

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

25. Oktober 2022

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Selpercatinib
beim RET-fusionspositiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)**

veröffentlicht am 4. Oktober 2022

Vorgangsnummer 2022-07-01-D-832

IQWiG Bericht Nr. 1427

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Selpercatinib (Retsevmo®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Remissionsdauer / progressionsfreies Überleben
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Selpercatinib (Retsevmo®) ist das zweite Verfahren beim *RET*-fusionspositiven (*RET*+), nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Selpercatinib ist zugelassen zur Therapie des fortgeschrittenen *RET*+ NSCLC bei Patientinnen und Patienten (Pat.), die zuvor nicht mit einem *RET*-Inhibitor behandelt wurden. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

| G-BA | | Pharmazeutischer Unternehmer | | IQWiG | |
|------------------------------|--|------------------------------|--------------------|--------------|--------------------|
| Subgruppen | Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit |
| PD-L1-Expression $\geq 50\%$ | - Pembrolizumab | nicht quantifizierbar | Anhaltspunkt | nicht belegt | - |
| PD-L1-Expression $< 50\%$ | - Cisplatin / Drittgenerationszytostatikum <i>oder</i> - Carboplatin / Drittgenerationszytostatikum <i>oder</i> - Carboplatin / nabPaclitaxel <i>oder</i> - Pembrolizumab / Pemetrexed / platinhaltige Chemotherapie <i>oder</i> - Pembrolizumab / Carboplatin / Paclitaxel <i>oder</i> nab-Paclitaxel <i>oder</i> - Monotherapie mit Gemcitabin <i>oder</i> Vinorelbin | nicht quantifizierbar | Anhaltspunkt | nicht belegt | |

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung der ZVT entspricht nicht mehr den aktuellen Leitlinien und dem Standard der Versorgung. Standard ist die kombinierte Immunchemotherapie, sie wird auch bei einer hohen Expression von PD-L1 empfohlen. Gleichzeitig reicht das Spektrum der empfohlenen Immunchemotherapie über Pembrolizumab hinaus. Eine Chemotherapie ohne Immuncheckpoint-Inhibitor ist nicht akzeptabel außer bei Pat. mit Kontraindikationen.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist LIBRETTO-001, eine offene, internationale, multizentrische Phase-1/2-Basket-Studie. Ausgewertet wurden 69 Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht systemisch vorbehandeltem *RET*+ NSCLC.
- Selpercatinib führte bei 84% der Pat. zu einer Remission, dominierend zu einer partiellen Remission. Die mediane progressionsfreie Überlebensrate lag bei etwa 22 Monaten, die Gesamtüberlebensrate nach 2 Jahren bei 70%.
- Im intraindividuellen Vergleich zeigten sich Verbesserung des Patient-Reported-Outcome und der Lebensqualität.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Selpercatinib den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Die hier separat ausgewerteten Daten bei nicht systemisch vorbehandelten Pat. mit *RET*+ NSCLC bestätigen die hohe Wirksamkeit von Selpercatinib. Daten zum Vergleich mit einer Immunchemotherapie liegen nicht vor. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.

2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Jährlich werden derzeit ungefähr 33.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 17.000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen.

Das Lungenkarzinom ist ein Paradebeispiel für die Entwicklung der modernen Onkologie. Noch bis vor kurzem in zwei wesentlichen Diagnosen (kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) zusammengefasst, wird das Lungenkarzinom heute in eine Vielzahl biologischer distinkter Entitäten differenziert. Die aktuellen Empfehlungen basieren auf prädiktiven histologischen, immunhistochemischen und genetischen Markern [1, 2].

