

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 28.05.2025 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.10.2022 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 16.03.2023 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.06.2025 aus. Die Befristung erfolgte, da weitere für die Bewertung des Zusatznutzens relevante Daten aus der Studie LIBRETTO-531 zu erwarten waren.

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

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

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

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

In die vorliegende Nutzenbewertung wird die RCT LIBRETTO-531 eingeschlossen.

Die Studie LIBRETTO-531 ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Selpercatinib mit Cabozantinib oder Vandetanib jeweils in der Monotherapie. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem RET-mutiertem MTC, die noch nicht mit Kinaseinhibitoren im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Krankheitsstadium behandelt wurden. Patientinnen und Patienten mit gemischter Histologie konnten an der Studie teilnehmen, wenn das MTC die dominante Histologie war.

Der Nachweis des RET-Status musste von einem zertifizierten Labor durchgeführt werden. In Regionen, in denen kein geeigneter RET-Test verfügbar war, wurde den Patientinnen und Patienten nach deren Vorab-Einwilligung eine vom pU unterstützte Testoption zur Bestimmung des Tumor-RET-Status angeboten.

Weitere Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war ein Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 bis 2. Patientinnen und Patienten, mit einer vorherigen Kinaseinhibitor-Einnahme von weniger als 7 Tagen durften nach Einwilligung des pU an der Studie teilnehmen, sofern der Abbruchgrund weder eine Unverträglichkeit noch ein Krankheitsprogress war. Eine vorangegangene systemische Therapie (mit anderen Wirkstoffen als Kinaseinhibitoren) oder eine Strahlentherapie, die mehr als 14 Monate vor der Aufnahme in die Studie durchgeführt wurde, war zulässig.

In die Studie wurden insgesamt 291 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Selpercatinib (N = 193) oder einer Behandlung mit Cabozantinib oder Vandetanib (N = 98) randomisiert. Ob eine Patientin / ein Patient bei Zuordnung zur Vergleichsgruppe Cabozantinib oder Vandetanib erhalten wird, wurde vor der Randomisierung für jede Patientin / jeden Patienten von der Prüffärztin / dem Prüfarzt festgelegt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach RET-Mutationstyp (M918T vs. andere) und nach der vorgesehenen Behandlung bei Einschluss in die Vergleichsgruppe (Cabozantinib vs. Vandetanib). Für die Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe war während der Studie ein Wechsel von Cabozantinib zu Vandetanib nicht erlaubt. Ein

Wechsel von Vandetanib zu Cabozantinib war in Ausnahmesituationen, in denen Vandetanib nicht verfügbar war, unter bestimmten Voraussetzungen möglich.

Die Behandlung mit der Studienmedikation wurde fortgesetzt, bis eine Krankheitsprogression durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (BICR) bestätigt wurde, eine inakzeptable Toxizität auftrat oder der Tod eintrat. Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe, die die Behandlung aufgrund einer radiologischen Krankheitsprogression abbrachen und Cabozantinib oder Vandetanib erhielten, konnten auf Selpercatinib umgestellt werden.

Die Behandlung mit Selpercatinib sowie Cabozantinib und Vandetanib entsprach weitgehend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation. Abweichend von der Empfehlung in der Fachinformation war in der Studie die Selpercatinib-Gabe auch nach Krankheitsprogression möglich, wenn nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers weiterhin ein klinischer Nutzen bestand.

Primärer Endpunkt der Studie LIBRETTO-531 ist das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen das Gesamtüberleben sowie weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Datenschnitte

