

## 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 mit fortgeschrittenem Rearranged During Transfection (RET)-fusionspositivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und der Unterteilung der Patientenpopulation gemäß Differenzierungsgrad ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Selpercatinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem differenziertem (papillärem oder follikulärem) Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen	BSC <sup>b</sup>
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem anaplastischem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen	BSC <sup>b</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils 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 BSC 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; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection</p>		

Der G-BA unterscheidet zwischen differenziertem (papillärem oder follikulärem) Schilddrüsenkarzinom und anaplastischem Schilddrüsenkarzinom und legt für beide Teilpopulationen die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Der pU folgt zwar der Festlegung des G-BA bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Er nimmt aber keine Unterscheidung zwischen den beiden Fragestellungen vor, sondern betrachtet diese gemeinsam. Da für keine der beiden vom G-BA benannten Teilpopulationen verwertbare

Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung beider Fragestellungen nachfolgend in gemeinsamen Berichtsteilen.

Die Bewertung wird 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 für beide Fragestellungen keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zum direkten Vergleich oder zum adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Selpercatinib gegenüber BSC.

Da der pU keine RCTs für direkte Vergleiche oder adjustierte indirekte Vergleiche identifiziert, führt er zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen für einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch. Da der pU keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie findet, legt er ausschließlich die nicht kontrollierte Zulassungsstudie LIBRETTO-001 vor.

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz***

Die Basket-Studie LIBRETTO-001 zu Selpercatinib 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. Sorafenib und / oder Lenvatinib, 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 eine Teilpopulation der Kohorte mit

fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit RET-Fusion und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber der 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 Ansprechrate. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

#### *Vorgelege Ergebnisse auf Endpunktebene*

Für beide Fragestellungen des vorliegenden Anwendungsgebiets sind die Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen, relevant. Der pU stellt die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie LIBRETTO-001 dar. Diese Teilpopulation besteht aus 21 Patientinnen und Patienten, davon erfüllen 19 Patientinnen und Patienten alle diese Kriterien, bei 2 Patientinnen und Patienten lag allerdings keine Vorbehandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib vor.

Von den 21 Patientinnen und Patienten des Datenschnitts 3 hatten 18 (86 %) ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom (17 mit papillärem Karzinom und 1 mit Hürthle-Zell-Karzinom), weitere 2 (10 %) Patientinnen und Patienten hatten ein gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom, und 1 Patientin oder 1 (5 %) Patient hatte ein anaplastisches Schilddrüsenkarzinom.

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.

#### ***Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz***

##### *Keine Aussagen zum Zusatznutzens möglich auf Basis der nicht kontrollierten Studie LIBRETTO-001*

Die Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 allein sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Der pU legt im Dossier auch keine sonstigen unterstützenden Daten vor, die eine Einordnung der Ergebnisse aus der nicht kontrollierten Studie ermöglichen.

*Abweichungen von den Vorgaben der Fachinformation*

Die Interpretierbarkeit der vom pU vorgelegten Ergebnisse ist eingeschränkt, da die Vorgaben der Fachinformation in der vom pU operationalisierten Teilpopulation für mindestens 7 (33 %) der 21 Patientinnen und Patienten nicht erfüllt sind. Dies betrifft Abweichungen von der Dosierung, Behandlung über die Progression hinaus und die Vorbehandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib. Diese Abweichungen bleiben ohne Konsequenz, da keine Daten vorliegen, die einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Tabelle 3: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven differenziertem (papillärem oder follikulärem) Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen	BSC <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven anaplastischem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und / oder Lenvatinib benötigen	BSC <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils 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.

BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.