

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

6. Juli 2021

Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

veröffentlicht am 15. Juni 2021

Vorgangsnummer 2021-03-15-D-664

IQWiG Bericht Nr. 1130

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

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Selpercatinib (Retsevmo®) ist das erste Verfahren beim *RET*-fusionspositiven (*RET+*) nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Selpercatinib ist zugelassen bei Patient*innen, die mit einer Immuncheckpoint- und/oder Platin-haltigen Therapie vorbehandelt sind. 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
nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie	- Cis- oder Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum - Carboplatin + nab-Paclitaxel - Gemcitabin oder Vinorelbin bei ECOG-PS 2	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	- Docetaxel - Pemetrexed - Nivolumab - Pembrolizumab - Atezolizumab - Docetaxel + Nintedanib	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	
nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie	Patient*innen-individuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der Histologie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung der ZVT entspricht weitgehend den aktuellen Leitlinien und dem Standard der Versorgung.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist LIBRETTO-001, eine offene, internationale, multizentrische Phase-1/2-Basket-Studie. Mit >200 eingeschlossenen Patient*innen ist dies die größte, bisher publizierte Studie beim *RET*-fusionspositiven NSCLC.
- Selpercatinib führte bei etwa 55% der Patient*innen zu einer Remission. Die mediane progressionsfreie Überlebensrate nach 12 Monaten lag bei 65-70%. Im intraindividuellen Vergleich mit dem Ergebnis der unmittelbaren Vortherapie zeigt Selpercatinib eine höhere Ansprechrate und ein längeres progressionsfreies Überleben.
- Selpercatinib hat eine hohe Wirksamkeit bei ZNS Metastasen.
- 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)).

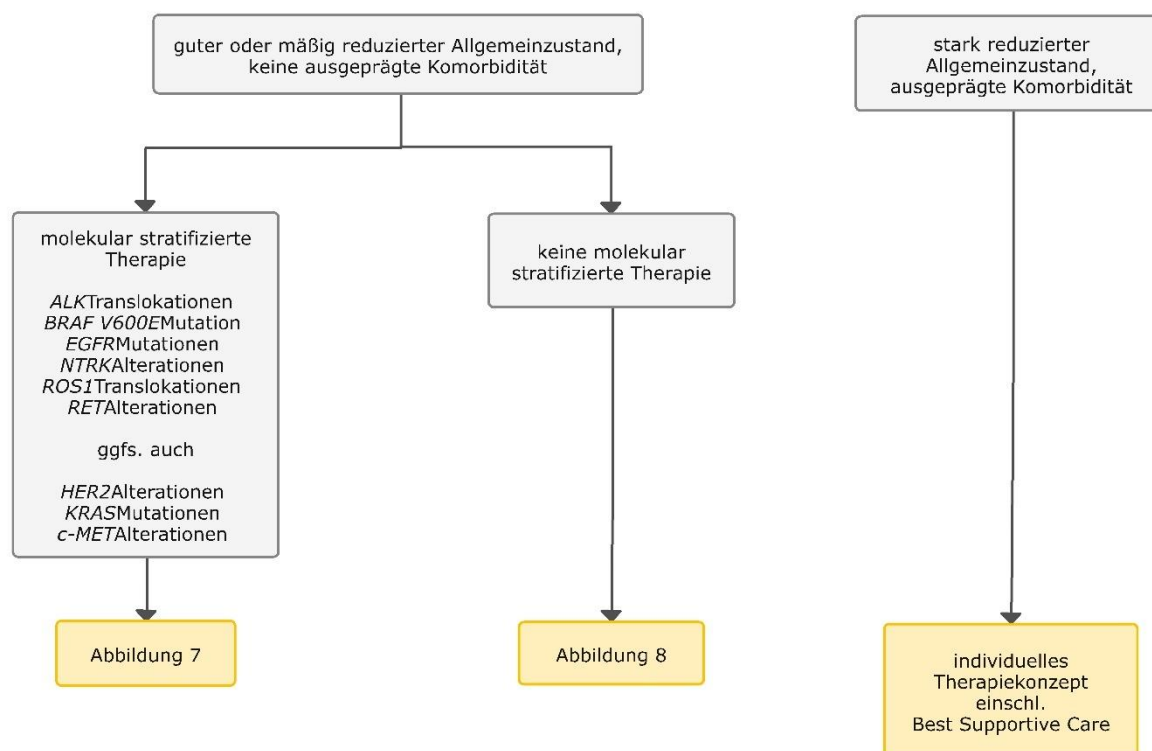
Selpercatinib ist das erste, gezielt wirksame Arzneimittel beim *RET*-fusionspositiven NSCLC mit hohen und nachhaltigen Remissionen sowie hoher Wirksamkeit bei cerebralen Metastasen.

