

2 Nutzenbewertung

2.1 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 12.03.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Rearranged-During-Transfection(RET)-Fusions-positivem fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und / oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen.

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 ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^a als Monotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin^c in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^d) oder ▪ Carboplatin^c in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^d) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin^c
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel^f oder ▪ Pemetrexed^g oder ▪ Nivolumab oder ▪ Pembrolizumab^h oder ▪ Atezolizumab oder ▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanibⁱ
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^a in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^a und einer platinhaltigen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie; unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin
<p>a. Die Anwendung eines PD-1 / PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed, Gemcitabin und nab-Paclitaxel nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Gemäß G-BA liegen für das vorliegende Anwendungsgebiet keine standardisierten Therapieempfehlungen für Patienten mit einer RET-Fusion vor. Ferner geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben und 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. Es wird zudem davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich infrage kommen, weshalb BSC vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>c. 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</p> <p>d. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %)</p> <p>i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BRAF: B-Raf; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; 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; TPS: Tumor Proportion Score</p>		

Abweichend von den 3 Fragestellungen des G-BA bearbeitet der pU in seinem Dossier die folgenden beiden Fragestellungen:

- Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion mit einer vorherigen systemischen Therapie (Zweitlinie - Patientengruppe A1 des pU). Hierunter fasst der pU folgende Patientinnen und Patienten zusammen:
 - nach Erstlinientherapie mit einem Programmed-Cell-Death-1(PD-1)/Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Antikörper
 - nach Erstlinientherapie mit Chemotherapie
 - nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie
- Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion mit mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien (Drittlinie und höhere Linien - Patientengruppe A2 des pU)

Für seine Patientengruppe A1 (Zweitlinie) benennt der pU unter Berücksichtigung der Vortherapien die jeweiligen vom G-BA bestimmten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings erweitert der pU diese für Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit Chemotherapie um die Kombination Docetaxel + Ramucirumab. Die Benennung dieser Option durch den pU ist ohne Konsequenz für die vorliegende Bewertung, da der pU keine Evidenz im Vergleich zu Docetaxel + Ramucirumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie vorlegt.

Für seine Patientengruppe A2 (Drittlinie und höhere Linien) benennt der pU eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie, und Gesundheitszustand, unter Auswahl von Afatinib, Erlotinib, Docetaxel, Vinorelbin, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pembrolizumab, Pemetrexed, Nivolumab und Atezolizumab. Dies weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab, welcher für Patientinnen und Patienten mit mehr als 1 vorherigen Therapielinie keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie definiert hat. Fragestellung 3 des G-BA umfasst sowohl einen Teil der Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie als auch solche in höheren Therapielinien.

Die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der vom G-BA festgelegten Fragenstellungen (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 (RCTs) zum direkten Vergleich oder zum

adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU führt zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen durch und legt die nicht kontrollierte Studie LIBRETTO-001 zu Selpercatinib vor. Zudem führt er Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien durch.

Vom pU vorgelegte Evidenz zu Selpercatinib

Die Basket-Studie LIBRETTO-001 ist eine noch laufende, nicht kontrollierte, prospektive 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 angewendet.

Phase 1 der Studie LIBRETTO-001

In Phase 1 der Studie LIBRETTO-001 wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren unabhängig vom RET-Status und der Vorbehandlung eingeschlossen, die einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorhergehenden Standardtherapien hatten, für die es keine Standardtherapie gab, für die die Standardtherapie aus Sicht des Prüfarztes nicht angezeigt war, oder die die Standardtherapie ablehnten. Das Vorliegen einer Alteration des RET-Gens war erst Einschlusskriterium, nachdem die laut Studienprotokoll vorgegebene minimale Plasmakonzentration von Selpercatinib erreicht worden war. Eine Vorbehandlung mit bestimmten Wirkstoffen war zwar erlaubt aber kein Einschlusskriterium.

Phase 2 der Studie LIBRETTO-001

In Phase 2 der Studie LIBRETTO-001 wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit einer RET-Alteration in verschiedene Kohorten eingeschlossen. In die für das vorliegende Anwendungsgebiet maßgeblich relevante Kohorte 1 wurden Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit RET-Fusion und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber der Standardtherapie aufgenommen.

