

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 18.12.2025 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. In diesem Verfahren hat der G-BA den Beschluss bis zum 31.12.2025 befristet. Hintergrund hierfür war, dass Selpercatinib von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) unter der Auflage zugelassen wurde, weitere klinische Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorzulegen, insbesondere aus der Studie LIBRETTO-431, deren finaler klinischer Studienbericht zum Zeitpunkt des Beschlusses für den 31.12.2024 erwartet wurde.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Rearranged-during-Transfection (RET)-Fusions-positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Selpercatinib (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ^{b, c, d} , die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden		
1	mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Cemiplimab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage oder ▪ Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage oder ▪ Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage
2	mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie	Individualisierte Therapie ^e unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie ▪ Atezolizumab als Monotherapie^f ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie ▪ Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie ▪ Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum^{g, h} ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß dem G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selpercatinib keine weitere molekular stratifizierte Therapie in Betracht kommt.</p> <p>c. Gemäß dem G-BA wird davon ausgegangen, dass alle Patienten mit RET-Fusion eine Adenokarzinom-Histologie aufweisen.</p> <p>d. Gemäß dem G-BA wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht.</p> <p>e. Gemäß dem G-BA wird die Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, der Komorbiditäten und der Risikofaktoren für eine Immuntherapie getroffen.</p> <p>f. Kommt gemäß Fachinformation nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage.</p> <p>g. Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed</p> <p>h. vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [6]</p>		

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Selpercatinib (mehreseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; RET: Rearranged during Transfection		

Der G-BA beschreibt zudem, dass bei Vorliegen geeigneter Daten aus direkt vergleichenden Studien eine die jeweiligen Patientengruppen zusammenfassende Darstellung als Hauptanalyse erfolgen soll. In diesem Fall sollen vollständige Subgruppenanalysen mit den Merkmalen der zusammengefassten Patientengruppen dargelegt werden.

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und definiert entsprechend 2 Fragestellungen.

Der pU bearbeitet die beiden Fragestellungen der vorliegenden Bewertung nicht separat, sondern gemeinsam. Dies ist in der vorliegenden Datensituation nicht sachgerecht und wird in folgenden Abschnitten näher erläutert.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Übereinstimmend mit dem pU wird in die vorliegende Nutzenbewertung die Studie LIBRETTO-431 eingeschlossen. Die vom pU vorgelegten Daten sind jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden, zu treffen.

Dies ist darin begründet, dass der für die Nutzenbewertung relevante Datenschnitt vom 01.05.2024 nicht vollständig vorgelegt wurde. Zudem sind die Daten unzureichend aufbereitet. Das Dossier ist somit inhaltlich unvollständig. Im Folgenden wird zunächst die Studie LIBRETTO-431 beschrieben und anschließend die fehlende Eignung der vorgelegten Daten begründet.

Studienpool und Studiendesign

In die Nutzenbewertung wird für beide Fragestellungen die Studie LIBRETTO-431 eingeschlossen.

Bei dieser Studie handelt es sich um eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Selpercatinib mit einer Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin und Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab (im Folgenden bezeichnet als „platinbasierte Chemotherapie ± Pembrolizumab“). In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem RET-Fusions-positiven NSCLC im Stadium IIIB, IIIC oder IV mit überwiegend nicht plattenepithelialer Histologie, für die eine radikale Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommt. Die Patientinnen und Patienten durften zuvor keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben. Eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie war erlaubt, sofern sie mindestens 6 Monate vor Randomisierung beendet wurde. Zudem durften bei Randomisierung keine symptomatischen Metastasen im Zentralnervensystem (ZNS) vorhanden sein. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0, 1 oder 2.

