



IQWiG-Berichte – Nr. 1427

**Selpercatinib
(RET-Fusions-positives
NSCLC, Erstlinie) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A22-65
Version: 1.0
Stand: 28.09.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Selpercatinib (RET-Fusions-positives NSCLC, Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.06.2022

Interne Auftragsnummer

A22-65

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sebastian Meller
- Erika Baumbach
- Tatjana Hermanns
- Florina Kerekes
- Jona Lilienthal
- Daniela Preukschat
- Dominik Schierbaum
- Kathrin Wohlhöfner

Schlagwörter

Selpercatinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

Keywords

Selpercatinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-------------|
| 1 Hintergrund..... | 1 |
| 1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet | 1 |
| 1.2 Verlauf des Projekts..... | 1 |
| 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung | 2 |
| 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)..... | 3 |
| Teil I: Nutzenbewertung | I.1 |
| Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie | II.1 |

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Selpercatinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Rearranged during Transfection (RET)-Fusions-positivem fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC).

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| Teil I – Nutzenbewertung | |
|---|--|
| Kapitel I 1 | ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung |
| Kapitel I 2 bis I 5 | ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht |
| Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie | |
| Kapitel II 1 und II 2 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) |
| AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer | |

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA¹). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|--------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Schmidt-Wolf, Ingo | nein | nein | nein | nein | ja | nein | nein |

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------------|
| I Tabellenverzeichnis | I.3 |
| I Abkürzungsverzeichnis | I.4 |
| I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung | I.5 |
| I 2 Fragestellung | I.12 |
| I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool | I.15 |
| I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz | I.16 |
| I 3.1.1 Evidenz zu Selpercatinib | I.16 |
| I 3.1.2 Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | I.17 |
| I 3.1.3 Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien | I.19 |
| I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz | I.20 |
| I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen | I.22 |
| I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | I.23 |
| I 6 Literatur | I.26 |
| I Anhang A Suchstrategien | I.29 |
| I Anhang B Übersicht über Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (nicht kontrollierte Studien auf Vergleichsseite) | I.30 |
| I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | I.32 |

I Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Selpercatinib..... | I.6 |
| Tabelle 3: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | I.11 |
| Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Selpercatinib..... | I.13 |
| Tabelle 5: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | I.24 |
| Tabelle 6: Verwertbarkeit der weiteren Studien auf der Vergleichsseite..... | I.30 |

I Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ALK | anaplastische Lymphomkinase |
| CGDB | Clinico-Genomic Datenbank |
| EGFR | Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GHD | Guardant Health Datenbank |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| MAIC | Matching-adjusted indirect Comparison |
| MedDRA | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung |
| MTD | maximal tolerierbare Dosis |
| NSCLC | Non small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) |
| PD-1 | Programmed Cell Death Protein 1 |
| PD-L1 | Programmed Cell Death-Ligand 1 |
| PFS | Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben) |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| RET | Rearranged during Transfection |
| SGB | Sozialgesetzbuch |

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 ^a |
|---------------|---|---|
| 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"> ▪ Cisplatin^b in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^c) oder ▪ Carboplatin^b in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^c) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^d oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel^e oder ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin^f |

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 ^a | 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"> ▪ Cisplatin^b in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^c) oder ▪ Carboplatin^b in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^c) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^d oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel^e oder ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin^f | 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.

I 2 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 kleinzelligem 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 [1] sowie Beschluss [2] und Tragende Gründe [3] des G-BA) und ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Selpercatinib

| Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---------------|---|---|
| 1 | Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 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"> ▪ Cisplatin^b in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^c) oder ▪ Carboplatin^b in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^c) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^d oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel^e oder ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin^f |

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 [4,5] 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.

Da für keine der vom G-BA benannten Fragestellungen verwertbare Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung der 2 Fragestellungen nachfolgend gemeinsam (siehe Kapitel I 3 bis I 5).

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Selpercatinib (Stand zum 13.04.2022)
- bibliografische Recherchen zu Selpercatinib (letzte Suche am 13.04.2022)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Selpercatinib (letzte Suche am 13.04.2022)
- Suchen auf der Internetseite des G-BA zu Selpercatinib (letzte Suche am 13.04.2022)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 13.04.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 13.04.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 13.04.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Selpercatinib (letzte Suche am 20.07.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

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 [6,7] 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.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU wurden keine zusätzlichen, potenziell relevanten weiteren Untersuchungen zu Selpercatinib identifiziert. Die Vollständigkeit des Studienpools zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nicht überprüft.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

Zu Selpercatinib schließt der pU die nicht kontrollierte Basket-Studie LIBRETTO-001 [8-12] ein und zieht die Teilpopulation erwachsener Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC ohne eine vorherige systemische Therapie (Erstlinie, Teilpopulation NSCLC 1L des pU) heran.

Zudem zieht der pU Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien heran. Für diese Vergleiche identifiziert der pU 4 Studien (Gautschi 2017 [13], Lee 2020 [14], Shen 2020 [15], Bhandari 2021 [16]).

I 3.1.1 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 [17]. Die beiden Phasen wurden bereits in der Dossierbewertung A21-27 [1] im Detail beschrieben.

Datenschnitte und Auswertungspopulationen

Für die Studie LIBRETTO-001 liegen laut pU 5 Datenschnitte vor:

- Datenschnitt 1: 17.06.2019 mit 531 Patientinnen und Patienten (Interimsanalyse)
- Datenschnitt 2: 16.12.2019 mit 702 Patientinnen und Patienten (Interimsanalyse, welche Grundlage für die europäische Zulassung ist)
- Datenschnitt 3: 30.03.2020 mit 746 Patientinnen und Patienten (angeforderter Datenschnitt der japanischen Zulassungsbehörde; konfirmatorischer Datenschnitt bei der europäischen Zulassung)
- Datenschnitt 4: 15.06.2021 mit 796 Patientinnen und Patienten (Interimsanalyse, welche Grundlage für die europäische Zulassung der Indikationserweiterung ist [Erstlinien-Behandlung des RET-Fusions-positiven fortgeschrittenem NSCLC])
- Datenschnitt 5: 24.09.2021 mit 45 Patientinnen und Patienten (in Abstimmung mit der US-amerikanischen Zulassungsbehörde; beinhaltet nur Daten der Kohorten der RET-Fusions-positiven Tumoren außer NSCLC und Schilddrüsenkarzinome)

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. Von den 69 für dieses Anwendungsgebiet relevanten Patientinnen und Patienten erhielten 8 (11,6 %) eine von den Empfehlungen der Fachinformation abweichende Startdosierung von Selpercatinib.

Analog zur Dossierbewertung A21-27 unterscheidet der pU im Dossier 2 Analysepopulationen, das Safety Analysis Set und das Efficacy Analysis Set. Die Analysen zu unerwünschten Ereignissen wurden basierend auf dem Safety Analysis Set durchgeführt, welches alle Patientinnen und Patienten umfasst, die mindestens 1 Dosis Selpercatinib erhalten hatten. Die Analysen der Nutzenendpunkte wurden basierend auf dem Efficacy Analysis Set durchgeführt, welches nur Patientinnen und Patienten enthält, die entweder ≥ 6 Monate behandelt worden waren oder deren Behandlung innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Therapie abgebrochen wurde. Zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts, auf dem die vom pU vorgelegten Analysen basieren, sind diese beiden Analysesets identisch.

Vorgelegte Ergebnisse

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 (insbesondere der Schmerzen, der Fatigue und der Dyspnoe) 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.

I 3.1.2 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 und Bhandari 2021 identifiziert. Bei diesen Studien handelt es sich jeweils um retrospektive Datenerhebungen. Der pU entnimmt die im Dossier dargestellten Daten den jeweiligen Publikationen (siehe hierzu auch Tabelle 6 in I Anhang B). Darüber hinaus identifiziert der pU 6 weiteren Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [18-23], die er jedoch nicht für seine Vergleiche heranzieht, weil laut Angabe des pU in diesen keine differenzierte Darstellung der Vergleichstherapien oder 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.

Gautschi 2017 (Chemotherapie)

Die Studie Gautschi 2017 umfasst 165 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC. Die Patientinnen und Patienten wurden zwischen Juni 2015 und April 2016 in insgesamt 29 Studienzentren in Europa, Asien und den Vereinigten Staaten identifiziert. Die

Patientinnen und Patienten konnten bereits 1 oder mehrere Vortherapie(n) erhalten haben. Als Therapien für das NSCLC wurde ein RET-Inhibitor oder eine systemische Chemotherapie verabreicht. 84 Patientinnen und Patienten erhielten eine platinbasierte Chemotherapie in der Erstlinie, vorwiegend in Kombination mit Pemetrexed (66 der 84 Patientinnen und Patienten). Diese 84 Patientinnen und Patienten werden vom pU für den Vergleich des Gesamtüberlebens und PFS berücksichtigt. In der Publikation liegen jedoch keine Angaben zur Behandlungs- oder Beobachtungsdauer sowie zur PD-L1-Expression der Tumorzellen vor. Für 18 dieser Patientinnen und Patienten ist zudem unklar, welche platinbasierte Chemotherapie sie erhalten haben. Ziel dieser Studie war es, die klinisch-pathologischen Merkmale von Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC zu beschreiben und den klinischen Verlauf unter systemischer Therapie zu dokumentieren.

