

I 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.10.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich mit Vandetanib oder Cabozantinib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Rearranged-during-Transfection(RET)-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC). Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie. Die Bewertung von Selpercatinib bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten MTC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und / oder Vandetanib benötigen, wurde bereits durchgeführt (siehe Dossierbewertung A21-28 sowie Beschluss und Tragende Gründe des G-BA) und ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

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 RET-mutierten MTC; Erstlinientherapie	Vandetanib oder Cabozantinib ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapien 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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich oder zum adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zum Vergleich von Selpercatinib mit Cabozantinib oder Vandetanib wurde zwar die potenziell relevante RCT LIBRETTO-531 identifiziert, in die Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem RET-mutiertem MTC ohne vorherige Therapie mit Kinase-Inhibitoren eingeschlossen werden. Ergebnisse dieser noch laufenden Studie liegen jedoch bisher noch nicht vor.

Da der pU keine RCTs für direkte Vergleiche oder adjustierte indirekte Vergleiche identifiziert, führt er zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen durch und legt neben einer nicht kontrollierten Studie auf Interventionsseite auch Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor.

Vom pU vorgelegte Evidenz zu Selpercatinib – Studie LIBRETTO-001

Die Studie LIBRETTO-001 ist eine noch laufende nicht kontrollierte, prospektive Basket-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 in mehreren Patientenkohorten angewendet. Die beiden Phasen wurden bereits in der Dossierbewertung A21-28 im Detail beschrieben.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutiertem MTC ohne vorherige systemische Therapie relevant. Die vom pU vorgelegte Teilpopulation, umfasst dagegen auch Patientinnen und Patienten, die bereits eine systemische Vortherapie erhielten (19,0 %).

Die vom pU vorgelegten Daten umfassen zudem Patientinnen und Patienten sowohl aus Phase 1 als auch aus Phase 2 der Studie. Der pU gibt hierzu an, dass in Übereinstimmung mit der Durchführung der Studie LIBRETTO-001 und den regulatorischen Analysen keine Restriktionen hinsichtlich der Startdosis von Selpercatinib vorgenommen wurden. Von den Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation erhielten 13,4 % eine von den Empfehlungen der Fachinformation abweichende Startdosis.

Der pU stellt in Modul 4 B Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 dar. Aus seiner Sicht zeigen die intraindividuellen Veränderungen im Verlauf der Behandlung mit Selpercatinib gegenüber dem Behandlungsbeginn eine Verringerung der Symptomlast (insbesondere der Diarrhö, Schmerzen und der Fatigue) und eine Verbesserung der Lebensqualität. Darüber hinaus zeigen sich aus Sicht des pU hohe Raten des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens (PFS) sowie hohe Raten von Patientinnen und Patienten mit objektivem Tumoransprechen.

Vom pU vorgelegte Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU hat für seine angestrebten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien auf der Vergleichsseite die Studien EXAM, Koehler 2022, Studie 104, Studie 008 und Valerio 2020 identifiziert. Bei der Studie EXAM handelt es sich um eine RCT zum Vergleich von Cabozantinib mit Placebo, bei den übrigen 4 Studien um nicht kontrollierte Studien zu Cabozantinib und / oder Vandetanib. Der pU entnimmt die im Dossier dargestellten Daten den jeweiligen Publikationen der Studien sowie für die Studie EXAM, die Studie 104 und die Studie 008, die bereits Gegenstand von Nutzenbewertungen von Cabozantinib bzw. Vandetanib waren, den jeweils öffentlich verfügbaren Informationen aus den Dossiers. Darüber hinaus identifiziert der pU 5 weitere Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die er jedoch nicht für seine Vergleiche heranzieht, weil laut Angabe des pU in diesen keine differenzierte Darstellung für Patientinnen und Patienten mit RET-mutiertem MTC erfolgte, nur für eine geringe Anzahl an RET-mutierten Patientinnen und Patienten Daten vorliegen, ausschließlich Kinder und Jugendliche eingeschlossen wurden oder die Dosierung nicht zulassungskonform erfolgte.

Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Für den Vergleich von Selpercatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pU für die von ihm herangezogene Teilpopulation die Ergebnisse des 4. Datenschnitts (15.06.2021) zu den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS, Tumoransprechen und zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen jeweils den Ergebnissen der 5 Studien seines Studienpools auf der Vergleichsseite gegenüber. Dabei berücksichtigt er je nach Verfügbarkeit von Daten für die einzelnen oben genannten Endpunkte folgende Studien auf der Vergleichsseite:

- Gesamtüberleben: Koehler 2022 (Vandetanib / Cabozantinib)
- PFS: EXAM (Cabozantinib), Koehler 2022 (Vandetanib / Cabozantinib), Studie 104 (Vandetanib), Valerio 2020 (Vandetanib)
- Tumoransprechen: Koehler 2022 (Vandetanib / Cabozantinib), Studie 008 (Vandetanib), Studie 104 (Vandetanib)
- Nebenwirkungen: EXAM (Cabozantinib), Koehler 2022 (Vandetanib / Cabozantinib), Studie 008 (Vandetanib), Studie 104 (Vandetanib), Valerio 2020 (Vandetanib)

Der pU legt jeweils separate indirekte Vergleiche der Studie LIBRETTO-001 mit den einzelnen Armen aus den verschiedenen Studien auf der Vergleichsseite vor. Dabei legt er jeweils sowohl nicht gewichtete Vergleiche als auch Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analysen vor. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS sowie für einzelne Kategorien des Tumoransprechens standen aus den jeweiligen Quellen Kaplan-Meier-Kurven zur Verfügung, aus denen Daten generiert wurden, die für Ereigniszeitanalysen herangezogen wurden. Für weitere Kategorien des Tumoransprechens und für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen berechnet der pU näherungsweise relative Risiken mit 95%-Konfidenzintervallen.