Vor der Randomisierung wurde in der Studie LIBRETTO-431 vom Prüfarzt / von der Prüfarztin für jeden Patienten / jede Patientin bestimmt, ob bei Randomisierung in den Kontrollarm eine Behandlung mit Pembrolizumab geeignet wäre. Laut statistischem Analyseplan sollten maximal 20 % Patientinnen und Patienten, für die Pembrolizumab nicht geeignet ist, in die Studie eingeschlossen werden. Dabei wurden vorab medizinische Gründe definiert, die gegen eine Behandlung mit Pembrolizumab sprechen. Dazu zählten u. a. eine Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung oder interstitiellen Pneumonitis, eine aktive Autoimmunerkrankung, Erkrankungen oder Behandlungen innerhalb der vergangenen 2 Jahre mit potenzieller Beeinträchtigung des Immunsystems sowie die Anwendung dauerhaft eingesetzter Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva in supraphysiologischer Dosierung (z. B. > 10 mg Prednison pro Tag oder äquivalente Dosen).

In die Studie LIBRETTO-431 wurden insgesamt 261 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Selpercatinib (N = 159) oder einer platinbasierten Chemotherapie ± Pembrolizumab randomisiert (N = 102). Im Vergleichsarm wurden 83 Patientinnen und Patienten einer Kombinationstherapie aus platinbasierter Chemotherapie + Pembrolizumab zugeteilt und 19 Patientinnen und Patienten ausschließlich einer platinbasierten Chemotherapie.

Die Behandlung im Interventionsarm sowie im Vergleichsarm erfolgte in der Studie überwiegend entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis eine Krankheitsprogression durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (BICR) bestätigt wurde, eine inakzeptable Toxizität auftrat oder bis zum Tod. Für Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms bestand nach Feststellung der radiologischen Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 die Option Selpercatinib zu erhalten.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Eignung der eingesetzten Vergleichstherapie für die Bewertung

Fragestellung 1 (PD-L1 \geq 50 %)

Die eingesetzte Kombination aus Pembrolizumab mit platinbasierter Chemotherapie entspricht für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Tumor-Expressionstatus \geq 50 % und einem ECOG-PS \leq 1 der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fragestellung 2 (PD-L1 $<$ 50 %)

In der Studie LIBRETTO-431 standen nicht alle vom G-BA genannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Verfügung. Allerdings bestand in der Studie eine Auswahlmöglichkeit zwischen einer platinhaltigen Chemotherapie und der Kombination aus platinhaltiger Chemotherapie mit einem Immuncheckpointinhibitor (Pembrolizumab). Die Therapieentscheidung erfolgte patientenindividuell nach vorab prädefinierten Kriterien wie den Komorbiditäten und Risikofaktoren für eine Immuntherapie.

Insgesamt entsprechen die in der Studie LIBRETTO-431 eingesetzte Vergleichstherapien den von G-BA genannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie und erfüllen hinreichend den individualisierten Therapieansatz.

Datenschnitte

Für die Studie LIBRETTO-431 wurden 2 Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt vom 01.05.2023: präspezifizierter Datenschnitt für die Interimsanalyse, geplant nach 93 PFS-Ereignissen in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommt, durchgeführt nach 98 PFS-Ereignissen.
- 2. Datenschnitt vom 01.05.2024: von der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) post hoc angeforderter Datenschnitt.

Zusätzlich führt der pU am 08.05.2024 zu unerwünschten Ereignissen Auswertungen für den jährlichen Safety Update durch.

Der pU stellt in Modul 4 A den präspezifizierten 1. Datenschnitt vom 01.05.2023 vollständig dar. Zum aktuellen 2. Datenschnitt vom 01.05.2024, welcher auf Anforderung der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA durchgeführt wurde, legt der pU ausschließlich Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor. Zusätzlich legt der pU im Rahmen des jährlichen Safety Updates durchgeführte Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen vom 08.05.2024 vor.

Damit liegen für das Gesamtüberleben und Nebenwirkungen aktuelle Auswertungen vor, jedoch liegen keine Auswertungen getrennt nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus (PD-L1 $\geq 50\%$ vs. $< 50\%$) vor, auch nicht in Form von Subgruppenanalysen. Aktuelle Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität fehlen gänzlich.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Insgesamt sind für die Nutzenbewertung Auswertungen zum aktuellsten, 2. Datenschnitt vom 01.05.2024 relevant. Diese wurden vom pU nicht vollständig vorgelegt, das Dossier des pU ist somit inhaltlich unvollständig.