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 [1]. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen.

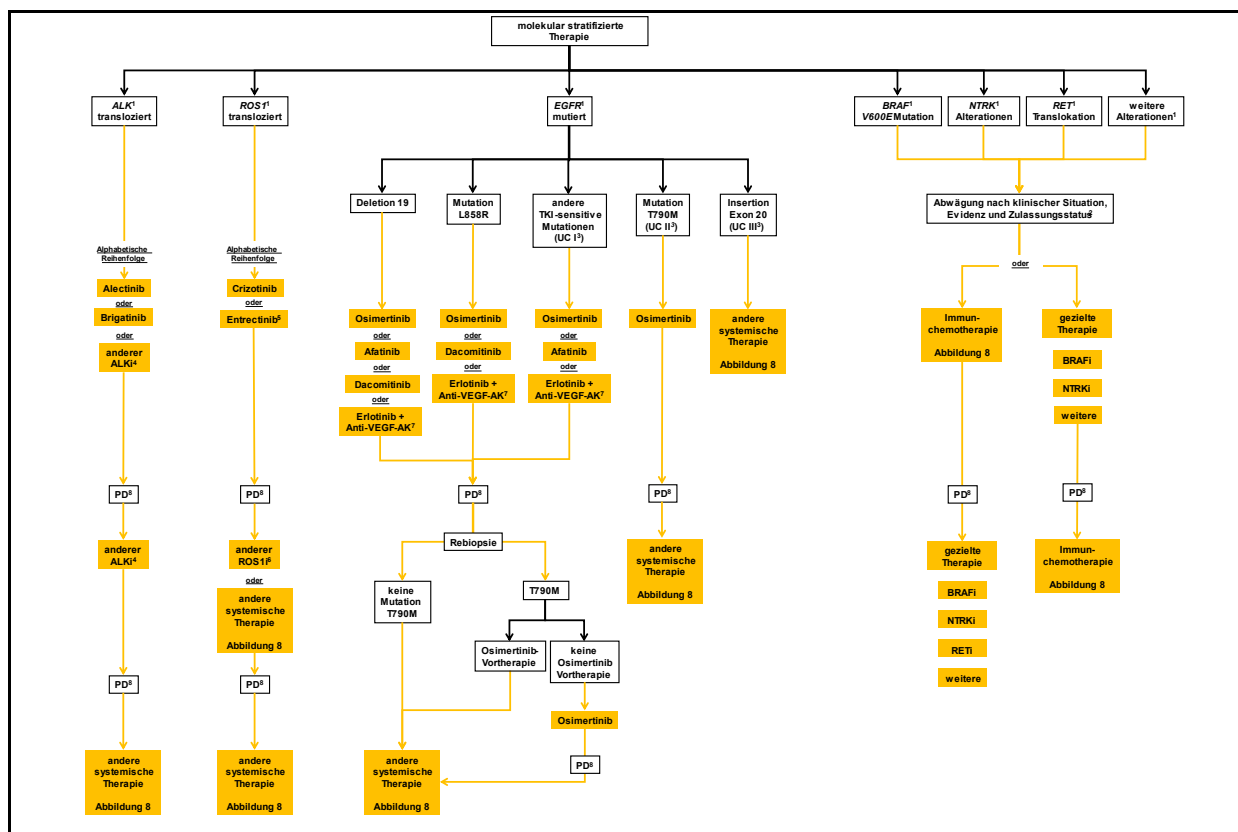
Das Lungenkarzinom ist ein Paradebeispiel für die Entwicklung der modernen Onkologie. Noch bis vor kurzem in zwei wesentlichen Diagnosen (kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) zusammengefasst, wird das Lungenkarzinom heute in eine Vielzahl biologischer distinkter Entitäten differenziert. Die aktuellen Empfehlungen basieren auf prädiktiven histologischen, immunhistochemischen und genetischen Markern [2, 3]. Eine Übersicht zur Stratifizierung der Erstlinientherapie ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Abbildung 1: Algorithmus für die medikamentöse Therapie in fortgeschrittenen Stadien – Übersicht [2]