Lee 2020 (Chemotherapie)

In die Studie Lee 2020 wurden 59 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC eingeschlossen, die zwischen Januar 2006 und Januar 2018 im Samsung Medical Center in Seoul (Südkorea) behandelt wurden. Die Patientinnen und Patienten konnten bereits eine oder mehrere Vortherapien(n) erhalten haben, wozu jedoch keine weiteren Angaben vorliegen. Als Therapien für das NSCLC wurden systemische Chemotherapien, Immuntherapien oder Kinase-Inhibitoren verabreicht. 36 Patientinnen und Patienten erhielten eine Pemetrexed-basierte Chemotherapie in der Erstlinie und wurden vom pU für den Vergleich des Tumoransprechens berücksichtigt. Angaben zur Behandlungs- oder Beobachtungsdauer sowie zur PD-L1-Expression der Tumorzellen liegen in der Publikation nicht vor. Ziel der Studie war es, die klinischen Merkmale und das Tumoransprechen von Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC zu analysieren.

Shen 2020 (Chemotherapie)

Die Studie Shen 2020 umfasst 62 erwachsene Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC, davon 50 im fortgeschrittenem Erkrankungsstadium. Die Patientinnen und Patienten wurden in 10 Krankenhäusern in China zwischen 2011 und 2018 identifiziert und konnten bereits eine Vortherapie erhalten haben, zu der jedoch keine weiteren Angaben vorliegen. Als Therapien für das NSCLC wurde eine Pemetrexed-basierte Chemotherapie oder eine anderweitige Chemotherapie verabreicht. Von den 62 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten insgesamt 40 Patientinnen und Patienten eine platinbasierte Chemotherapie mit oder ohne Pemetrexed oder Pemetrexed als Monotherapie in der Erstlinie. Für den Vergleich zieht der pU 38 Patientinnen und Patienten heran, für die Daten zum Gesamtüberleben und PFS vorlagen. Angaben zur Behandlungs- oder Beobachtungsdauer sowie zur PD-L1-Expression der Tumorzellen liegen in der Publikation nicht vor. Auf Basis der zur Verfügung stehenden Kaplan-Meier-Kurve können lediglich Annahmen zu der Beobachtungsdauer getroffen werden. Ziel der Studie war ein Vergleich von Gesamtüberleben und PFS zwischen Patientinnen und Patienten mit Pemetrexed-basierter Chemotherapie und solchen, die eine anderweitige Chemotherapie erhalten haben.

Bhandari 2021 (Programmed Cell Death 1 [PD-1]- / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie)

Die Studie Bhandari 2021 basiert auf der Flatiron Health-Foundation Medicine Clinico-Genomic Datenbank (CGDB) sowie der Guardant Health Datenbank (GHD). In dieser Publikation wurden die Daten von insgesamt 69 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC analysiert, die eine Immuntherapie mit Checkpointinhibitoren mit oder ohne weitere Substanzen unabhängig von der Therapielinie erhalten haben. 19 Patientinnen und Patienten erhielten ein Therapieregime aus Carboplatin, Pemetrexed und Pembrolizumab in der Erstlinie, wobei 7 Patientinnen und Patienten aus der GHD und 12 Patientinnen und Patienten aus der CGDB stammen. Der pU berücksichtigt für seine Vergleiche ausschließlich die 12 Patientinnen und Patienten aus der CGDB. Aus der Publikation geht nicht hervor, welchen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)- oder anaplastischen Lymphomkinase(ALK)-Mutationsstatus und welche Histologie die Tumore diese Patientinnen und Patienten aufweisen. Für 55 % der 69 Patientinnen Patienten liegen zudem keine Angaben zur PD-L1-Expression vor. Für die verbleibenden 45 % ist die PD-L1-Expression unterteilt in ≥ 1 % und < 1 % der Tumorzellen. Ziel der Studie war die Beschreibung klinischer Endpunkte wie Gesamtüberleben, PFS oder Tumoransprechen bei Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die eine Immuntherapie erhalten haben.

I 3.1.3 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.

I 3.2 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 Zusatznutzens möglich auf Basis der nicht kontrollierten Studie LIBRETTO-001

Der pU legt die Ergebnisse der nicht kontrollierten Studie LIBRETTO-001 vor und führt deskriptive Betrachtungen der Ergebnisse durch. 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 (siehe auch folgenden Text und Tabelle 4).

Vom pU vorgelegte Vergleiche nicht für Aussagen zum Zusatznutzens geeignet

Wie in Abschnitt I 3.1 beschrieben, stellt der pU für den Vergleich von Selpercatinib mit den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC, ohne eine vorherige systemische Therapie (Erstlinie), Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS und Tumoransprechen aus verschiedenen Studien gegenüber. Die vom pU vorgelegten Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien sind nicht verwertbar. Dies wird nachfolgend begründet.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugelassenen Anwendungsgebiet zwischen 2 Fragestellungen unterschieden:

- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen
- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen

Die Behandlungsoptionen unterscheiden sich zwischen diesen beiden Fragestellungen (siehe Tabelle 4). In keiner der Studien, die der pU für seine Vergleiche heranzieht, liegen jeweils Daten zur PD-L1-Expression (≥ 50 % vs. < 50 %) der Tumorzellen vor. Somit ist keine Aussage dazu möglich, ob die Patientinnen und Patienten in den Studien auf Vergleichsseite eine korrekte 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 ≥ 50 % der Tumorzellen enthalten sind, für die nicht eine Chemotherapie, sondern eine Therapie mit Pembrolizumab die adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen würde. Für die Studie Shen ist darüber hinaus

unklar, ob sich alle vom pU für den Vergleich herangezogenen Patientinnen und Patienten in der Erstlinie befanden.

Methodik des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien

Der pU legt für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS und Tumoransprechen Vergleiche einzelner Arme bzw. MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator vor. Bei den vom pU vorgelegten Vergleichen einzelner Arme werden Ergebnisse aus verschiedenen Studien ohne Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren verglichen. Diese sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet.

MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator sind grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung [24]. 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 [25]. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten. Es liegen für den einzigen patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben zudem keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.

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

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 keine Unterteilung nach PD-L1-Expression möglich und somit nicht überprüfbar ist, ob die Patientinnen und Patienten in den Studien auf Vergleichsseite eine korrekte Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten haben.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC ohne vorherige systemische Therapie (Erstlinie) liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich für beide Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Fragestellung | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | 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"> ▪ Cisplatin^b in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^c) oder ▪ Carboplatin^b in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^c) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^d oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel^e oder ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin^f | 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-positiv 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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis des Datenschnitts 4 der nicht kontrollierten Studie LIBRETTO-001 sowie den Vergleichen einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien für seine Teilpopulation NSCLC 1L einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selpercatinib (RET-Fusions-positives NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.06.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-27_selpercatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion-positiv, nach Platin-basierter Chemo- und/oder Immuntherapie); Vom 2. September 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 25.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4998/2021-09-02_AM-RL-XII_Selperacitinib_D-655_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion-positiv, nach Platin-basierter Chemo- und/oder Immuntherapie); Vom 2. September 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 25.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7815/2021-09-02_AM-RL-XII_Selperacitinib_D-655_TrG.pdf.
4. Planchard D, Popat S, Kerr K et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
5. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M et al. onkopedia leitlinie - Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC).
6. Eli Lilly and Company. LIBRETTO-431: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum-Based and Pemetrexed Therapy with or without Pembrolizumab as Initial Treatment of Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer [online]. 2020 [Zugriff: 25.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36.
7. Loxo Oncology. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer [online]. 2022 [Zugriff: 25.07.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04194944>.
8. Loxo Oncology. A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001) [online]. [Zugriff: 25.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000800-59.

