

*RET* als onkogener Treiber beim fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom

## Klinisch relevante Wirksamkeit von Selpercatinib (Retsevmo®) beim *RET*-alterierten Schilddrüsenkarzinom

**Die rezente Zulassung des selektiven *RET*-Inhibitors Selpercatinib basierte auf den ansprechenden Ergebnissen der Studie LIBRETTO-001 beim *RET*-alterierten Schilddrüsenkarzinom (Thyroid Cancer, TC). Bei einem Symposium am 23. April 2021 im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel (ÖGES), der Österreichischen Schilddrüsengesellschaft (OSDG) und der Austrian Neuroendocrine Tumour Society (ANETS) präsentierten Dr. Gerald Webersinke (Ordensklinikum Linz) und Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Pirich (Uniklinikum Salzburg) relevante Daten zum onkogenen Treiber *RET*.**

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) wird in eine sporadische und eine hereditäre Form eingeteilt. Etwa drei Viertel aller MTC-Tumoren sind sporadisch; diese weisen zu 65 % *RET*-Punktmutationen im Tumorgewebe auf. (1) Erbliche MTC-Erkrankungen mit *RET*-Keimbahnmutationen sind häufig mit dem MEN2-Syndrom assoziiert. (2, 3) „Interessant ist, dass oft *De-novo*-Keimbahnmutationen zu finden sind, speziell bei MEN2B“, erläuterte Dr. Webersinke. Das papilläre Schilddrüsenkarzinom (PTC) ist das häufigste Schilddrüsenkarzinom (80 %), etwa 10–20 % aller PTC zeigen *RET*-Genfusionen. (4–7) Während BRAF- oder RAS-Mutationen häufig auftreten, sind *RET*-Fusionen äußerst selten. (4–7)

### *RET* als onkogener Treiber

*RET* ist ein hochkonservierter Transmembranrezeptor, der eine wichtige Rolle in der Entwicklung verschiedener Gewebe (Nervengewebe, Harntrakt) spielt. (3) Im pathogenen Zustand liegt eine onkogene Aktivierung von *RET* vor, welche durch chromosomale Umlagerungen oder Mutationen zustande kommen kann; dadurch entstehen konstitutiv aktive Hybrid-Proteine wie das beim PTC häufig vorkommende CCDC6-*RET*- oder NCOA4-*RET*-Fusionsprotein. (1) „Aktivierende Mutationen im *RET*-Gen können sowohl in der Keimbahn als auch somatisch stattfinden“, so Webersinke. Diese führen entweder direkt oder indirekt zu einer unkontrollierten Aktivierung der *RET*-Kinase. (1) Patienten mit sporadischem *RET*-mutierten MTC weisen einen ungünstigeren Krankheitsverlauf durch Lymphknotenmetastasierung auf; hereditäre MTC sind mit MEN2 assoziiert und weisen häufig eine aktivierende Keimbahnmutation auf. (8)

### *RET*-Testung

Die molekularbiologische Bewertung von Alterationen ist essentiell. Internationale Richtlinien empfehlen NGS aufgrund hoher Sensitivität und Spezifität. (9) Auch bei einer negativen *RET*-

Keimbahnbestimmung sollte das Tumorgewebe mittels NGS auf eine *RET*-Mutation getestet werden. Die IHC wird aufgrund einer niedrigen diagnostischen Relevanz nicht empfohlen. FISH und (RT)-PCR können nur für gewisse Fragestellungen herangezogen werden. Die Analyse von Rezidiven bringt klinisch wertvolle Informationen (9), wobei Varianten unklarer Signifikanz möglich sind. (10) „Dabei spielt das Alter des Materials eine wesentliche Rolle, und frisches Material wird bevorzugt“, erklärte Webersinke.

#### Vortrag:

Dr. Gerald Webersinke  
Ordensklinikum Linz



PP-SE-AT-0100

### Studie LIBRETTO-001

Neu entwickelte, selektive *RET*-Inhibitoren überwinden die limitierte Wirksamkeit und erhöhte Toxizitätsrate von Multikinase-Inhibitoren (MKIs) (11). Selpercatinib ist der erste hochselektive *RET*-Inhibitor, der auf Basis der Studie LIBRETTO-001 am 11. Februar 2021 die EMA-Zulassung\* erhielt. (12–14) Die multizentrische, offene, einarmige Phase-I/II-Studie LIBRETTO-001 ermittelte die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib bei Patienten mit *RET*-mutiertem MTC und *RET*-Fusion-positivem TC. (12) Der primäre Studienendpunkt war die Gesamtansprechrate (ORR), sekundäre Endpunkte waren progressionsfreies Überleben (PFS), Ansprechdauer (DoR) und Verträglichkeit.