Insgesamt beansprucht der pU bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz (Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien sowie die Studie LIBRETTO-001) für Selpercatinib einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber mindestens geringen Zusatznutzen.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die vom pU in Modul 4 B vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies wird nachfolgend erläutert.

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

Der pU legt die Ergebnisse der nicht kontrollierten Studie LIBRETTO-001 vor und führt deskriptive Betrachtungen der Ergebnisse durch. Die Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Vom pU vorgelegte Vergleiche nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet

Die vom pU vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Dies wird nachfolgend begründet.

Patientenpopulationen nicht vergleichbar

Die Studien auf Interventions- und Vergleichsseite sind bezüglich der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht vergleichbar. Insbesondere zeigen sich Unterschiede im Krankheitsverlauf. So bestehen zwischen der vom pU herangezogenen Patientenpopulation der Studie LIBRETTO-001 und denen der Studien zur Vergleichstherapie deutliche Unterschiede hinsichtlich des zeitlichen Abstands zwischen Diagnose der Erkrankung und dem Beginn der Therapie mit Selpercatinib bzw. der Vergleichstherapie. Im Vergleich zu den Studien Koehler 2022 und Valerio 2020 war die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn in der Studie LIBRETTO-001 deutlich länger. Angaben zur Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn fehlen für die Studie 104, hier liegen nur Angaben zur Zeit seit Diagnose eines lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten MTC und der 1. Dosis Vandetanib vor. Allerdings war in der Studie LIBRETTO-001 auch die Zeit seit Metastasierung der Erkrankung deutlich länger als in der Studie 104. Lediglich in der Studie 008 war die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn gegenüber der Studie LIBRETTO-001 länger.

Zudem bestehen zwischen den Patientenpopulationen potenziell auch Unterschiede in den Krankheitsstadien. Aus den Angaben im Studienbericht geht hervor, dass sich 35 % der Patientinnen und Patienten in der vom pU herangezogenen Teilpopulation der Studie LIBRETTO-001 im Stadium IVC befanden. Bei diesen Patientinnen und Patienten lagen somit Fernmetastasen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses vor. 12 % der Patientinnen und Patienten befanden sich dagegen in den weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadien IVA und

IVB. Für 47 % der Patientinnen und Patienten liegt nur die Angabe Stadium IV ohne eine weitere Differenzierung in die Stadien IVA bis IVC vor, sodass insgesamt unklar ist, wie viele der Patientinnen und Patienten der vom pU vorgelegten Teilpopulation sich im Stadium IVC befanden. Demgegenüber ist die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten in den Studien auf Vergleichsseite dem Stadium IVC zuzuordnen.

Unterschiede bestehen zusätzlich hinsichtlich der Anwendungsgebiete von Selpercatinib und Vandetanib. Gemäß Fachinformation ist die Anwendung von Vandetanib auf die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen MTC bei Patientinnen und Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung beschränkt. Eine Einschränkung auf einen aggressiven Krankheitsverlauf besteht laut Fachinformation für die Anwendung von Selpercatinib nicht. Auf Basis der vorliegenden Angaben lässt sich die zulassungskonforme Anwendung von Vandetanib in den Studien auf Vergleichsseite zwar nicht abschließend beurteilen, allerdings deutet die kürzere Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Behandlungsbeginn sowie der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium IVC darauf hin, dass im Vergleich zur Studie LIBRETTO-001 in den Studien auf Vergleichsseite Patientinnen und Patienten mit einem weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadium und / oder einem aggressiveren Krankheitsverlauf eingeschlossen wurden. Diese Unterschiede in den Patientenpopulationen passen daher zu den oben genannten Unterschieden im Anwendungsgebiet.

Für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien zum Endpunkt Gesamtüberleben zieht der pU auf Vergleichsseite ausschließlich die Studie Koehler 2022 heran. Zusätzlich zu den oben genannten Punkten wird die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen für diesen Vergleich dadurch eingeschränkt, dass in die Studie Koehler 2022 Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose ab 1990 eingeschlossen wurden, während die Rekrutierung in die Studie LIBRETTO-001 erst 2017 begann. Der Versorgungskontext unterscheidet sich potenziell somit deutlich zwischen den beiden Studien.

Darüber hinaus liegen für die einzelnen Studien zum Teil weitere Aspekte vor, die die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen infrage stellen.

Zusammenfassend ist die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen auf den beiden Seiten der Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien aufgrund der beschriebenen Unterschiede bezüglich des Krankheitsverlaufs und / oder der Aggressivität der Erkrankung nicht gegeben. Dies führt dazu, dass unklar bleibt, ob die vom pU beschriebenen Vorteile von Selpercatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die Behandlung mit Selpercatinib oder auf Unterschiede in den Patientenpopulationen, insbesondere auf eine weiter fortgeschrittene und / oder aggressivere Erkrankung in den Studien auf Vergleichsseite, zurückzuführen sind.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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; Erstlinientherapie	Vandetanib oder Cabozantinib ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapien 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.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.