

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.03.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich zu Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Rearranged During Transfection(RET)-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib benötigen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selpercatinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Rearranged During Transfection(RET)-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib benötigen	BSC ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen nicht mehr angezeigt sind. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection</p>	

Der pU weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, indem er neben BSC noch Vandetanib und Cabozantinib als Vergleichstherapie berücksichtigt. Den vom pU vorgelegten Argumenten zur Begründung seiner Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie lässt sich nicht entnehmen, dass Cabozantinib und Vandetanib Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein müssten.

Die Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab in Übereinstimmung mit dem pU keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zum direkten Vergleich oder zum adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Selpercatinib gegenüber BSC.

Der pU führt zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen durch und legt die nicht kontrollierte Studie LIBRETTO-001 zu Selpercatinib vor. Zudem führt er Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien durch, wobei er für BSC 2 RCTs heranzieht, die jeweils einen Placeboarm mit adäquater Umsetzung der BSC enthalten (siehe unten).

Vom pU vorgelegte Evidenz zu Selpercatinib

Die Basket-Studie LIBRETTO-001 ist eine noch laufende, nicht kontrollierte, prospektive Studie in 2 Phasen. In der bereits abgeschlossenen Phase 1 wurde die maximal tolerierbare Dosis (MTD) bestimmt. In der noch laufenden Phase 2 wurde die MTD angewendet.

Phase 1 der Studie LIBRETTO-001

In Phase 1 der Studie LIBRETTO-001 wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren unabhängig vom RET-Status und der Vorbehandlung eingeschlossen, die einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorhergehenden Standardtherapien hatten, für die es keine Standardtherapie gab, für die die Standardtherapie aus Sicht des Prüfarztes nicht angezeigt war, oder die die Standardtherapie ablehnten. Das Vorliegen einer Alteration des RET-Gens war erst Einschlusskriterium, nachdem die laut Studienprotokoll vorgegebene minimale Plasmakonzentration von Selpercatinib erreicht worden war. Eine Vorbehandlung mit bestimmten Wirkstoffen, z. B. Cabozantinib und / oder Vandetanib, war zwar erlaubt aber kein Einschlusskriterium.

Ziel der Phase 1 war die Bestimmung der MTD.

Phase 2 der Studie LIBRETTO-001

In Phase 2 der Studie LIBRETTO-001 wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit einer RET-Alteration eingeschlossen in 6 verschiedene Kohorten mit den im Basket enthaltenen Tumorentitäten eingeschlossen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Kohorte mit fortgeschrittenem MTC mit einer RET-Mutation und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie maßgeblich relevant.

Die Behandlung wurde für alle Patientinnen und Patienten der Phase 2 unabhängig vom Körpergewicht mit 160 mg 2-mal am Tag in Zyklen zu 28 Tagen begonnen; dies entspricht für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg nicht den Vorgaben der Fachinformation. Die Behandlung wurde zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Ereignisses, das zum Behandlungsabbruch führte (z. B. Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung), fortgeführt. Beim Auftreten einer Progression konnte die

Behandlung bei gegebener Verträglichkeit und unterstelltem klinischen Nutzen in Abstimmung mit dem pU fortgeführt werden.

Der primäre Endpunkt in der Phase 2 war die objektive Ansprechrates. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Vom pU vorgelegte Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC)

Studie EXAM

Die Studie EXAM ist eine doppelblinde, internationale, multizentrische RCT zum Vergleich von Cabozantinib mit Placebo. 330 erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC, die einen radiografisch diagnostizierten Progress innerhalb der letzten 14 Monate vor Studieneinschluss hatten, wurden randomisiert im Verhältnis 2:1 zugeteilt auf eine Interventionsgruppe (Cabozantinib) oder eine Kontrollgruppe (Placebo). Die Intention-to-Treat (ITT)-Population besteht aus 219 Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe und 111 Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe. Das Vorliegen einer RET-Alteration war kein Einschlusskriterium. Daher liegt eine RET-Mutation nicht bei allen Patientinnen und Patienten vor. In der Kontrollgruppe lag bei 62 (56 %) Patientinnen und Patienten eine RET Mutation vor, davon 45 (41 % der ITT-Population) mit M918T RET-Mutation. Von den 111 Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe waren 64 (58 %) mit keiner und 47 (42 %) mit ≥ 1 systemischen Therapie vorbehandelt. 9 (8 %) Patientinnen und Patienten waren mit Vandetanib vorbehandelt. Eine Vorbehandlung mit Cabozantinib war Ausschlusskriterium. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), die sekundären Endpunkte beinhalteten das Gesamtüberleben, die objektive Ansprechrates, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Studie Wells 2012