nten wird vom Stadium, dem Genotyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt [2, 3]. Der Algorithmus für die molekular stratifizierte Therapie findet sich in [Abbildung 2](#).

Abbildung 2: Algorithmus für die molekular stratifizierte Therapie in fortgeschrittenen Stadien [1]



Legende: ¹ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; ROS1 – Gen der Protoonkogen Tyrosinproteinkinase ROS; EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; BRAFV600E – Punktmutation im BRAF-Gen; ²andere genetische Aberrationen – BRAFV600E; c-MET Exon 14 skipping mutation; NTRK Fusionen; ³UC – uncommon mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UCII – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III – Exon 20 Insertionen; ⁴ALKi – ALK-Inhibitor: Alectinib, Brigatinib (zugelassen nach Crizotinib), Ceritinib, Crizotinib, Lorlatinib (zugelassen nach Alectinib, Ceritinib und Crizotinib); ⁵ROSi – ROS1-Inhibitor: Ceritinib, Crizotinib, Cabozantinib (nicht in dieser Indikation zugelassen), Lorlatinib (nicht in dieser Indikation zugelassen); ⁶EGFR-TKI – Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib; ⁷Dabrafenib/Trametinib kann in der Erst- oder der Zweitlinientherapie eingesetzt werden; ⁸CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; ⁹ andere systemische Therapie, z. B. Carboplatin/Paclitaxel/Atezolizumab/Bevacizumab; ¹⁰ jeweils in Abhängigkeit von der Zulassung; Larotrectinib ist zugelassen bei NTRK-Genfusionen, wenn keine anderen, zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen; weitere gezielte Arzneimittel sind derzeit in dieser Gruppe nicht zugelassen;

3. Stand des Wissens

RET-Genumlagerungen werden bei 1-2% der NSCLC-Patient*innen 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 Patient*innen mit RET-Genalterationen wirksam. Dazu gehören Cabozantinib, Vandetanib, Lenvatinib und Sunitinib. Die Remissionsraten liegen zwischen 15 – 47% [2]. Sie wurden vor allem bei Patient*innen mit fortgeschrittener Erkrankung nach Versagen der Erstlinientherapie eingesetzt.

Im Februar 2021 wurde mit Selpercatinib das erste, gezielte Medikament für diese Patient*innen von der EMA zugelassen. Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Selpercatinib in der Therapie von Patient*innen mit RET+ NSCLC

Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜLR ⁵
Drilon, 2020 [4]	keine Vortherapie	-	Selpercatinib	39	85 ⁶	75	n. a. ⁷
Dossier	1 Vortherapie	-	Selpercatinib	136	56,3	64,9	86,8
Dossier	2 Vortherapien	-	Selpercatinib	64	55,2	69,8	85,2

¹ N - Anzahl Patient*innen; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebensrate, nach 12 Monaten in %; ⁵ ÜLR – Gesamtüberlebensrate, nach 12 Monaten in %; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ n. a. – nicht angegeben;

Selpercatinib wurde von der FDA im Mai 2020 und für die EU im Februar 2021 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 Vergleichstherapie in Abhängigkeit von der Vortherapie festgelegt. Das entspricht weitgehend den Empfehlungen der Leitlinien und dem Stand der Versorgung.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist LIBRETTO-001, eine multizentrische, offene Phase-1/2-Basket-Studie, in die Patient*innen mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und Nachweis einer RET-Genfusion aufgenommen wurden.

