U et al.: Characteristics and Survival Outcomes of Patients With Metastatic *RET* Fusion-Positive Solid Tumors Receiving Non-RET Inhibitor Standards of Care in a Real-World Setting. *JCO Precis Oncol* 8:e2300334, 2024. DOI: [0.1200/PO.23.00334](https://doi.org/10.1200/PO.23.00334)
9. Subbiah V, Gainor JF, Oxnard GR et al.: Intracranial Efficacy of Selpercatinib in *RET* Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancers on the LIBRETTO-001 Trial. *Clin Cancer Res* Jun 4, 2021. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-21-0800](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0800)
10. Rieke D et al.: Präzisionsonkologie, Juli 2024. [Präzisionsonkologie — Onkopedia](#)
11. Westphalen CB, Martins-Branco D, Beal JR, et al. The ESMO Tumour-Agnostic Classifier and Screener (ETAC-S): a tool for assessing tumour-agnostic potential of molecularly guided therapies and for steering drug development. *Ann Oncol*. 2024;35(11)
12. Mosele, M.F. et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group *Annals of Oncology*, Volume 35, Issue 7, 588 - 606

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow) in Kooperation mit Prof. Dr. Sebastian Krug (Universitätsklinikum Heidelberg, Med. Klinik IV), Dr. Damian Tobias Rieke (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin) und Dr. Benedikt Westphalen (Klinikum der Universität München, LMU München) erarbeitet.*