9. Loxo Oncology. Phase 1/2 Study of LOXO-292 in Patients With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-001) [online]. 2020 [Zugriff: 25.07.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157128>.
10. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(9): 813-824. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2005653>.
11. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 2020; 383(9): 825-835. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2005651>.
12. Bradford D, Larkins E, Mushti SL et al. FDA Approval Summary: Selpercatinib for the Treatment of Lung and Thyroid cancers with RET Gene Mutations or Fusions. *Clin Cancer Res* 2020. <https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3558>.
13. Gautschi O, Milia J, Filleron T et al. Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry. *J Clin Oncol* 2017; 35(13): 1403-1410. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.70.9352>.
14. Lee J, Ku BM, Shim JH et al. Characteristics and outcomes of RET-rearranged Korean non-small cell lung cancer patients in real-world practice. *Jpn J Clin Oncol* 2020; 50(5): 594-601. <https://dx.doi.org/10.1093/JJCO/HYAA019>.
15. Shen T, 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* 2020; 21(5): e349-e354. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2020.02.006>.
16. Bhandari NR, Hess LM, Han Y et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy in patients with RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. *Immunotherapy* 2021; 13(11): 893-904. <https://dx.doi.org/10.2217/imt-2021-0035>.
17. Eli Lilly Nederland. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO) - Stand: Juni 2022. 2022.
18. Hess LM, Han Y, Zhu YE et al. Characteristics and outcomes of patients with RET-fusion positive non-small lung cancer in real-world practice in the United States. *BMC Cancer* 2021; 21(1): 28. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-020-07714-3>.
19. Negrao MV, Skoulidis F, Montesion M et al. Oncogene-specific differences in tumor mutational burden, PD-L1 expression, and outcomes from immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2021; 9(8). <https://dx.doi.org/10.1136/jitc-2021-002891>.
20. Song Z, Yu X, Zhang Y. Clinicopathologic characteristics, genetic variability and therapeutic options of RET rearrangements patients in lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2016; 101: 16-21. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.09.002>.

21. Alessi JV, Ricciuti B, Jiménez-Aguilar E et al. Outcomes to first-line pembrolizumab in patients with PD-L1-high ($\geq 50\%$) non-small cell lung cancer and a poor performance status. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2020; 8(2). <https://dx.doi.org/10.1136/jitc-2020-001007>.
22. Mazieres J, Drilon A, Lusque A et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol* 2019; 30(8): 1321-1328. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz167>.
23. Sakamoto H, Tanaka H, Shiratori T et al. The efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer harboring driver mutations. *Mol Clin Oncol* 2019; 10(6): 610-614. <https://dx.doi.org/10.3892/mco.2019.1838>.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 25.07.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-43_Versorgungsnahere-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung_Rapid-Report_V1-1.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

| |
|--|
| Suchstrategie |
| selpercatinib OR LOXO-292 OR LY3527723 |

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| |
|--|
| Suchstrategie |
| selpercatinib* OR LOXO-292 OR (LOXO 292) OR LOXO292 OR LY3527723 |

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

| |
|---|
| Suchstrategie |
| selpercatinib OR LOXO-292 OR LOXO 292 OR LOXO292 OR LY3527723 |

I Anhang B Übersicht über Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (nicht kontrollierte Studien auf Vergleichsseite)

Tabelle 6: Verwertbarkeit der weiteren Studien auf der Vergleichsseite (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Design | Patientinnen und Patienten | Intervention | Gründe für Nichtverwertbarkeit |
|----------------------|-----------------------------|--|--|---|
| Gautschi et al. 2017 | retrospektive Datenerhebung | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 165 Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit RET-Fusion ▪ 84 Patientinnen und Patienten erhielten eine platinbasierte Chemotherapie in der Erstlinie und wurden vom pU für den Vergleich herangezogen. | RET-Inhibitoren oder platinbasierte Chemotherapie, darunter Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed in der Erstlinie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Angaben zur PD-L1-Expression, somit ist für alle Patientinnen und Patienten keine Prüfung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ▪ keine Angaben über Behandlungs- und Beobachtungsdauer ▪ keine Details zur Anwendung der Therapie (z. B. Dosisanpassungen) ▪ 66 der 84 Patientinnen und Patienten erhielten eine platinbasierte Chemotherapie mit Pemetrexed in Erstlinie. Für die verbleibenden 18 der 84 Patientinnen und Patienten ist aufgrund fehlender Angaben zum Typ der platinbasierten Chemotherapie unklar ob die platinbasierte Chemotherapie einer der vom G-BA benannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. |
| Lee et al. 2020 | retrospektive Datenerhebung | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 59 Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit RET-Fusion ▪ 36 Patientinnen und Patienten erhielten eine Pemetrexed-basierte Chemotherapie in der Erstlinie und wurden vom pU für den Vergleich herangezogen | Vandetanib oder Immuntherapie mit Checkpointinhibitoren oder Pemetrexed-basierte Chemotherapie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Angaben zur PD-L1-Expression, somit ist für alle Patientinnen und Patienten keine Prüfung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ▪ keine Angaben zum Gesamtüberleben für die relevante Teilpopulation ▪ keine Angaben über Behandlungs- und Beobachtungsdauer ▪ keine Details zur Anwendung der Therapie (z. B. Dosisanpassungen) |
| Shen et al. 2020 | retrospektive Datenerhebung | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 62 Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit RET-Fusion ▪ 40 Patientinnen und Patienten erhielten eine Chemotherapie in der Erstlinie und wurden vom pU für den Vergleich herangezogen, darunter 3 mit Pemetrexed Monotherapie | Chemotherapie, darunter Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Paclitaxel oder Gemcitabin sowie Pemetrexed als Monotherapie | <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Angaben zur PD-L1-Expression, somit ist für alle Patientinnen und Patienten keine Prüfung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ▪ aus der Publikation ist nicht ersichtlich, ob die 38 Patientinnen und Patienten für die Daten zum Gesamtüberleben vorliegen, ausschließlich eine Erstlinientherapie erhalten haben ▪ keine Angaben über Behandlungsdauer und medianen Beobachtungsdauer^a |

Tabelle 6: Verwertbarkeit der weiteren Studien auf der Vergleichsseite (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Design | Patientinnen und Patienten | Intervention | Gründe für Nichtverwertbarkeit |
|--|-----------------------------|---|---|---|
| Bhandari et al. 2021 | retrospektive Datenerhebung | <ul style="list-style-type: none"> ▪ 69 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion ▪ 12 Patientinnen und Patienten aus der CGDB erhielten Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab und wurden vom pU für den Vergleich herangezogen. | Immuntherapie mit Checkpointinhibitoren, darunter Monotherapien sowie Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed und Pembrolizumab | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Für 55 % der Patientinnen und Patienten gibt es keine Angaben zur PD-L1-Expression. Bei den restlichen Patientinnen und Patienten liegt nur eine Unterscheidung zwischen $\geq 1\%$ und $< 1\%$ PD-L1-Expression vor. Somit ist keine Prüfung der korrekten Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. ▪ keine Angaben über Beobachtungsdauer ▪ Für die Patientinnen und Patienten, die Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab erhalten haben, ist der EGFR- oder ALK-Mutationsstatus sowie die Histologie nicht ersichtlich^b. |
| <p>a. In der Publikation liegen keine Angaben zur medianen Beobachtungsdauer vor. Aus der Kaplan-Meier-Kurve und den aufgeführten Zahlen zu den Patientinnen und Patienten unter Risiko können jedoch Annahmen zur Beobachtungsdauer getroffen werden.</p> <p>b. Gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die Kombination von Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab nur für Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen und bei nicht plattenepithelialer Histologie geeignet.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; CGDB: Flatiron Health-Foundation Medicine Clinico-Genomic Datenbank; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged during Transfection; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | | |

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Selpercatinib beziehen sich auf alle vorliegenden Anwendungsgebiete.

Das Vorhandensein einer RET-Fusion sollte vor Beginn der Behandlung mit Selpercatinib durch einen validierten Test bestätigt werden.

Die Behandlung mit Selpercatinib sollte von onkologisch erfahrenen Ärzten eingeleitet und überwacht werden.

Es bestehen keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

Selpercatinib ist zur oralen Einnahme bestimmt.

Die empfohlene, gewichtsabhängige Dosis von Selpercatinib ist:

- weniger als 50 Kilogramm (kg): 120 Milligramm (mg) zweimal täglich*
- 50 kg oder mehr: 160 mg zweimal täglich.*

Die Behandlung sollte bis zum Krankheitsprogress oder inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden.

Die engmaschige Überwachung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist wichtig. Die Spiegel der Alaninaminotransferase (ALT) und der Aspartataminotransferase (AST) sollten vor Beginn der Therapie mit Selpercatinib überprüft werden.

Der Blutdruck der Patienten sollte vor und während der Behandlung mit Selpercatinib überwacht werden.

Bevor eine Therapie mit Selpercatinib begonnen wird, sollten Patienten ein QT-Interval Corrected According to Fridericia's Formula (QTcF)-Intervall von ≤ 470 Millisekunden (ms) und Serum-Elektrolyte im Normbereich aufweisen. Elektrokardiogramme und Serum-Elektrolyte sollten bei allen Patienten überwacht werden. Das QT-Intervall sollte mit Hilfe von Elektrokardiogrammen häufiger bei Patienten überwacht werden, die eine Behandlung mit Begleitmedikamenten benötigen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern.

Spezielle Notfallmaßnahmen sind nicht vorgesehen.