Vom pU vorgelegte Teilpopulation für beide Fragestellungen

Für die Bildung der vorgelegten Teilpopulation wendet der pU mehrere Kriterien an. Die Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten,

- 1) für die vor Randomisierung festgelegt wurde, dass sie bei Zuteilung zum Vergleichsarm Pembrolizumab (in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) erhalten würden, sowie
- 2) ein Körpergewicht von ≥ 50 kg und
- 3) einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufwiesen.

Die Selektionskriterien des pU sind für beide Fragestellungen geeignet, die relevanten Patientinnen und Patienten aus der Gesamtpopulation der Studie LIBRETTO-431 zur Beantwortung der jeweiligen Fragestellungen zu selektieren.

Vorgelegte Teilpopulation ist für die Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen von Selpercatinib für die jeweiligen Fragestellungen nicht geeignet

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet formuliert der G-BA 2 Fragestellungen getrennt nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus (siehe Tabelle 4). Dabei werden Patientinnen und Patienten mit einem PD-L1-Tumor-Expressionsstatus $\geq 50\%$ sowie $< 50\%$ unterschieden. Der G-BA gibt dazu an, dass bei Vorliegen geeigneter Daten aus direkt vergleichenden Studien eine die jeweiligen Patientengruppen zusammenfassende Darstellung als Hauptanalyse erfolgen soll. In diesem Fall sollen entsprechende Subgruppenanalysen mit den Merkmalen der zusammengefassten Patientengruppen durchgeführt werden.

Der pU legt für beide Fragestellungen Auswertungen zu einer gemeinsamen Population inklusive verschiedener Subgruppenanalysen nach dem Merkmal PD-L1-Tumor-Expressionsstatus vor. Die vom pU vorgelegte Patientenpopulation wird für die Beantwortung der vorliegenden 2 Fragestellungen als nicht relevant eingeschätzt. Vielmehr sind die nach PD-

L1-Tumor-Expressionsstatus $\geq 50\%$ bzw. $< 50\%$ getrennten Teilpopulationen relevant für die Bewertung der einzelnen Fragestellungen. Die Gründe werden im Folgenden erläutert.

Anhand verfügbarer Daten aus Studien zur Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und Pemetrexed zur Behandlung des NSCLC (KEYNOTE-021, KEYNOTE-189 und KEYNOTE-671) ergeben sich Indizien, dass der PD-L1-Tumor-Expressionsstatus ($\geq 50\%$ vs. $< 50\%$) potenziell prädiktiv für die Ergebnisse der Behandlung mit dem Immuncheckpointinhibitor Pembrolizumab sein könnte, da sich in allen zitierten Studien konsistent ein größerer Effekt (bspw. für das Gesamtüberleben) von Pembrolizumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie in der Subgruppe mit PD-L1-Tumor-Expressionsstatus $\geq 50\%$ im Vergleich zur Subgruppe mit PD-L1 $< 50\%$ zeigt. Inwiefern sich diese Effekte auch in der vorliegenden Studie zeigen, lässt sich anhand der vorgelegten Subgruppenanalysen nicht hinreichend sicher beurteilen. Dies ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass bei 43,1 % der Patientinnen und Patienten aufgrund fehlender oder nicht hinreichend spezifischer Angaben zum PD-L1-Tumor-Expressionsstatus keine Zuordnung zu einer der beiden Subgruppen möglich ist (siehe dazu Beschreibung der Teilpopulationen am Beginn des Abschnitts I 3.3.) und damit nur insgesamt 107 Patientinnen und Patienten mit eindeutiger Zuteilung zu einer der Fragestellungen für die Subgruppenanalysen zur Verfügung stehen.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben (Tabelle 10, I Anhang B) bei Patientinnen und Patienten mit kategorisierbarem PD-L1-Tumor-Expressionsstatus sind jedoch konsistent mit denen in den oben zitierten Studien und stützen die Annahme, dass der PD-L1-Tumor-Expressionsstatus prädiktiv sein könnte. Diese Beobachtungen sind konsistent mit der vom G-BA vorgenommene Aufteilung in 2 Fragestellungen, für deren Beantwortung jeweils Auswertungen getrennt nach dem PD-L1-Tumor-Expressionsstatus erforderlich sind. Grundsätzlich könnten in der vorliegenden Situation die vorgelegten Subgruppenanalysen für die Bewertung in den jeweiligen Fragestellungen herangezogen werden, wobei hier nur die Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden können, für die eine entsprechende Bestimmung des PD-L1-Tumor-Expressionsstatus vorliegt und damit eine Zuordnung zu den jeweiligen Fragestellungen möglich ist. Derartige Analysen hat der pU zwar vorgelegt, allerdings nicht für den relevanten Datenschnitt vom 01.05.2024.