Die Studie Wells 2012 ist eine doppelblinde, internationale, multizentrische RCT zum Vergleich von Vandetanib mit Placebo; für die Gegenüberstellung der Ergebnisse (Gesamtüberleben und PFS) der Studie LIBRETTO 001 mit der Studie Wells 2012 führt der pU jedoch ausschließlich deskriptive Vergleiche durch, da keine Auswertungen zu Patientinnen und Patienten mit einer RET-Mutation vorliegen.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Keine Aussagen zum Zusatznutzen möglich auf Basis der nicht kontrollierten Studie LIBRETTO-001

Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem MTC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib benötigen, relevant. Der pU stellt die Ergebnisse der diesen Kriterien entsprechenden Teilpopulation der Studie LIBRETTO-001 dar. Diese Teilpopulation besteht aus 153 Patientinnen und Patienten.

Aus Sicht des pU zeigen die intraindividuellen Veränderungen im Verlauf der Studie LIBRETTO-001 eine Verringerung der Symptomlast und eine Verbesserung der Lebensqualität. Zum anderen verweist der pU darauf, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten unter einer Therapie mit Selpercatinib ein besseres Gesamtansprechen erreicht habe als unter der Therapie unmittelbar vor Studieneinschluss.

Die Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 allein sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Für die Bewertung des Zusatznutzens sind vergleichende Daten notwendig.

Einschlusskriterien nicht für alle Patientinnen und Patienten erfüllt

In der Studie LIBRETTO-001 und den Studien EXAM und Wells 2012 erfüllen nicht alle Patientinnen und Patienten die Einschlusskriterien der vorliegenden Fragestellung. Die Abweichungen in der Studie LIBRETTO-001 betreffen die Dosierung und die Behandlung über die Progression hinaus. Die Abweichungen betreffen mindestens 26 % der Patientinnen und Patienten. Auf Vergleichsseite (Studien zu BSC) liegt in den Studien EXAM und Wells 2012 nur bei etwa 50 % der Patientinnen und Patienten eine RET-Mutation vor. Des Weiteren ist jeweils der Anteil der Patientinnen und Patienten im Placeboarm, die eine Vortherapie mit Cabozantinib bzw. Vandetanib erhalten hatten, sehr gering.

Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet

Für den Vergleich von Selpercatinib mit BSC stellt der pU für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS und objektive Ansprechrates die mit Cabozantinib und / oder Vandetanib vorbehandelte Population der Studie LIBRETTO-001 der Studie EXAM gegenüber. Dabei berücksichtigt er für die Berechnung der Effektschätzungen zum Gesamtüberleben verschiedene Analysepopulationen (z. B. mit und ohne Vorbehandlung).

Für die Endpunkte der Nebenwirkungen legt der pU deskriptive Vergleiche zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis vor, wobei er in den Kontrollarmen jeweils alle Patienten unabhängig vom RET-Mutationsstatus berücksichtigt.

Der Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet, weil:

- die Patientinnen und Patienten auf der Vergleichsseite (Studie EXAM) nicht den Einschlusskriterien der Fragestellung entsprechen, insbesondere keine Beschränkung auf mit Vandetanib und / oder Cabozantinib vorbehandelte Patientinnen und Patienten, weitgehend keine vergleichbare Operationalisierung des RET-Mutationsstatus
- die Richtung und Größe potenzieller Verzerrungen durch bekannte (insbesondere Vorbehandlung und RET-Mutationsstatus) wie auch unbekannte Störgrößen anders als vom pU postuliert nicht einschätzbar sind und zudem

- Zweifel daran bestehen, dass die Patientinnen und Patienten in den Studien LIBRETTO und EXAM in ihrer Prognose vergleichbar sind.

Die im Vergleich beobachteten Effekte beim Gesamtüberleben sind in der vorliegenden Datensituation insgesamt nicht so groß, dass sie nicht allein durch Verzerrung erklärbar wären.

Keine verwertbaren Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Die vom pU vorgelegten Betrachtungen zu Nebenwirkungen auf Basis der Anteile der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sind in der vorliegenden Situation nicht interpretierbar, da die Behandlungs- und Beobachtungsdauer zwischen den Studien stark variierten.

Fazit

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) geeignet. Zum einen sind die Ergebnisse aus der nicht kontrollierten Studie LIBRETTO-001 allein nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Zum anderen sind die vom pU vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet. Schließlich wäre eine Abwägung von Nutzen und Schaden nicht möglich, da die Ergebnisse zu Nebenwirkungen nicht interpretierbar sind.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Selpercatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie in Tabelle 3 dargestellt bewertet:

Tabelle 3: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib benötigen	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde davon ausgegangen, dass kurative Behandlungsmaßnahmen nicht mehr angezeigt sind. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.