Selpercatinib wird vorwiegend durch Cytochrom P450 (CYP) 3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte aufgrund des Risikos einer

verminderten Wirksamkeit von Selpercatinib vermieden werden. Eine parallele Verabreichung mit empfindlichen CYP2C8- und CYP3A4-Substraten sollte vermieden werden.

Selpercatinib ist in vitro ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) und des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP), jedoch scheinen diese Transporter die orale Absorption von Selpercatinib nicht einzuschränken. Selpercatinib ist ein in vitro Inhibitor von P-gp und BCRP. Bei Einnahme eines P-gp-Substrates sollte Vorsicht geboten sein.

Selpercatinib weist eine pH-abhängige Löslichkeit auf mit geringerer Löslichkeit bei höheren pH-Werten.

Selpercatinib inhibiert den renalen Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1-Transporter (MATE1). In vivo können Selpercatinib-Interaktionen mit klinisch relevanten MATE1-Substraten auftreten.

Die Auswirkungen von Mahlzeiten auf die Resorption von Selpercatinib werden als nicht klinisch relevant erachtet.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| II Tabellenverzeichnis | II.3 |
| II Abbildungsverzeichnis..... | II.4 |
| II Abkürzungsverzeichnis | II.5 |
| II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) | II.6 |
| II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .. | II.6 |
| II 1.2 Therapeutischer Bedarf..... | II.6 |
| II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | II.7 |
| II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU | II.7 |
| II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU..... | II.12 |
| II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | II.15 |
| II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten..... | II.15 |
| II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung..... | II.15 |
| II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) | II.16 |
| II 2.1 Behandlungsdauer..... | II.17 |
| II 2.2 Verbrauch | II.17 |
| II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | II.18 |
| II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | II.18 |
| II 2.5 Jahrestherapiekosten | II.19 |
| II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung..... | II.21 |
| II 2.7 Versorgungsanteile..... | II.24 |
| II 3 Literatur | II.25 |

II Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | II.15 |
| Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr | II.21 |

II Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation..... | II.8 |

II Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ALK | anaplastische Lymphomkinase |
| AOK | Allgemeine Ortskrankenkasse |
| AUC | Area under the Curve (Fläche unter der Kurve) |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| ECOG-PS | Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status |
| EGFR | epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GEKID | Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| GOP | Gebührenordnungsposition |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ICD-10 | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision) |
| KOF | Körperoberfläche |
| KRAS | Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog |
| MPS | Massive parallel Sequencing (massive parallele Sequenzierung) |
| NSCLC | Non small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) |
| PD-L1 | Programmed Cell Death-Ligand 1 |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RET | Rearranged During Transfection |
| SCLC | Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom) |
| ROS1 | C-ros Oncogene 1 |
| TPS | Tumor Proportion Score |
| TRM | Tumorregister München |
| UICC | Union for International Cancer Control |
| ZfKD | Zentrum für Krebsregisterdaten |

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) nachvollziehbar und plausibel dar.

Gemäß der Fachinformation wird Selpercatinib als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Rearranged-During-Transfection(RET)-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden [1]. In der vorliegenden Bewertung umfasst die Zielpopulation gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet nur Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten.

Aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in folgende Patientengruppen:

- Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC mit einer Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinienbehandlung (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinienbehandlung (Fragestellung 2)

Darüber hinaus wird seitens des G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben.

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit einem fortgeschrittenem NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB oder höher gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [2].

Neben der jeweiligen Anzahl zu den Patientenpopulationen der Fragestellung 1 und Fragestellung 2, liefert der pU in Modul 3 A weitere Anzahlen zu Patientinnen und Patienten mit einem RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und / oder Immuntherapie benötigen. Diese Angaben werden anlässlich einer Indikationserweiterung auf die Erstlinientherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht relevant angesehen und nicht bewertet.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

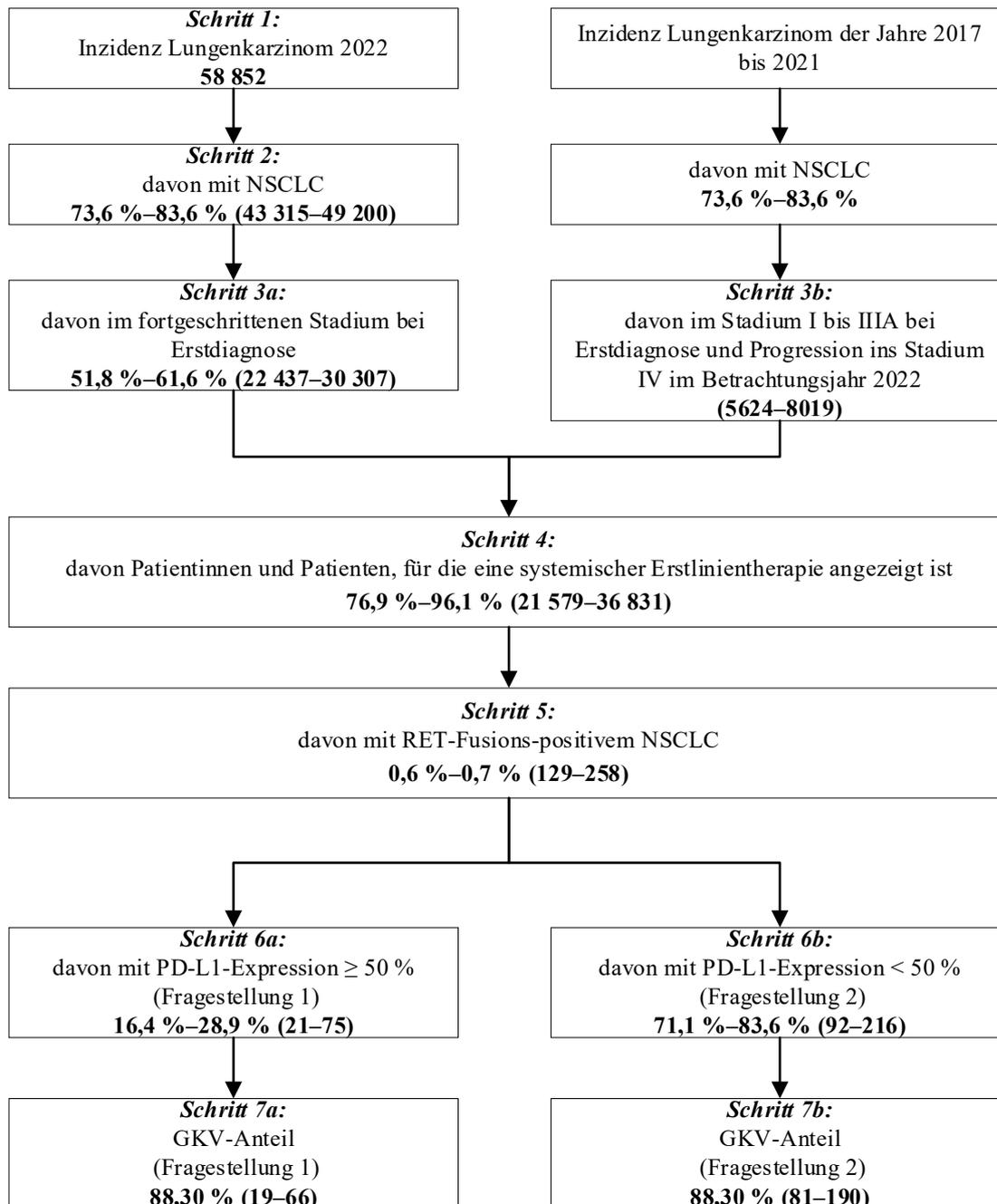
Der moderate klinische Nutzen und die signifikante Toxizität der bisherigen Therapieoptionen (platinbasierter Chemotherapie und / oder Immuntherapie) für Patientinnen und Patienten mit einem RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC unterstreichen laut pU die

Notwendigkeit, mit neuen, zielgerichteten Wirkstoffen die RET-Kinase selektiv und wirksam zu hemmen. Der pU erläutert, dass mit Selpercatinib für Patientinnen und Patienten mit einem RET-Fusions-positiven fortgeschrittenem NSCLC für alle Therapielinien nun ein wirksamer und verträglicher Wirkstoff der Präzisionsonkologie zur Verfügung stehe.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt und im Anschluss näher erläutert.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2022

Als Ausgangsbasis für seine Berechnungen prognostiziert der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2022. Hierzu zieht er die vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) berichteten Fallzahlen für den Diagnosecode C34 („Bösartige Neubildungen der

Bronchien und der Lunge“) gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) der Jahre 2012 bis 2018 (Datenstand: 21.12.2021) heran [3]. Unter der Annahme einer gleichbleibenden durchschnittlichen Steigerungsrate pro Jahr in Höhe von 0,73 % prognostiziert er eine Anzahl von 58 852 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2022 neu am Lungenkarzinom erkranken.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für die Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit NSCLC zieht der pU 3 Quellen [4-6] heran und ermittelt daraus eine Spanne von 73,6 % bis 83,6 %. Sowohl die Untergrenze als auch die Obergrenze entnimmt der pU dem IQWiG-Bericht „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation“ [5]. Laut pU ergibt sich auf diese Weise eine Anzahl von 43 315 bis 49 200 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (ab Stadium IIIB) bei Erstdiagnose

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB oder höher an denjenigen mit NSCLC zieht der pU 4 Quellen [4,5,7,8] heran. Für die Untergrenze leitet er anhand der monozentrischen Kohortenstudie von Boch et al. [7] einen Anteil in Höhe von 51,8 % der Patientinnen und Patienten mit Stadium IIIB oder IV (gemäß UICC, 7. Auflage) ab. Dieser basiert auf Angaben zu insgesamt 732 Patientinnen und Patienten, bei denen zwischen Oktober 2009 und Dezember 2010 ein NSCLC neu diagnostiziert wurde. Für die Obergrenze verweist der pU auf die deutsche Kohorte der 2009 und 2010 durchgeführten EPICLIN-Lung-Studie [8]. Von insgesamt 513 neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit NSCLC befanden sich 61,6 % im Stadium IIIB oder IV (gemäß UICC, 6. Auflage).

