

## **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 30.06.2022 übermittelt.

### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Rearranged during Transfection (RET)-Fusions-positivem fortgeschrittenem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden. Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind erwachsene Patientinnen und Patienten in der Erstlinie. Die Bewertung von Selpercatinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und / oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen, wurde bereits durchgeführt (siehe Dossierbewertung A21-27 sowie Beschluss und Tragende Gründe des G-BA) und ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA 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 RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie	Pembrolizumab als Monotherapie
2	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin<sup>b</sup> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed<sup>c</sup>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Carboplatin<sup>b</sup> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed<sup>c</sup>) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</li> <li>oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</li> <li>oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie<sup>d</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel<sup>e</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin<sup>f</sup></li> </ul>

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selpercatinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Die Patientengruppe Erwachsene mit einem fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die eine andere Therapie als einen PD-1/PD-L1-Antikörper oder eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben, wird anlässlich einer Indikationserweiterung auf die Erstlinientherapie für die Nutzenbewertung von Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht relevant angesehen.  
b. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.  
c. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie  
d. nur für Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen und bei nicht plattenepithelialer Histologie  
e. nur bei plattenepithelialer Histologie  
f. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung  
ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged during Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1

Der pU folgt bei der Formulierung seiner Fragestellungen der Festlegung des G-BA. Bei der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weicht der pU insofern von der Festlegung

des G-BA ab, dass er die zweckmäßige Vergleichstherapie je Fragestellung um eine zusätzliche Therapieoption erweitert:

- Fragestellung 1: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und einer platinbasierten Chemotherapie
- Fragestellung 2: Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie

Der pU gibt dazu an, dass diese Optionen mit Blick auf die aktuell gültigen Behandlungsleitlinien und aufgrund der hohen therapeutischen Relevanz als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kämen. Die Benennung dieser Optionen durch den pU ist ohne Konsequenz für die vorliegende Bewertung, da der pU keine Evidenz im Vergleich zu den von ihm benannten zusätzlichen Therapieoptionen vorlegt.

Die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der 2 vom G-BA festgelegten Fragestellungen (Populationen und zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapien). 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) keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich oder zum adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Fragestellung 2 wurde zwar die potenziell relevante RCT LIBRETTO-431 identifiziert, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC eingeschlossen werden, die entweder Selpercatinib oder eine platinbasierten Chemotherapie + Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab erhalten. 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 Behandlung mit Selpercatinib in Phase 2 der Studie LIBRETTO-001 erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Die beiden Phasen wurden bereits in der Dossierbewertung A21-27 im Detail beschrieben.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind die Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC ohne vorherige systemische Therapie relevant (Teilpopulation NSCLC 1L des pU). Die vom pU vorgelegten Daten umfassen Patientinnen und Patienten sowohl aus Phase 1 als auch aus Phase 2. Der pU gibt hierzu an, die Auswertungen konform mit der Durchführung der Studie LIBRETTO-001 und den regulatorischen Analysen vorgenommen zu haben.

Der pU stellt in Modul 4 A 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 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 Gautschi 2017, Lee 2020, Shen 2020 (alle 3 mit Intervention Chemotherapie [verschiedene Regime]) und Bhandari 2021 (Intervention: Programmed Cell Death 1 [PD-1]- / Programmed Cell Death-Ligand 1 [PD-L1]-Antikörper in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie) identifiziert. Bei diesen Studien handelt es sich jeweils um retrospektive Datenerhebungen. Der pU entnimmt die im Dossier dargestellten Daten den jeweiligen Publikationen. Darüber hinaus identifiziert der pU 6 weiteren Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die er jedoch nicht für seine Vergleiche heranzieht, weil laut Angabe des pU in diesen keine differenzierte Darstellung der Vergleichstherapien bzw. keine differenzierte Darstellung für Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion erfolgte oder weniger als 10 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC in der Erstlinie eingeschlossen wurden.

### ***Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien***

Für den Vergleich von Selpercatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pU für seine Teilpopulation NSCLC 1L die Ergebnisse des Datenschnitts 4 (15.06.2021) zu den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS und Tumoransprechen zunächst deskriptiv denen der 4 Studien seines Studienpools gegenüber. Für den Endpunkt Tumoransprechen berechnet der pU zusätzlich auf Basis der deskriptiven Gegenüberstellung näherungsweise relative Risiken mit 95 %-Konfidenzintervallen und p-Werten.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS standen aus der Studie Shen 2020 Kaplan-Meier-Kurven zur Verfügung, die für einen auf patientenindividuellen Daten basierenden Vergleich notwendig sind. Die Kaplan-Meier-Kurven wurden vom pU zur Extraktion der zugrunde liegenden patientenindividuellen Daten digitalisiert und für Ereigniszeitanalysen herangezogen. Der pU legt auf Basis dieser patientenindividuellen Daten sowohl nicht gewichtete Vergleiche als auch Matching-adjusted-indirect-comparison(MAIC)-Analysen vor.

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 Zusatznutzen.

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

Die vom pU in Modul 4 A 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***

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. Zudem wurde in der Studie LIBRETTO-001 das Merkmal der PD-L1-Expression nicht erhoben. Somit ist es nicht möglich, die Studienpopulation entsprechend der vom G-BA definierten Fragestellungen zu differenzieren.

### ***Vom pU vorgelegte Vergleiche nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet***

Die vom pU vorgelegten Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien sind aus folgenden Gründen nicht verwertbar:

- Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet zwischen 2 Fragestellungen unterschieden (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  bzw.  $< 50\%$  der Tumorzellen), für die sich die Behandlungsoptionen unterscheiden. In keiner der Studien, die der pU für seine Vergleiche heranzieht, liegen jeweils Daten zur PD-L1-Expression ( $\geq 50\%$  vs.  $< 50\%$ ) der Tumorzellen vor. Somit ist keine Aussage dazu möglich, ob die Patientinnen und Patienten in den Studien auf Vergleichsseite eine Therapie entsprechend der Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten haben. So ist beispielsweise für die Studie Shen (Intervention: Chemotherapie) unklar, ob dort Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  der Tumorzellen enthalten sind, für die nicht eine Chemotherapie, sondern eine Therapie mit Pembrolizumab die adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen würde.
- Bei den vom pU vorgelegten Vergleichen handelt es sich um Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien ohne Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren. Diese sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet.
- MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator sind grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen

Patientendaten durchgeführt werden. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten.

Unabhängig von der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Vergleichsstudien sind die vom pU durchgeführten Vergleiche somit nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib geeignet.

### ***Fazit***

Zusammenfassend liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinie keine geeigneten Daten vor. 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, da keine Unterteilung nach PD-L1-Expression vorliegt und somit nicht überprüfbar ist, ob die Patientinnen und Patienten in den Studien auf Vergleichsseite eine Therapie entsprechend der Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten haben.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

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

Tabelle 3: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie	Pembrolizumab als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin<sup>b</sup> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed<sup>c</sup>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Carboplatin<sup>b</sup> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed<sup>c</sup>) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</li> <li>oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</li> <li>oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie<sup>d</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel<sup>e</sup></li> <li>oder</li> <li>▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin<sup>f</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selpercatinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Die Patientengruppe Erwachsene mit einem fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die eine andere Therapie als einen PD-1/PD-L1-Antikörper oder eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben, wird anlässlich einer Indikationserweiterung auf die Erstlinientherapie für die Nutzenbewertung von Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht relevant angesehen  
b. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.  
c. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie  
d. nur für Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-positivem Tumormutationen und bei nicht plattenepithelialer Histologie  
e. nur bei plattenepithelialer Histologie  
f. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung

ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged during Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.