Abschließende Einschätzung und Konsequenzen

Die vom pU vorgelegten Auswertungen der grundsätzlich relevanten Studie LIBRETTO-431 sind aus folgenden Gründen für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib in beiden Fragestellungen nicht geeignet:

- Die vorgelegten Daten sind inhaltlich unvollständig. So sind Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten für den aktuellsten und von der FDA angeforderten Datenschnitt vom 01.05.2024 erforderlich. Im Dossier des pU fehlen insbesondere Auswertungen zu Endpunkten der Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Des Weiteren fehlen für diesen Datenschnitt für alle Endpunkte Auswertungen getrennt nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus ($\geq 50\%$ bzw. $< 50\%$), einschließlich der zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.
- Der pU hat Auswertungen für eine gemeinsame Teilpopulation für beide Fragestellungen vorgelegt. Die vorliegende Bewertung erfolgt getrennt nach den Fragestellungen des G-BA. Für eine adäquate Aufbereitung wären für den relevanten Datenschnitt von 01.05.2024 getrennte Auswertungen nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus (mindestens als Subgruppenanalysen) für alle patientenrelevanten Endpunkte erforderlich. Dies betrifft auch die UE-Auswertungen zum Safety Update vom 08.05.2024. Darüber hinaus sind weitere fragestellungsbezogene Angaben erforderlich, wie Angaben zu den Patientencharakteristika, Beobachtungsdauern und Folgetherapien. Dabei können nur die Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, für die eine eindeutige Zuordnung zu einer der beiden Fragestellung möglich ist.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies gilt für beide Fragestellungen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ^{b, c, d} , die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden			
1	mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab als Monotherapie oder ▪ Atezolizumab als Monotherapie oder ▪ Cemiplimab als Monotherapie oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) oder ▪ Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 infrage) 	Zusatznutzen nicht belegt
2	mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen; Erstlinientherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Individualisierte Therapie^e unter Auswahl von ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie ▪ Atezolizumab als Monotherapie^f ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie ▪ Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie ▪ Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum^{g, h} ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel 	Zusatznutzen nicht belegt

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

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Gemäß dem G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selpercatinib keine weitere molekular stratifizierte Therapie in Betracht kommt.</p> <p>c. Gemäß dem G-BA wird davon ausgegangen, dass alle Patienten mit RET-Fusion eine Adenokarzinom-Histologie aufweisen.</p> <p>d. Gemäß dem G-BA wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht.</p> <p>e. Gemäß dem G-BA wird Therapieentscheidung insbesondere unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, der Komorbiditäten und der Risikofaktoren für eine Immuntherapie getroffen.</p> <p>f. Kommt gemäß Fachinformation nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage.</p> <p>g. Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed</p> <p>h. vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death 1 Ligand 1; RET: Rearranged during Transfection</p>			

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