Die Spanne (51,8 % bis 61,6 %) überträgt der pU auf das Ergebnis aus dem vorherigen Schritt und ermittelt auf diese Weise eine Anzahl von 22 437 bis 30 307 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bei Erstdiagnose.

Schritt 3b: Patientinnen und Patienten mit NSCLC, deren Erkrankung in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und im Betrachtungsjahr ins Stadium IV progrediert

Der pU führt aus, dass bei alleiniger Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bei Erstdiagnose diejenigen Patientinnen und Patienten vernachlässigt werden, die mit einer Diagnose in früheren Stadien (I bis IIIA) im Krankheitsverlauf eine Progression in ein fortgeschrittenes Stadium erleiden. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung zunächst in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und im Krankheitsverlauf eine entsprechende Progression aufweist, schätzt der pU wie folgt:

Zunächst berechnet der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die jeweils in den Jahren 2017 bis 2021 neu an NSCLC in einem früheren Stadium (I bis IIIA) erkrankt sind. Hierzu entnimmt er den Angaben des ZfKD die Anzahl an Neuerkrankungen am Lungenkarzinom der Jahre 2017 bis 2018 [3] und prognostiziert analog zu Schritt 1 die inzidenten Fälle für die Jahre

2019 bis 2021. Auf diese Angaben überträgt der pU sowohl den Anteil für das NSCLC in Höhe von 73,6 % bis 83,6 % (siehe Schritt 2) sowie den Anteil für eine Erstdiagnose in einem früheren Stadium (I bis IIIA) in Höhe von 38,4 % bis 48,2 % (Umkehrschluss zur Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium laut Schritt 3a).

Zusätzlich zieht der pU den Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit NSCLC heran, die innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung eine Metastasierung als Progressionsereignis erleiden. Hierfür verweist der pU auf Angaben des Tumorregisters München (TRM) zu Patientinnen und Patienten der Diagnosejahre 1998 bis 2020, die bei Erstdiagnose keine Fernmetastasen aufwiesen [9]. Aus den im TRM angegebenen kumulativen Inzidenzen berechnet der pU jährliche Ereignisraten für eine Metastasierung für die Jahre 1 bis 5 nach Erstdiagnose (19,9 %, 8,2 %, 3,1 %, 1,8 % und 1,2 %). Diese überträgt er jeweils auf die entsprechende Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in den Jahren 2017 bis 2021 neu an NSCLC in einem früheren Stadium erkrankt sind. In der Summe berechnet der pU somit eine Anzahl von 5624 bis 8019 Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung in den Jahren 2017 bis 2021 in einem früheren Stadium erstdiagnostiziert wurde und im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progrediert.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten

Für diejenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt 3, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten, setzt der pU auf Basis von 3 Quellen [8,10,11] eine Anteilsspanne von 76,9 % bis 96,1 % an. Der untere Anteilswert basiert erneut auf der deutschen Kohorte der EPICLIN-Lung-Studie [8]. Für die Obergrenze verweist der pU auf eine GKV-Routinedatenanalyse von Hardtstock et al. [11] auf Basis von Daten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) PLUS aus Sachsen und Thüringen, die Angaben zu ca. 3,2 Millionen Versicherten für den Zeitraum vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2016 enthält. Gemäß einer Auswertung zu 1009 identifizierten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die im Anschluss an ihre 1. Diagnose im fortgeschrittenen Stadium über 36 Monate in den Daten beobachtet werden konnten – im Beobachtungszeitraum verstorbene Patientinnen und Patienten wurden dabei ebenfalls mit ausgewertet – erhielten dem pU zufolge 96,1 % eine systemische Therapie.

Der pU überträgt die Spanne (76,9 % bis 96,1 %) auf die Summe der Patientinnen und Patienten aus den Schritten 3a und 3b und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 21 579 bis 36 831 Patientinnen und Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC setzt der pU mit Verweis auf 3 Quellen [12-14] eine Anteilsspanne von 0,6 % bis 0,7 % an. Für die Untergrenze zieht der pU eine Auswertung von 3000 Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder IV heran, deren Tumorproben zwischen 2014 und 2018 an einer deutschen Universitätsklinik molekularagnostisch untersucht wurden [14]. Die Obergrenze entnimmt der pU der Studie von Michels et al. [13], in welcher im Zeitraum der Jahre 2013 bis

2015 Stichproben von 2616 Patientinnen und Patienten erfasst wurden. Davon wurden 997 Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen und adenosquamösen Karzinomen der Lunge ohne die Treibermutationen Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (KRAS), epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) und anaplastische Lymphomkinase (ALK) auf RET-Fusionen getestet. Von diesen wiederum lag bei einer Anzahl von 22 Patientinnen und Patienten ein positives Testergebnis vor, davon wurde bei einer Anzahl von 18 Patientinnen und Patienten zusätzlich eine massive parallele Sequenzierung (MPS) durchgeführt. Der pU berechnet einen Anteilswert von 0,7%, indem er die Anzahl von 18 Patientinnen und Patienten (mit positivem Testergebnis und zusätzlicher MPS) auf die Anzahl von 2616 Patientinnen und Patienten bezieht.

Zum anderen verweist der pU zur Bestätigung der Obergrenze auf eine Auswertung des CRISP-Registers [12], in welcher laut pU insgesamt 6490 Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Zeitraum der Jahre 2015 und 2020 in das Register eingeschlossen und 1953 Patientinnen und Patienten auf eine RET-Fusion getestet wurden. Von diesen konnte laut pU bei einem Anteil von 0,7 % eine RET-Fusion festgestellt werden.

Übertragen auf den vorherigen Schritt berechnet der pU somit eine Anzahl von 129 bis 258 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC.

Schritte 6a und 6b: Aufteilung der Patientinnen und Patienten nach Tumorzell-PD-L1-Expression

Der pU unterteilt die Patientinnen und Patienten aus dem vorherigen Schritt entsprechend ihres Tumor Proportion Scores (TPS) in Patientinnen und Patienten, mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von

- ≥ 50 % (Fragestellung 1) oder
- < 50 % (Fragestellung 2).

Zur Bestimmung der Anteilswerte der jeweiligen Patientengruppen beruft sich der pU auf 3 Quellen [15-17]. Für die Patientinnen und Patienten mit $\text{TPS} \geq 50$ % der Tumorzellen (Fragestellung 1) ermittelt er daraus eine Spanne von 16,4 % bis 28,9 %. Für die Untergrenze zieht der pU erneut eine Auswertung des CRISP-Registers [16] zu insgesamt 2304 Patientinnen und Patienten mit NSCLC zu Beginn der Zweitlinientherapie heran, deren TPS bestimmt wurde. Für die Obergrenze verweist der pU auf eine Publikation von Reck et al. [17] zur Zulassungsstudie von Pembrolizumab als Monotherapie in der Erstlinie (KEYNOTE 024). In dieser wurde von 1729 Patientinnen und Patienten mit abgegebenen Proben auf eine PD-L1 Testung für 500 Patientinnen und Patienten ein PD-L1-TPS von ≥ 50 % festgestellt.

Im Umkehrschluss ermittelt er Anteilswerte von 71,1 % bis 83,6 % zur Bestimmung der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit $\text{TPS} < 50$ % der Tumorzellen (Fragestellung 2).

Übertragen auf den vorherigen Schritt berechnet der pU somit 21 bis 75 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$ (Fragestellung 1) und 92 bis 216 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $< 50\%$ (Fragestellung 2).