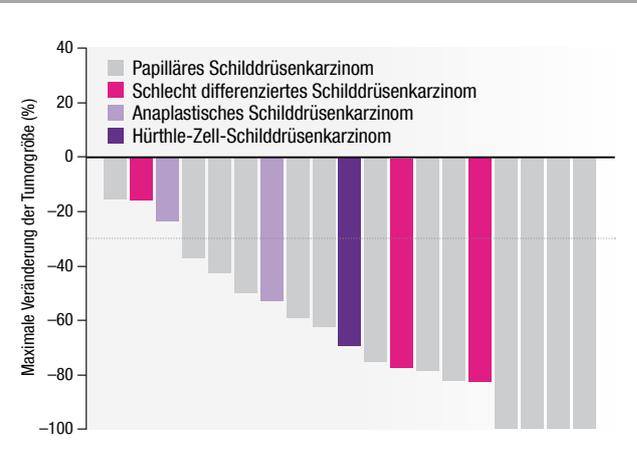
**Studienergebnisse *RET*-mutierte MTC-Kohorte:** Die Gruppe der vorbehandelten *RET*-mutierten MTC-Patienten umfasste 55 Patienten (95 % der Patienten mit ECOG 0–1); insgesamt erhielten mehr als 53 % der Patienten zwei oder mehr MKIs vor Studienbeginn. Bei 60 % der Patienten wurde eine *RET*-M918T-Punktmutation nachgewiesen. Das mediane Alter betrug 57 Jahre; 35 % waren Frauen und 7 % wiesen zum Zeitpunkt des Studien-

einschlusses Gehirnmetastasen auf. Eine ORR von 69 % (95%-KI: 55–81) wurde erreicht, wobei 11 % ein komplettes Ansprechen (CR) und 58 % ein partielles Ansprechen (PR) erfuhren. Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von jeweils 17,5 Monaten und 16,7 Monaten waren sowohl die mediane DoR als auch das medianes PFS zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht. Nach einem Jahr waren 82 % der Patienten (95%-KI: 69–90) progressionsfrei. (12, 13)

**Studienergebnisse RET-Fusion-positive TC-Kohorte:** Die Kohorte der vorbehandelten RET-Fusion-positiven TC-Patienten schloss 19 Patienten (90 % der Patienten mit ECOG 0–1) ein; 68 % wiesen ein PTC auf, 16 % ein gering differenziertes TC, 5 % ein Hürthle-Zell-Karzinom und 11 % ein anaplastisches TC. Die häufigsten RET-Fusionspartner waren CCDC6 (47 %) und NCOA4 (32 %). Insgesamt erhielten 84 % der Patienten eine vorangegangene Radiojodtherapie und 79 % zumindest einen MKI. Das mediane Alter betrug 54 Jahre; 53 % waren Frauen und 32 % hatten beim Studienstart Hirnmetastasen. Die ORR betrug 79 % (95%-KI: 54–94), 11 % zeigten eine CR, 68 % eine PR (Abb.). Die mediane DoR betrug 18,4 Monate (95%-KI: 7,6–NE). Insgesamt waren 64 % der Patienten (95%-KI: 37–82) nach einem Jahr progressionsfrei, und das mediane PFS erreichte 20,1 Monate (95%-KI: 9,4–NE). (11, 12)

In der Studie LIBRETTO-001 waren die häufigsten therapiebedingten  $\geq$ Grad-3-Nebenwirkungen Hypertonie (19 %) sowie erhöhte ALT- (11 %) und AST-Spiegel (9 %) (13). Die Abbruchrate aufgrund therapiebedingter Ereignisse betrug 2 %. (12)

Abb.: RET-Fusion-positive TC-Kohorte mit vorbehandelten Patienten nach Beurteilung durch ein unabhängiges verblindetes Überprüfungs-komitee (12)