Datenschnitt für die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit war der 16. Dezember 2019.

Daten aus der Basket-Studie wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4, 5].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patient*innen mit malignen Erkrankungen. Sie war einer der sekundären Endpunkte in der Zulassungsstudie. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war zum Zeitpunkt der Auswertung vom Dezember 2019 nicht erreicht. Die Überlebensrate nach 12 Monaten lag bei den vorbehandelten Patient*innen über 80%, unabhängig von der Zahl der Vortherapien.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Remissionsrate

Die Remissionsrate war primärer Endpunkt von LIBRETTO-001. Die Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Remissionsrate lag bei den vorbehandelten Patient*innen bei 50-60%, bei unvorbehandelten Patient*innen >80%. Zusätzlich wurden Daten von 71 Patient*innen mit ZNS-Metastasen ausgewertet. Bei den Patient*innen mit messbaren ZNS-Metastasen lag die Remissionsrate nach einer Vorbehandlung bei 3/6 und nach zwei Vorbehandlungen bei 13/13. In einer aktuellen Publikation lag die Remissionsrate bei 82% (18 von 22 Patient*innen).

4. 3. 2. 2. Remissionsdauer / Progressionsfreies Überleben

Die Nachbeobachtungszeiten im Dossier sind kurz. Die Raten des progressionsfreien Überlebens nach 12 Monaten liegen zwischen 65 und 75%.

In der aktuellen Publikation der Daten zu Patient*innen mit ZNS-Metastasen lag das mediane, intrakranielle, progressionsfreie Überleben bei 13,7 Monaten [5].

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 Verlauf deutliche Verbesserungen in verschiedenen Skalen bei Patient*innen, die auf die Therapie mit Selpercatinib ansprachen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad $\geq 3/4$ traten bei 58% der Patient*innen auf. Die häufigsten, klinisch relevanten, schweren Nebenwirkungen waren arterielle Hypertonie (14%) und Harnwegsinfekt (5%). Ein Anstieg der Transaminasen wurde bei 8 bzw. 10% der Patient*innen beobachtet. Eine Verlängerung der QT-Zeit im EKG trat bei 5% der Patient*innen auf.

Das Nebenwirkungsprofil entspricht dem der gesamten Basket-Studie mit 531 publizierten Patient*innen, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Nebenwirkungen von Selpercatinib [4]

Table S5: Adverse Events in All Selpercatinib Treated Patients (N=531)									
Adverse Event	Adverse Events, Regardless of Attribution					Treatment-Related Adverse Events			
	Percent of patients with event					Grade 3	Grade 4	Any Grade	
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any Grade				
Diarrhea	145 (27)	48 (9)	20 (4)	0	213 (40)	9 (2)	0	114 (22)	
Dry mouth	177 (33)	25 (5)	0	0	202 (38)	0	0	174 (33)	
Hypertension	22 (4)	75 (14)	92 (17)	1 (<1)	190 (36)	56 (11)	1 (<1)	128 (24)	
Aspartate aminotransferase increased	100 (19)	29 (6)	36 (7)	5 (1)	170 (32)	27 (5)	4 (1)	136 (26)	
Fatigue	96 (18)	60 (11)	5 (1)	0	161 (30)	2 (<1)	0	96 (18)	
Alanine aminotransferase increased	80 (15)	25 (5)	47 (9)	6 (1)	158 (30)	38 (7)	5 (1)	130 (25)	
Nausea	111 (21)	30 (6)	3 (1)	0	144 (27)	2 (<1)	0	56 (11)	
Constipation	113 (21)	25 (5)	3 (1)	0	141 (27)	1 (<1)	0	66 (12)	
Edema peripheral	119 (22)	21 (4)	1 (<1)	0	141 (27)	0	0	77 (15)	
Headache	94 (18)	26 (5)	9 (2)	0	129 (24)	2 (<1)	0	44 (8)	
Blood creatinine increased	81 (15)	27 (5)	0	1 (<1)	109 (21)	0	0	59 (11)	
Abdominal pain	72 (14)	24 (5)	11 (2)	0	107 (20)	1 (<1)	0	25 (5)	
Rash	78 (15)	18 (3)	3 (1)	0	99 (19)	3 (1)	0	61 (12)	
Vomiting	72 (14)	21 (4)	2 (<1)	0	95 (18)	1 (<1)	0	25 (5)	
Electrocardiogram QT prolonged	26 (5)	39 (7)	22 (4)	1 (<1)	88 (17)	15 (3)	1 (<1)	65 (12)	
Cough	74 (14)	13 (2)	0	0	87 (16)	0	0	6 (1)	
Dyspnea	52 (10)	18 (3)	11 (2)	2 (<1)	83 (16)	0	0	7 (1)	