Schritte 7a und 7b: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU setzt für die Patientinnen und Patienten in der GKV für das Jahr 2021 einen Anteil in Höhe von 88,3 % [18,19] an. Diesen überträgt er zum einen auf das Ergebnis aus Schritt 5 und berechnet somit für die GKV-Zielpopulation insgesamt eine Anzahl von 114 bis 228 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC mit einer Erstlinienbehandlung. Übertragen auf das Ergebnis aus den Schritten 6a und 6b berechnet er zudem

- 81 bis 190 erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen (Fragestellung 1) und
- 19 bis 66 erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen (Fragestellung 2).

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es entspricht – abgesehen von der Ermittlung der Obergrenze in Schritt 5 und in Schritt 6 – methodisch im Wesentlichen seinem Vorgehen im Dossier aus dem Jahr 2021 zu Selpercatinib im ähnlichen Anwendungsgebiet [20]. Dementsprechend gelten für die vom pU erneut herangezogenen Referenzen die damals beschriebenen Unsicherheiten. Das methodische Vorgehen des pU führt dazu, dass die von ihm angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Untergrenze weitestgehend plausibel und in der Obergrenze tendenziell unterschätzt ist. Der maßgebliche Grund hierfür ist der eher zu niedrig angesetzte Anteilswert des RET-Fusions-positiven NSCLC bei der Obergrenze in Schritt 5. Zudem ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2022

Dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ [21] lässt sich für das Jahr 2022 eine Prognose in Höhe von 59 700 Patientinnen und Patienten, die neu am Lungenkarzinom erkranken, entnehmen (alle Altersgruppen). Der vom pU angesetzte Wert befindet sich geringfügig darunter.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose in einem früheren Stadium und Progression ins Stadium IV im Betrachtungsjahr

Das Vorgehen des pU, sowohl Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bei Erstdiagnose als auch Patientinnen und Patienten mit Progression ins Stadium IV im Krankheitsverlauf zu berücksichtigen, ist nachvollziehbar.

Auf Basis einer Registerstudie der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) zu ca. 132 000 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinomdiagnose zwischen 2002 und 2010 [22], die bereits in anderen abgeschlossenen Verfahren Anwendung gefunden hat (z. B. [23,24]), ließe sich ein etwas höherer Anteil an Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und somit ein etwas niedrigerer Anteil mit NSCLC in einem früheren Stadium (klassifiziert nach UICC, 6. Auflage) ermitteln (ca. 66,5 % der Frauen bzw. 64,2 % der Männer mit fortgeschrittenem NSCLC). Es ist zu beachten, dass der hohe Anteil an Fällen mit unbekanntem Stadium jedoch zu Unsicherheit führen kann.

Der pU weist korrekt darauf hin, dass durch sein Vorgehen keine Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die aus einem früheren Stadium in das Stadium IIIB (nach UICC 7. Auflage) progredieren. Jedoch werden bei den Metastasierungen innerhalb von 5 Jahren auch Progressionsereignisse von Stadium IIIB nach Stadium IV erfasst. Dies führt zu leicht gegenläufigen Abweichungen in diesem Schritt.

Des Weiteren wird in der Publikation des TRM [9] darauf hingewiesen, dass die Häufigkeit der Ereignisse aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann. Zudem sind Patientinnen und Patienten, die in einem früheren Stadium diagnostiziert werden und nach mehr als 5 Jahren eine Metastasierung erleiden nicht vom Vorgehen des pU berücksichtigt.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten

Es ist zu beachten, dass der Anteilswert aus der EPICLIN-Lung-Studie [8] ausschließlich auf Basis von Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV gewonnen wurde. Zudem stammen die zugrunde liegenden Daten aus den Jahren 2009 und 2010, sodass sie aufgrund der seitdem neu zugelassenen Behandlungsoptionen nur bedingt auf den aktuellen Versorgungskontext anwendbar sind.

Hinsichtlich der GKV-Routinedatenanalyse [11] sind u. a. die folgenden Aspekte zu beachten: Durch den Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die eine Therapie erhalten haben, die sowohl für die Behandlung des NSCLC als auch des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC) zugelassen ist, wurden beispielsweise Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die eine platinbasierte Therapie mit Cisplatin oder Carboplatin oder eine Therapie mit den Drittgenerationszytostatika Gemcitabin oder Paclitaxel erhalten haben. Dies kann zu Unsicherheit bei der Übertragbarkeit des Anteilswerts für die Therapielinien führen, da diese Wirkstoffe nach wie vor empfohlene Bestandteile des Therapiespektrums für die Behandlung des NSCLC gemäß Leitlinien [25,26] sind und auch in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA Berücksichtigung finden. Zudem kann – wie die Autorinnen und Autoren selbst anmerken – der Anteil mit systemischen Therapielinien überschätzt sein, da nur Patientinnen und Patienten mit einer für das NSCLC spezifischen Therapie eingeschlossen wurden. Auch hier ist zu beachten, dass im Anschluss an den vorliegenden Betrachtungszeitraum (01.01.2011 bis 31.12.2016) weitere Behandlungsoptionen

zugelassen wurden, die die Verteilung bzw. die Anzahl der durchlaufenen Therapielinien beeinflussen kann.

Es ist außerdem anzumerken, dass grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 als maximale Anzahl für eine Erstlinientherapie infrage kommen.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [26] wird eine Untersuchung auf molekulare Zielstrukturen u. a. in Abhängigkeit von der vorliegenden Tumorhistologie empfohlen und zwar für alle Patientinnen und Patienten mit nicht kurativ behandelbarem nicht plattenepithelialen NSCLC sowie für Plattenepithelkarzinome bei Nie- oder Leichtrauchern. Diese Empfehlung hat auch Auswirkungen auf die untersuchten Patientinnen und Patienten sowohl in der herangezogenen Publikation von Volckmar et al. [14] als auch auf die Auswertung des CRISP-Registers [12], in welchen hauptsächlich Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelalem NSCLC getestet wurden. Die Anteilswerte wendet der pU jedoch auf alle Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC aus dem vorangegangenen Schritt unabhängig von Histologie oder Raucherhistorie an. Da das Vorkommen von molekularen Zielstrukturen u. a. abhängig von der Tumorhistologie ist (siehe z. B. [27,28]), sind die Anteilswerte nur eingeschränkt auf den vorherigen Schritt übertragbar.

Die Berechnung des pU für die Obergrenze anhand von Michels et al. [13] basiert auf der gesamten Stichprobe von 2616 Fällen. Eine Testung auf RET-Fusionen wurde jedoch nur für 997 Patientinnen und Patienten durchgeführt. Dadurch geht der pU zum einen implizit davon aus, dass für die nicht getesteten Patientinnen und Patienten keine RET-Fusion vorliegt. Zum anderen berücksichtigt er für seine Anteilsberechnung nur eine Anzahl von 18 positiv getesteten (entspricht 0,7 %) anstelle von 22 positiv getesteten Patientinnen und Patienten (entspricht ca. 0,84 %), unabhängig von einer durchgeführten MPS. Dadurch ist für den vom pU gewonnene Anteilswert von 0,7 % mithilfe der Daten aus dieser Publikation [13] insgesamt von einer Unterschätzung auszugehen.

Darüber hinaus ist der Auswertung des CRISP-Registers [12], die der pU zur Bestätigung des Anteilswerts der Obergrenze heranzieht, ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten ohne Test bzw. Testergebnis zu entnehmen. Dies führt zu Unsicherheit.

Zu den Schritten 6a und 6b: Aufteilung der Patientinnen und Patienten nach Tumorzell-PD-L1-Expression

Es ist zu beachten, dass in einem vorangegangenen Verfahren [29] im ähnlichen Anwendungsgebiet ein höherer Anteilswert (28,5 %) auf Basis des CRISP-Registers für Patientinnen und Patienten mit TPS \geq 50 % angesetzt wurde (hier: 16,4 %).

Dies könnte unter anderem darin begründet sein, dass der Auswertung des CRISP-Registers [16] im vorliegenden Verfahren ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten ohne Test bzw.

Testergebnis zu entnehmen ist. Die Berechnung des pU basiert auf der Grundgesamtheit von 2304 Fällen, von denen jedoch für ca. 29 % kein Test bzw. Testergebnis vorliegt. Dadurch geht der pU implizit davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten ohne Testergebnis eine PD-L1-Expression < 50 % vorliegt. Dieses Vorgehen kann potenziell zu einer Unterschätzung führen. Zudem kann der zugrunde gelegten Quelle ein höherer Anteilswert (20,6 %) für alle Patientinnen und Patienten bei Einschluss in das Register entnommen werden. Aber auch hier ist ein hoher Anteil ohne Test bzw. Testergebnis vorhanden, sodass von einem höheren Anteilswert ausgegangen werden kann.