3. Stand des Wissens

RET-Genumlagerungen werden bei 1-2% der NSCLC-Pat. nachgewiesen. Das *RET*-Gen kodiert eine Rezeptortyrosinkinase, die in unterschiedlichen Zellen aktiv ist. *RET* kann beim NSCLC mit verschiedenen Genen fusionieren. Häufigster Fusionspartner ist KIF5B, andere Gene sind CCDC6, NCOA, TRIM33, CUX1, KIAA1217, FRMD4A und KIAA1468. Der konkrete Fusionspartner spielt möglicherweise eine Rolle für die Prognose der Erkrankung und für die Effektivität der Therapie. *RET*-Genumlagerungen sind assoziiert mit Adenokarzinomen, jüngerem Alter und Nicht-Raucher-Anamnese. Allerdings ist die Datenlage aufgrund der kleinen Zahlen heterogen. In früheren Serien wurden mediane Überlebenszeiten von 22 – 34 Monaten beschrieben.

RET-Genumlagerungen treten selten mit anderen Treibermutationen auf.

Einige der für andere Tumorentitäten zugelassenen Multikinase-Inhibitoren sind auch bei Pat. mit *RET*-Genalterationen wirksam. Dazu gehören Cabozantinib, Vandetanib, Lenvatinib und Sunitinib. Die Remissionsraten liegen zwischen 15 – 47% [1]. Sie wurden vor allem bei Pat. mit fortgeschrittener Erkrankung nach Versagen der Erstlinientherapie eingesetzt.

Im Februar 2021 war mit Selpercatinib das erste, gezielte Medikament für Pat. mit *RET*+ NSCLC nach systemischer Vortherapie von der EMA zugelassen. Ergebnisse zur Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Selpercatinib in der Therapie von Pat. mit *RET*+ NSCLC

| Erstautor / Jahr | Pat. | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | RR ² | PFÜ ³ | ÜLZ ⁵ |
|------------------|-------------------|-----------|---------------|----------------|-------------------|------------------|--------------------|
| Drilon, 2022 [3] | keine Vortherapie | - | Selpercatinib | 69 | 84,1 ⁶ | 21,95 | n. e. ⁷ |

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebensrate, nach 12 Monaten in %; ⁵ ÜLZ – Gesamtüberlebensrate, nach 12 Monaten in %; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ n. e. – Median nicht erreicht;

Selpercatinib wurde in dieser Indikation von der FDA im September 2022 und für die EU im August 2022 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Selpercatinib

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat verschiedene Formen der Immun-, der Chemo- und der Kombinationstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt. Die Festlegung der ZVT entspricht nicht mehr den aktuellen Leitlinien und dem Standard der Versorgung. Bei einer hohen Expression von PD-L1 wird auch eine kombinierte

Immunchemotherapie empfohlen. Gleichzeitig reicht das Spektrum der empfohlenen Immunchemotherapie über Pembrolizumab hinaus.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist LIBRETTO-001, eine multizentrische, offene Phase-1/2-Basket-Studie, in die Pat. mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und Nachweis einer *RET*-Genfusion aufgenommen wurden. Aufgenommen in diese Analyse wurde Pat. mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ohne systemische Vorbehandlung.

Datenschnitt war der 24. September 2021.

Daten aus der Basket-Studie waren bereits früher in einem Peer-Review-Journal publiziert worden [4, 5], die Daten zu den nicht systemisch vorbehandelten Pat. wurden aktuell publiziert [3].

Der pU vergleicht die Daten aus LIBRETTO-001 mit den Daten einer retrospektiven, multizentrischen Studie aus China [6].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit malignen Erkrankungen. Sie war einer der sekundären Endpunkte in der Zulassungsstudie. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war zum Zeitpunkt der Auswertung des letzten Datenschnitts nicht erreicht. Die Überlebensrate nach 24 Monaten lag bei 69,3%.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Remissionsrate

Die Remissionsrate war primärer Endpunkt von LIBRETTO-001. Die Remissionsrate lag bei nicht vorbehandelten Pat. bei 84,1%. 4 Pat. erreichten eine komplette Remission (5,8%).

4 von 5 Pat. mit ZNS-Befall zeigten eine Remission der cerebralen Metastasen.