In der Gesamtstudie zu Selpercatinib brachen 2% der Patient*innen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab, bei 30% wurde die Dosis reduziert.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patient*innen-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 [6, 7].

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 häufige Auftreten von ZNS Metastasen.

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

Ein direkter Vergleich mit anderen Therapieoptionen wurde im Dossier nicht vorgenommen. Für bisher systemisch unvorbehandelte Patient*innen mit nicht-plattenepithelialer Histologie wird dieser Vergleich in LIBRETTO-431 mit Selpercatinib vs Platin-haltiger Chemotherapie und/oder Pembrolizumab durchgeführt.

Bei der aktuellen Datenlage sind wir auf indirekte Vergleiche angewiesen. Der pU hat mehrere Kohortenstudien zur klinischen Symptomatik und zum Krankheitsverlauf von Patient*innen mit RET-fusionspositivem NSCLC identifiziert. Hier zeigt sich ein positiver Verlauf in Bezug auf Gesamtüberlebenszeit, progressionsfreies Überleben und Remissionsrate.

Von hohem Wert für die klinische Bewertung ist der intraindividuelle Verlauf bei vorbehandelten Patient*innen. Hier zeigt sich für Selpercatinib eine Remissionsrate von 57%, verglichen mit 16% unter der unmittelbaren Vorbehandlung. Die mediane Therapiedauer war mit 11,8 vs 3,4 Monaten ebenfalls sehr deutlich verlängert [8].

Ein wichtiges Merkmal von Selpercatinib ist die hohe ZNS-Wirksamkeit mit einer Ansprechrate >50%.

Selpercatinib ist das erste, gezielt wirksame Arzneimittel beim RET-fusionspositiven NSCLC. Die aktuell vorliegenden Daten zeigen höhere Ansprechraten als Chemo- oder Immuntherapie bei vorbehandelten Patient*innen und eine hohe ZNS-Wirksamkeit.

7. Literatur

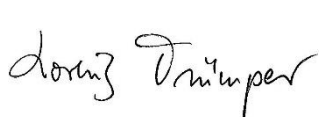
1. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. www.krebsdaten.de/abfrage, Letzte Aktualisierung: 17.12.2019, Abrufdatum: (03.02.2021)
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juli 2021. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
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. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)

7. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
8. Drilon AE, Gautschi O, Besse B et al.: Response to selpercatinib versus prior systemic therapy in patients (pts) with *RET* fusion+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). ASCO 2021, Abstract 9032. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9032

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber (Klinikum der Universität München, Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Lungentumorzentrum München, München), PD Dr. Niels Reinmuth (Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Thorakale Onkologie, Gauting) und Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

Für die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO



Prof. Dr. med. Rudolf-Maria Huber
Sprecher

Prof. Dr. med. Frank Griesinger
Stellvertretender Sprecher

Für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

PD Dr. med. Niels Reinmuth
Sprecher