Es ist zu beachten, dass die Anteilswerte in den zugrunde liegenden Quellen [15-17] nicht auf Basis von Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC berechnet wurden. Die Übertragbarkeit dieser Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC ist daher mit Unsicherheit versehen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Weder durch den pU noch in der vorliegenden Nutzenbewertung wurden Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht analog zu seiner Schätzung in Schritt 1 von einer steigenden Inzidenz sowie einer steigenden 5-Jahres-Prävalenz in den kommenden 5 Jahren aus. Auf diese Weise prognostiziert er für das Jahr 2027 eine Anzahl von 61 025 inzidenten Fällen und eine 5-Jahres-Prävalenz in Höhe von 113 153 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a | Kommentar |
|---|---|--|---|
| Selpercatinib | Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC, davon | 114–228 | Die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in der Untergrenze weitestgehend plausibel und in der Obergrenze tendenziell unterschätzt. Der maßgebliche Grund hierfür ist der eher zu niedrig angesetzte Anteilswert des RET-Fusions-positiven NSCLC bei der Obergrenze in Schritt 5. Zudem ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Teilpopulationen mit Unsicherheit behaftet. |
| | mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinienbehandlung (Fragestellung 1) | 19–66 | |
| | mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinienbehandlung (Fragestellung 2) | 81–190 | |

a. Angaben des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinienbehandlung
 - Pembrolizumab als Monotherapie
- Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinienbehandlung
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed [außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie]) oder
 - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed [außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie]) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder
 - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder
 - Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen und bei nicht plattenepithelialer Histologie) oder
 - Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur bei plattenepithelialer Histologie) oder
 - Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status [ECOG-PS] 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung)

Der pU liefert in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) keine Angaben zu der Therapie von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel. Für die restlichen vom G-BA benannten Therapien liefert der pU Angaben, die in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert werden.

Zusätzlich liefert der pU Angaben zu den Kosten für Kombinationstherapien zu Fragestellungen 1 und 2, die nicht Teil der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind und daher nicht bewertet werden. Des Weiteren macht er Angaben zu den Kosten für Kombinationstherapien für Patientinnen und Patienten, die bereits (mindestens) eine vorherige systemische Therapie erhalten haben. Diese Angaben werden anlässlich einer

Indikationserweiterung auf die Erstlinientherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht relevant angesehen und nicht bewertet.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [1,30-37].

Gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist für carboplatinhaltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei NSCLC eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen [38]. Der pU legt für die Kombinationstherapie mit Carboplatin eine 3-wöchige Zyklusdauer zugrunde. Des Weiteren geht er bei der Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung der Kombinationspartner (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, nab-Paclitaxel) von den gleichen Angaben aus wie bei einer Kombination mit Cisplatin.

Da in den Fachinformationen und in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung für alle Wirkstoffe rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für Pembrolizumab weist der pU darauf hin, dass eine Behandlung mit Pembrolizumab entweder alle 3 Wochen oder alle 6 Wochen erfolgen kann [34]. Mit Verweis auf die Tragenden Gründe zum Beschluss zum Verfahren zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2017 [39] zieht der pU ausschließlich das 3-wöchige Therapieschema an.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,30-37].

Der Verbrauch der Wirkstoffe – mit Ausnahme von Selpercatinib und Pembrolizumab – richtet sich laut pU nach der Körperoberfläche (KOF). Die KOF von 1,90 m² berechnet der pU mittels der DuBois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,0 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [40].

Den Fachinformationen lässt sich für den Verbrauch von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin keine explizite Dosierungsempfehlung entnehmen. Für den Verbrauch von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin setzt der pU – analog zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin – eine Dosierung für Cisplatin von 75 bis 100 mg/m² KOF an.

Für Selpercatinib macht der pU sowohl Angaben zum Verbrauch für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht < 50 kg als auch für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg. Nachfolgend werden lediglich die Angaben für Patientinnen und

Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg dargestellt und bewertet, da diese für eine Person mit durchschnittlichem Körpergewicht (77 kg) maßgeblich sind.

Der pU setzt für seine Berechnung für Carboplatin unter Verweis auf die Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA zum Verfahren zu Ramucirumab aus dem Jahr 2020 jeweils eine Dosierung von 500 mg/m² KOF an [32]. Für den Verbrauch von Carboplatin wird in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [38] eine Dosierung von bis zu 500 mg/m² KOF bzw. Area under the Curve (AUC) 6 mg/ml * min pro Gabe angegeben. Zusätzlich wird gemäß Fachinformation für Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel [30] eine Dosierung empfohlen, die einer AUC von 6 mg * min/ml entspricht.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Selpercatinib, Cisplatin, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed und Pembrolizumab geben korrekt dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2022 wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Carboplatin und nab-Paclitaxel geben zwar korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2022 wieder, beziehen sich jedoch auf Importarzneimittel. Diese sollen gemäß Dossievorlage nicht berücksichtigt werden. Bei Ausschluss von Importarzneimitteln ergeben sich sowohl für Carboplatin als auch nab-Paclitaxel höhere Kosten als vom pU angegeben.

Für Selpercatinib stehen wirtschaftlichere Packungsgrößen zur Verfügung.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Selpercatinib – Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an. Diese Angaben sind plausibel.

Für Cisplatin berücksichtigt der pU Kosten für die Hydrierung und die forcierte Diurese mit Mannitol. Diese sind nachvollziehbar.

Für Pemetrexed und Paclitaxel setzt er die Kosten für eine Prämedikation an, die ebenfalls überwiegend nachvollziehbar sind. Bei Pemetrexed berücksichtigt der pU nicht den Festbetrag für Vitamin B12. Dies hat jedoch nur marginale Auswirkungen.

Für die Begleitmedikation von Paclitaxel berücksichtigt der pU einen Herstellerrabatt für Dexamethason, der jedoch nicht zu veranschlagen ist, da es sich zwar um einen festbetragsgebundenen Wirkstoff handelt, jedoch ein Solitärstatus besteht. Der pU setzt keine Kosten für Ranitidin an, da sich laut pU zum Zeitpunkt der Dossiererstellung kein Präparat im Vertrieb befand. Er berücksichtigt stattdessen aber auch nicht die Kosten für Cimetidin, welches laut Fachinformation [33] alternativ als Begleitmedikation von Paclitaxel empfohlen wird und sich zum Zeitpunkt der Preisabfrage in der Lauer-Taxe im Vertrieb befand.

Für alle Therapieregime – mit Ausnahme von Selpercatinib, Cisplatin und Paclitaxel – setzt der pU Kosten für die Infusionstherapie an. Hierfür veranschlagt er die Gebührenordnungspositionen (GOP) 02100 (Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten) des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung an [41]. Des Weiteren setzt der pU für Cisplatin und Paclitaxel Kosten für eine praxisklinische Beobachtung und Betreuung gemäß der GOP 01511 (Dauer mehr als 4 Stunden) bzw. GOP 01510 (Dauer mehr als 2 Stunden) an. Insgesamt ist zu beachten, dass bei Kombinationstherapien die Gesamtdauer der Behandlung betrachtet werden muss und die verschiedenen GOP nicht nebeneinander berechnungsfähig sind, wodurch abweichende Infusionskosten entstehen.

Für alle Wirkstoffe können zusätzlich weitere Ziffern gemäß dem EBM angesetzt werden, wie z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die der pU nicht veranschlagt.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Therapie

Für Selpercatinib ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 169 382,39 € für Patientinnen und Patienten (Körpergewicht ≥ 50 kg). Laut pU beinhaltet diese Angabe ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Arzneimittelkosten beziffert der pU für Patientinnen und Patienten allerdings mit 158 186,13 €. Diese sind rechnerisch nicht nachvollziehbar und unterschätzt. Da der pU keine weiteren Kosten für zusätzlich notwendige oder sonstige GKV Leistungen veranschlagt, ist nicht nachvollziehbar, weshalb die Angabe der Arzneimittelkosten von den Jahrestherapiekosten abweicht. Zudem fallen für Selpercatinib Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Die Jahrestherapiekosten für alle Wirkstoffe beinhalten außerdem Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Arzneimittelkosten für Therapieregime mit Pemetrexed (außer in Kombination mit Carboplatin) sowie für Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel sind in der Größenordnung plausibel.

Für Therapieregime mit Carboplatin und/ oder nab-Paclitaxel sind die Arzneimittelkosten aufgrund der Berücksichtigung von Importarzneimitteln unterschätzt.

Die angegebenen Arzneimittelkosten für die weiteren Therapieregime der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind plausibel.

Es fallen für alle Wirkstoffe (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Zudem können die angesetzten Kosten für die Infusionstherapie von den Angaben des pU abweichen.

Der pU berücksichtigt die Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika korrekt gemäß Hilfstaxe. Für Pembrolizumab können je nach Behandlungsmodus (siehe Abschnitt II 2.1) auch geringere Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe anfallen.