Die Behandlung wurde für alle Patientinnen und Patienten der Phase 2 unabhängig vom Körpergewicht mit 160 mg 2-mal am Tag in Zyklen zu 28 Tagen begonnen; dies entspricht für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg nicht den Vorgaben der Fachinformation. Die Behandlung wurde bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Ereignisses, das zum Behandlungsabbruch führte (z. B. Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung) fortgeführt. Beim Auftreten einer Progression konnte die Behandlung bei gegebener Verträglichkeit und unterstelltem klinischen Nutzen in Abstimmung mit dem pU fortgeführt werden.

Der primäre Endpunkt in der Phase 2 war die objektive Ansprechrates. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Vom pU vorgelegte Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU hat für seine angestrebten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien auf der Vergleichsseite die Studien Shen 2020, Drilon 2016, Mazieres 2019, Guisier 2020 und Hess 2021 identifiziert. Bei diesen Studien handelt es sich jeweils um retrospektive Datenerhebungen. Diese umfassen auch wenige Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positiven NSCLC und wurden ohne Einschränkungen auf die Vortherapien vom pU identifiziert.

Vorgelegte Ergebnisse auf Endpunktebene

Studie LIBRETTO-001

Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind die Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung nach platinbasierter Chemotherapie und / oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen, relevant. Der pU stellt die Ergebnisse der diesen Kriterien entsprechenden Teilpopulation der Studie LIBRETTO-001 dar. Hierbei unterscheidet der pU die Patientinnen und Patienten nach Anzahl der Vortherapie (A1: 85 Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie, A2: 173 Patientinnen und Patienten in der Drittlinie und in höheren Linien).

Aus Sicht des pU zeigen die intraindividuellen Veränderungen im Verlauf der Studie LIBRETTO-001 eine Verringerung der Symptomlast und eine Verbesserung der Lebensqualität. Zum anderen verweist der pU darauf, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten unter einer Therapie mit Selpercatinib ein besseres Gesamtansprechen erreicht habe als unter der Therapie unmittelbar vor Studieneinschluss.

Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Für den Vergleich von Selpercatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pU für seine Patientengruppen A1 (Zweitlinie) und A2 (Drittlinie und höhere Linien) die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS und Tumoransprechen zunächst deskriptiv denen der 5 Studien seines Studienpools gegenüber. In Modul 4 A legt er dazu den Datenschnitt 2 (16.12.2019) und im Anhang den Datenschnitt 3 (30.03.2020) vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zieht er auf Vergleichsseite einzig die Studie Mazieres 2019 heran.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Vom pU gebildete Patientengruppen A1 und A2 aus LIBRETTO-001 sind nicht geeignet, um die Fragestellungen der Nutzenbewertung zu beantworten

In seinem Dossier teilt der pU die Patientinnen und Patienten aus der Studie LIBRETTO-001 mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und / oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen, lediglich nach Anzahl der Vortherapien auf. Abweichend hierzu hat der G-BA die Patientinnen und Patienten nach der Art ihrer Erstlinientherapie differenziert (PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie vs. zytotoxische Chemotherapie vs. PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination

mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie).

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

Die Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 sind nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da keine Daten vorliegen, die einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Für die Bewertung des Zusatznutzens sind vergleichende Daten notwendig.

Abweichungen von den Vorgaben der Fachinformation in LIBRETTO-001

Insgesamt wurden jeweils für beide Patientengruppen A1 und A2 mehr als 20 % der berücksichtigten Patientinnen und Patienten aus der Studie LIBRETTO-001 nicht zulassungskonform behandelt (abweichende Start- und Erhaltungsdosen von Selpercatinib und Behandlung mit Selpercatinib über Progression hinaus).

Vom pU vorgelegte Vergleiche nicht für Aussagen zum Zusatznutzens geeignet

Von den vom pU berücksichtigten Endpunkten stellt aufgrund der Operationalisierung der Endpunkte ausschließlich das Gesamtüberleben einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Für diesen Endpunkt zieht der pU einzig die Studie Mazieres 2019 heran, in der die Patientinnen und Patienten in irgendeiner Therapielinie einen PD-1 / PD-L1-Antikörper erhielten. Die vom pU vorgelegten Daten aus dieser Studie sind für Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht verwertbar:

zu Patientengruppe A1 des pU:

- Die in der Patientengruppe A1 berücksichtigten Patientinnen und Patienten aus der Studie LIBRETTO-001 befinden sich zu 100 % in der Zweitlinie. Für die relevanten Patientinnen und Patienten aus der Studie Mazieres 2019 (n = 16 mit RET-Fusion) ist hingegen unklar, welcher Therapielinie sie zuzuordnen sind. Aus der Publikation lässt sich zwar entnehmen, dass sich ca. 40 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation (N = 551) in der Zweitlinie befinden, hingegen aber auch 53 % der Patientinnen und Patienten in höheren Therapielinien. Selbst unter der Annahme des pU, dass sich diese Anteile in der Gesamtpopulation auch auf die relevante Patientenpopulation übertragen lassen, sind die Patientinnen und Patienten aus LIBRETTO-001 und Mazieres 2019 in Bezug auf ihre Therapielinien nicht vergleichbar.
- Mehr als 40 % der Patientinnen und Patienten aus der Studie LIBRETTO-001 hatten bereits einen PD-1 / PD-L1-Antikörper als Vortherapie erhalten. Für diese Patientinnen und Patienten eignet sich ein Vergleich gegenüber einer Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper nicht, da eine Re-Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für solche Patientinnen und Patienten nicht angezeigt ist. Die vom pU berücksichtigte Studie Mazieres 2019 stellt aber gerade diesen Vergleich dar.

zu Patientengruppe A2 des pU:

- Die in der Patientengruppe A2 berücksichtigten Patientinnen und Patienten aus der Studie LIBRETTO-001 haben alle mindestens 2 Vortherapien erhalten, davon 65 % bereits eine PD-1 / PD-L1-Vortherapie. Für Patientinnen und Patienten dieser Therapielinie entspricht ein Vergleich gegenüber einem PD-1 / PD-L1-Antikörper nicht der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Unabhängig von den zuvor benannten Punkten, die sich auf die Patientengruppen beziehen, ist das Vorgehen des pU zur Darstellung der Ergebnisse aus den Vergleichen insgesamt selektiv und stellt die Interpretierbarkeit der Ergebnisse aus dem Vergleich zusätzlich infrage. Dies wird nachfolgend begründet:

- Auch in den vom pU identifizierten Studien Guisier 2020 (9 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC, davon 6 Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie und 3 Patientinnen und Patienten in höheren Therapielinien) und Drilon 2016 (4 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC in der Zweitlinie) wurde der Endpunkt Gesamtüberleben erhoben. Der pU zieht diese Studien jedoch nicht heran, da die Patientengruppen weniger als 10 Patientinnen und Patienten umfassen. Dieses Vorgehen ist angesichts der kleinen Patientenzahlen in allen eingeschlossenen Studien nicht adäquat, zumal sich die Anzahl der vorherigen Therapielinien in Guisier 2020 verglichen zu Mazieres 2019 ähnelt.
- Beim Vergleich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben nach 12 Monaten für Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC aus Mazieres 2019 mit denen aus Guisier 2020 ist ersichtlich, dass die 12-Monats-Überlebensrate in Mazieres 2019 (53,9 %) geringer ist als in Guisier 2020 (88,9 %). Auch in der vom pU identifizierten Studie Drilon 2016 (Chemotherapie; Patientinnen und Patienten vorwiegend in der Erstlinie) versterben die Patientinnen und Patienten deutlich später als in Mazieres 2019. Diese Aspekte unterstreichen eine vermutete Verzerrung durch Patientinnen und Patienten mit höherer Therapielinie in Mazieres 2019.

Fazit

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. 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 die Patientinnen und Patienten aus LIBRETTO-001 und Mazieres 2019 in Bezug auf ihre Therapielinien nicht vergleichbar sind. Zudem bilden die vom pU herangezogenen Vergleiche nicht die Fragestellungen des G-BA und die zugehörigen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Selpercatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

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

Tabelle 3: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^a als Monotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin^c in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^d) oder ▪ Carboplatin^c in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^d) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin^e 	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel^f oder ▪ Pemetrexed^g oder ▪ Nivolumab oder ▪ Pembrolizumab^h oder ▪ Atezolizumab oder ▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanibⁱ 	Zusatznutzen nicht belegt
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^a in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^a und einer platinhaltigen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie; unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Die Anwendung eines PD-1 / PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed, Gemcitabin und nab-Paclitaxel nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Gemäß G-BA liegen für das vorliegende Anwendungsgebiet keine standardisierten Therapieempfehlungen für Patienten mit einer RET-Fusion vor. Ferner geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben und 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. Es wird zudem davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich infrage kommen, weshalb BSC vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>c. 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</p> <p>d. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %)</p> <p>i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BRAF: B-Raf; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; 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; TPS: Tumor Proportion Score</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.