Vortrag:

Prim.-Univ.-Prof. Dr. Christian Pirich  
Uniklinikum Salzburg



PP-SE-AT-0098

\*Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

**ABKÜRZUNGEN:** ALT=Alanine-Aminotransferase; AST=Aspartate-Aminotransferase; FISH=Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; IHC=Immunhistochemie; MEN2=multiple endocrine neoplasia type 2; NGS=next-generation sequencing; RET=rearranged during transfection; RT-PCR=reverse transcription polymerase chain reaction

## Das Wichtigste in Kürze

- Das MTC weist RET-Punktmutationen als Keimbahnmutationen oder als somatische Mutationen auf.
- Das PTC zeigt in 10–20 % der Fälle RET-Genfusionen mit CCDC6 und NCOA4 als häufigsten Fusionspartnern.
- Verschiedene Methoden zum Nachweis von RET-Alterationen (Fusion und Mutation) sind vorhanden, wobei NGS zu bevorzugen ist.
- Sowohl beim vorbehandelten RET-mutierten MTC als auch beim vorbehandelten RET-Fusion-positiven TC zeigt Selpercatinib eine klinisch relevante und anhaltende antitumorale Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit.

**REFERENZEN:** (1) Drilon A et al., Nat Rev Clin Oncol 2018; 15(3):151–67 (2) Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), letzter Zugriff am 03. Mai 2021. <https://www.omim.org/entry/162300?search=162300&highlight=162300> (3) Mulligan LM, Nat Rev Cancer 2014; 14:173–86 (4) Santoro M, Genes 2020; 11(4):424 (5) Lee MY et al., Cancer Res Treat 2017; 49:906–14 (6) Prescott JD, Zeiger MA, Cancer 2015; 121:2137–46 (7) Liu Z et al., J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:3106–16 (8) Wells SA et al., Thyroid 2015; 25:567–610 (9) Belli C et al., Ann Oncol 2021; 32(3):337–50 (10) Kohno T et al., Carcinogenesis 2020; 41(2):123–9 (11) Subbiah V, Cote GJ, Cancer Discov 2020; 10:498–505 (12) Wirth LJ et al., N Engl J Med 2020; 383:825–35 (13) Fachinformation Retsevmo® 40 (80) mg Hartkapseln. Austria Codex. Stand der Information: Februar 2021 (14) Drilon A et al., N Engl J Med 2020; 383:813–24

**FACHKURZINFORMATION**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Retsevmo® 40 [80] mg Hartkapseln. **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Hartkapsel enthält 40 [80] mg Selpercatinib. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit: – fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen – fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen. **4.3 Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselhülle: Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid. Kapselhülle: Retsevmo 40 mg Hartkapseln Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(II,III)-oxid; Retsevmo 80 mg Hartkapseln Gelatine, Titandioxid (E171), Brillantblau FCF (E133). Kapseln: Zusammensetzung der schwarzen Farbe: Schellack, Ethanol 96 %, 2-Propanol (Ph.Eur.), Butanol, Propylenglycol, gereinigtes Wasser, konzentrierte Ammoniak-Lösung, Kaliumhydroxid Eisen(II,III)-oxid. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, **ATC-Code:** L01EX22. **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande. **Abgabe:** Rezept- und Apothekenpflichtig, NR. **Stand der Information:** Februar 2021. **Weitere Angaben, insbesondere zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

PP-SE-AT-0101 / 05.2021

**IMPRESSUM:** report kompakt ist eine Publikation von MEDahead, Gesellschaft für medizinische Information m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 9/Top 1.3, office@medahead.at. Für den Inhalt verantwortlich: MEDahead, Redaktion: Dr. Florence Boulmé. Hinweis: Diese Publikation ist für Angehörige von Gesundheitsberufen zugänglich und dient deren Fortbildung. Die in dieser Publikation dargestellten Empfehlungen stellen das Wissen und die Erfahrungen der teilnehmenden Ärzte dar. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten entnehmen Sie bitte der aktuellen österreichischen Fachinformation. Trotz sorgfältiger Prüfung übernimmt der Mediennhaver keinerlei Haftung für inhaltliche oder drucktechnische Fehler. Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden. Die vorliegende Publikation wurde durch die finanzielle Unterstützung der Firma Eli Lilly GmbH ermöglicht.