Es ist darauf hinzuweisen, dass sich die vom pU ausgewiesene Obergrenze der Jahrestherapiekosten von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin sowie Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin rechnerisch nicht nachvollziehen lässt, da aus den einzelnen Kostenangaben insgesamt höhere Jahrestherapiekosten resultieren müssten.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € ^a | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a | Jahrestherapiekosten in € ^a | Kommentar |
|--|--|--------------------------------------|---|--|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | | |
| Selpercatinib | Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC nach vorheriger Therapie | 158 186,13 ^b | 0 | 0 | 169 382,39 ^b | Die Arzneimittelkosten sind rechnerisch nicht nachvollziehbar und unterschätzt. Es ist nicht nachvollziehbar, weshalb die Angabe der Arzneimittelkosten von den Jahrestherapiekosten abweicht. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | | |
| Pembrolizumab | Erwachsene mit einem RET-Fusions-positiven fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinienbehandlung (Fragestellung 1) ^c | 99 714,53 | 131,37 | 1235,40 | 101 081,30 | Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Für Pembrolizumab können je nach Behandlungsmodus auch geringere Kosten gemäß Hilfstaxe anfallen. |

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € ^a | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a | Jahrestherapiekosten in € ^a | Kommentar |
|--|---|--------------------------------------|---|--|--|---|
| Cisplatin | Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinien-Behandlung (Fragestellung 2) | | | | | Die Arzneimittelkosten für Therapieregime mit Pemetrexed (außer in Kombination mit Carboplatin) sowie für Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel sind in der Größenordnung plausibel. Für Therapieregime mit Carboplatin und / oder nab-Paclitaxel sind die Arzneimittelkosten aufgrund der Berücksichtigung von Importarzneimitteln unterschätzt. Die Arzneimittelkosten für die weiteren Therapieregime der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind plausibel. Der pU berücksichtigt die Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika korrekt gemäß Hilfstaxe. Es fallen für alle Wirkstoffe (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt. Zudem können die angesetzten Kosten für die Infusionstherapie von den Angaben des pU abweichen. Die Obergrenze der Jahrestherapiekosten von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin sowie Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin lässt sich rechnerisch nicht nachvollziehen, da aus den einzelnen Kostenangaben insgesamt höhere Jahrestherapiekosten resultieren müssten. |
| + Vinorelbin | | 6733,59–8182,45 | 2300,70–2393,74 | 4228,20 | 13 262,49–14 325,73 | |
| + Gemcitabin | | 10 234,51 | 2300,70–2393,74 | 4228,20 | 16 763,40–16 856,44 | |
| + Docetaxel | | 21 221,39 | 2169,33–2262,37 | 2818,80 | 26 209,52–26 302,55 | |
| + Paclitaxel | | 19 766,05 | 3087,66–3180,70 | 2818,80 | 25 672,52–25 765,55 | |
| + Pemetrexed ^c | | 11 257,97 | 2298,08–2440,32 | 2818,80 | 16 374,86–16 517,10 | |
| Carboplatin ^d | | | | | | |
| + Vinorelbin | | 12 772,96–13 743,15 | 394,11 | 4228,20 | 17 395,27–18 365,46 | |
| + Gemcitabin | | 16 935,59 | 394,11 | 4228,20 | 20 896,18 | |
| + Docetaxel | | 27 260,75 | 262,74 | 2818,80 | 30 342,29 | |
| + Paclitaxel | 25 541,11 | 1181,08 | 2818,80 | 29 540,99 | | |
| + Pemetrexed ^c | 17 297,34 | 391,49–440,70 | 2818,80 | 20 507,63–20 556,84 | | |
| + nab-Paclitaxel | 45 203,81 | 525,48 | 5637,60 | 51 366,89 | | |

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € ^a | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a | Jahres-therapiekosten in € ^a | Kommentar |
|---|---------------------------------|--------------------------------------|---|--|---|------------|
| Pembrolizumab | siehe oben | | | | | siehe oben |
| + Pemetrexed + Cisplatin ^f | | 110 972,50 | 2298,08– 2440,32 | 4054,20 | 117 456,15– 117 598,39 | |
| + Pemetrexed + Carboplatin ^d | | 117 011,87 | 522,86–572,07 | 4054,20 | 121 588,93– 121 638,13 | |
| + Carboplatin ^d + Paclitaxel | | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | |
| + Carboplatin ^d + nab-Paclitaxel ^e | | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | |
| Gemcitabin | | 7166,25 | 294,45 | 3159,00 | 10 619,70 | |
| Vinorelbin ^f | | 7063,14– 8515,64 | 393,36 | 4220,10 | 11 676,60– 13 129,10 | |
| <p>a. Angaben des pU b. Angabe für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg 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</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection</p> | | | | | | |

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass aufgrund verschiedener Therapieoptionen die zu erwartenden Marktanteile von Selpercatinib derzeit nicht zuverlässig abgeschätzt werden können. Er geht davon aus, dass Selpercatinib sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich eingesetzt wird.

Zudem gibt der pU korrekt an, dass Selpercatinib gemäß Fachinformation bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen sonstige Bestandteile des Arzneimittels kontraindiziert ist.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Eli Lilly Nederland BV. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®) - Stand: Juni 2022.
2. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert K-I. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz von Krebs (Lunge und Bronchien [C34]) in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001). www.krebsdaten.de/abfrage, Letzte Aktualisierung: 21.12.2021, Abrufdatum: (05.05.2022).
4. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e V. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Versorgungssituation beim Lungenkarzinom - Krebsregisterdaten zeigen Versorgung - Torsten Blum, Kees Kleihues van Tol - 21.02.2020.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im G. IQWiG-Berichte – Nr. 798 - Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation - Arbeitspapier (Auftrag: GA17-02; Version 1.0; Stand: 29.07.2019).
6. Tumorregister M. Tumorregister München. Überleben ICD-10 C34: Lungentumor [Internet]. 2022 [aktualisiert 14.04.2022]. Abrufbar von: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34_G-ICD-10-C34-Lungentumor-Survival.pdf.
7. Boch C, Kollmeier J, Roth A et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study.
8. Carrato A, Vergnenegre A, Thomas M et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study.
9. Tumorregister München. ICD-10 C34: nicht-kleinzell. BC; Survival [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.
10. Boehringer Ingelheim International Gmb H. Fachinformation Vargatef® Weichkapseln - Stand: Oktober 2021.
11. Hardtstock F, Myers D, Li T et al. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: a German retrospective data analysis.

12. i OuAIOS-g. Appendix - Update based on database cut 30.06.2021 to - Special analysis: RET fusion positive locally advanced or metastatic NSCLC patients in the German CRISP registry (Database cut 30.06.2020) - Database cut: 30.06.2021 - For Lilly Deutschland GmbH - AIO AIO-Studieng GmbH iOMEDICO.
13. Michels S, Scheel AH, Scheffler M et al. Clinicopathological Characteristics of RET Rearranged Lung Cancer in European Patients.
14. Volckmar AL, Leichsenring J, Kirchner M et al. Combined targeted DNA and RNA sequencing of advanced NSCLC in routine molecular diagnostics: Analysis of the first 3,000 Heidelberg cases.
15. Bristol-Myers Squibb Pharma E. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml (Nivolumab). Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: April 2022.
16. i OuAIOS-g. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients CRISP - Interim analysis 2021.
17. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.
18. Bundesministerium für G. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte - Januar - Dezember 2021- (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1) Stand: 03. Januar 2022.
19. Statistisches B. Bevölkerungsstand (Deutschland). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf, Stichtag: 30. September 2021 (Abgerufen am 05. Mai 2022).
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selpercatinib (RET-Fusions-positives NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.06.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-27_selpercatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
21. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2020 [Zugriff: 26.07.2021]. URL: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6012.3/krebs_in_deutschland_2019_2.pdf.
22. Eberle A, Jansen L, Castro F et al. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. Lung Cancer 2015; 90(3): 528-533. <https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.10.007>.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Entrectinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-75_entrectinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pralsetinib (RET-Fusions-positives NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 22.03.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-168_pralsetinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
25. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M et al. onkopedia leitlinie - Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC).
26. Leitlinienprogramm O. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 1.0. Februar 2018. AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2018.
27. Gautschi O, Milia J, Filleron T et al. Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry.
28. Planchard D, Popat S, Kerr K et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cemiplimab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 04.11.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-98_cemiplimab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
30. Bristol-Myers Squibb Pharma E. Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml. Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension - Stand: April 2021.
31. Eli Lilly Nederland BV. Fachinformation ALIMTA® - Stand: April 2020.
32. Gemeinsamer B. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib).
33. Hikma Farmacêutica SA. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm - Stand: November 2019.
34. Merck S, Dohme. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Januar 2022.
35. onkovis Gmb H. Fachinformation Gemcitabin onkovis 40 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Gemcitabin). Stand: März 2019.
36. onkovis Gmb H. Fachinformation Vinorelbin onkovis 10 mg/ml - Stand: März 2020.
37. ratiopharm Gmb H. Fachinformation Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: November 2020.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/15/>.

39. Gemeinsamer B. Tragende Gründe - zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach vorheriger Chemotherapie).

40. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

41. Kassenärztliche B. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 2. Quartal 2022.