4. 3. 2. 2. Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 21,95 Monaten.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Patient-Reported Outcome wurde mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 erfasst. Dabei zeigten sich im intraindividuellen Vergleich mit dem Ausgangsbefund Verbesserung bei Schmerzen, Fatigue und Dyspnoe, sowie bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten in der Gesamtstudie LIBRETTO-001 bei 741% der Pat. auf. Die häufigsten, klinisch relevanten, schweren Nebenwirkungen waren arterielle Hypertonie (19,7%), Anstieg der Transaminasen (11,4% bzw. 8,8%), Diarrhoe (5,0%) und eine Verlängerung der QT-Zeit (4,8%).

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Pat.-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Selpercatinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [7].

ESMO-MCBS v1.1 Selpercatinib 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Das *RET*-fusionspositive NSCLC ist eine kleine, distinkte Tumorentität. Formal erfüllt es die Kriterien einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug Status). Von der Gesamtheit der NSCLC unterscheidet es sich durch die Histologie (fast ausschließlich Adenokarzinome), Geschlecht (>50% Frauen), Risikofaktoren (häufiger Nichtraucher) und das gehäufte Auftreten von ZNS Metastasen.

Basis der frühen Nutzenbewertung ist die Basket-Studie LIBRETTO-001. Diese schloss Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC in unterschiedlichen Therapiephasen ein.

Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Festlegungen zur ZVT scheinen aus einer anderen Zeit zu stammen. Bei Pat. ohne genetische Aberration, die prädiktiv für den Einsatz einer zielgerichteten Therapie sind, wird die Immunchemotherapie mit Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren und platinhaltiger Chemotherapie empfohlen. Abweichungen sind möglich bei Pat. mit hoher Expression von PD-L1 ($\geq 50\%$), Kontraindikationen gegen Immuntherapie bzw. Kontraindikationen gegen platinhaltige Chemotherapie.

Indirekter Vergleich

Der pU vergleicht die Daten aus LIBRETTO-001 mit Daten einer retrospektiven, multizentrischen Studie aus China. Hier zeigen sich positive Effekte zugunsten von Selpercatinib.

Aus unserer heutigen Sicht ist ein Vergleich mit einer ausschließlich zytostatischen Therapie nicht mehr angemessen.

Endpunkte

Besonders relevante Endpunkte beim fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC sind Gesamtüberlebenszeit und Lebensqualität. Die Remissionsrate ist ein Surrogatparameter für die Verminderung der Tumormast. Die in LIBRETTO-001 erhobenen Daten zeigen unter Selpercatinib eine höhere Remissionsrate als die Immunchemotherapie, wurde aber nicht aktuell bei Pat. mit *RET+* NSCLC erhoben.

Ein wichtiges Merkmal von Selpercatinib ist die hohe ZNS-Wirksamkeit. Allerdings waren in dieser Analyse nur 5 Pat. mit ZNS-Metastasen eingeschlossen.

Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsspektrum bei diesen nicht systemisch vorbehandelten Pat. entspricht den bisher publizierten Daten und den in der Versorgung gemachten Erfahrungen.

Die hier separat ausgewerteten Daten aus LIBRETTO-001 bei nicht systemisch vorbehandelten Pat. bestätigen die hohe Wirksamkeit von Selpercatinib beim *RET*+ NSCLC.

7. Literatur

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
3. Drilon A, Subbiah V, Gautschi O et al.: Selpercatinib in Patients With *RET* Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. J Clin Oncol Sep 19, 2022. DOI: [10.1200/JCO.22.00393](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00393)
4. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW et al.: Efficacy of Selpercatinib in *RET* Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 383:813-824, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2005653](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005653)
5. Subbiah V, Gainor JF, Oxnard GR et al.: Intracranial Efficacy of Selpercatinib in *RET* Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancers on the LIBRETTO-001 Trial. Clin Cancer Res Jun 4, 2021. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-21-0800](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0800)
6. Shen P, Pu X, Wang L et al.: Association Between *RET* Fusions and Efficacy of Pemetrexed-based Chemotherapy for Patients With Advanced NSCLC in China: A Multicenter Retrospective Study. Clin Lung Cancer 21:e349-e354, 2020. DOI: [10.1016/j.clcc.2020.02.006](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.02.006)
7. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-341-1>

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg) und Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) erarbeitet.