Für die Studie LIBRETTO-531 liegen 3 Datenschnitte vor. Für die Nutzenbewertung werden analog zum Vorgehen des pU die Auswertungen zum Datenschnitt vom 11.03.2024 herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie LIBRETTO-531 als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial. Die Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über die Instrumente European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30), Schmerz (Worst Pain NRS) sowie die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D haben ein hohes Verzerrungspotenzial. Ein Grund ist die fehlende Verblindung, da die Endpunkte durch die Patientinnen und Patienten subjektiv erhoben werden. Weiterhin liegen im Studienverlauf stark steigende und zwischen den Behandlungsrmen differenzielle Anteile fehlender Fragebogen vor. Diese verkürzten Beobachtungen können potenziell informative Gründe haben, zum Teil hervorgerufen durch die Kopplung der Erhebung der Fragebogen an die Studienbehandlung bzw. Krankheitsprogression.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs ist das Verzerrungspotenzial hoch, da aufgrund des unverblindeten Studiendesigns eine subjektive Entscheidung zum Therapieabbruch vorliegt. Die Ergebnissicherheit ist zusätzlich dadurch eingeschränkt, dass ein Therapieabbruch auch aus anderen Gründen als wegen UEs erfolgen kann. Diese Gründe stellen ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Bei den Ergebnissen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist das hohe Verzerrungspotenzial auf die verkürzten Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern zurückzuführen. Diese ergeben sich daraus, dass die Erhebung von Nebenwirkungen an das Ende der Studienbehandlung gekoppelt ist. Bei den nicht schweren / nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen führt darüber hinaus das unverblindete Studiendesign aufgrund der subjektiven Endpunkterhebung zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Anmerkung zur Aussagesicherheit verschiedener Endpunkte

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte Stomatitis (PT, UEs), Schleimhautentzündung (PT, UEs) und Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PT, UEs) wird zunächst als hoch eingestuft. Für die Ergebnisse dieser Endpunkte ist trotz eines hohen Verzerrungspotenzials von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen. Dies ergibt sich aufgrund der Größe der jeweiligen Effekte und dem frühen Auftreten der Ereignisse im zeitlichen Verlauf. Für die genannten Endpunkte ist anhand der Kaplan-Meier-Kurven ersichtlich, dass im Vergleichsarm direkt zu Beginn Ereignisse auftreten und die Kurve entsprechend stark abfällt, während diese im Interventionsarm stabil bleibt.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsrmen. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Morbidität

Symptomatik

EORTC QLQ-C30 (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö)

Für die Skalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö des EORTC QLQ-C30 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Schmerz (Worst Pain NRS)

Für den Endpunkt Schmerz (Worst Pain NRS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion)

Für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Für die Skala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Für die Skala körperliche Funktion liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

PRO-CTCAE

Für den Endpunkt PRO-CTCAE liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Mundtrockenheit (PT, UEs), Diarrhö (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Erbrechen (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs), Asthenie (PT, UEs), Schleimhautentzündung (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PT, UEs), Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Diarrhö (PT, UEs), Übelkeit (PT, UEs), Erbrechen (PT, UEs), Asthenie (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Für die Endpunkte Stomatitis (PT, UEs), Schleimhautentzündung (PT, UEs) und Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Für die Endpunkte Mundtrockenheit (PT, UEs) und Alaninaminotransferase erhöht (PT, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Selpercatinib. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Selpercatinib im Vergleich zu Cabozantinib oder Vandetanib.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Gesamtschau überwiegen bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutiertem MTC deutlich die positiven Effekte von Selpercatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in allen Endpunktkategorien.

Es zeigen sich insbesondere ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie konsistente positive Effekte für die Mehrzahl der Skalen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Anhaltspunkten für einen Zusatznutzen erheblichen Ausmaßes. Hinzu kommen positive Effekte bei der patientenberichteten Symptomatik.

Die positiven Effekte überwiegen auch bei der Betrachtung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen, insbesondere mit einem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden erheblichen Ausmaßes bei der Gesamtrate der schweren UEs.

Demgegenüber stehen vereinzelte negative Effekte bei spezifischen UEs, die jedoch in ihrer Gesamtheit das erhebliche Ausmaß des Zusatznutzens nicht in Frage stellen.

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	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ^{c, d}
a. Dargestellt ist die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapien wird gemäß G-BA 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. c. In die Studie LIBRETTO-531 sollten Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 bis 2 eingeschlossen. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 lag jedoch bei maximal 5. Es bleibt daher unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. d. In die Studie LIBRETTO-531 wurden nur eine Patientin oder Patient unter 18 Jahre eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten unter 18 Jahre übertragen werden können. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.