



IQWiG-Berichte – Nr. 1130

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

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-27
Version: 1.0
Stand: 11.06.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.03.2021

Interne Auftragsnummer

A21-27

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.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anne Hüning
- Christiane Balg
- Michaela Florina Kerekes
- Marco Knellingen
- Katrin Nink
- Daniela Preukschat
- Dominik Schierbaum
- Christoph Schürmann

Schlagwörter

Selpercatinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT03157128

Keywords

Selpercatinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT03157128

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	12
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	15
2.3.1 Informationsbeschaffung.....	15
2.3.2 Vom pU vorgelegte Evidenz	16
2.3.2.1 Evidenz zu Selpercatinib	16
2.3.2.2 Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	19
2.3.2.3 Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien.....	21
2.3.3 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz	23
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	28
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	29
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	31
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	31
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	31
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	32
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	32
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	41
3.2.1 Behandlungsdauer	42
3.2.2 Verbrauch	43
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	43
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	44

3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	44
3.2.6	Versorgungsanteile.....	44
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	45
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	45
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	46
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	48
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	49
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	52
5	Literatur	54
Anhang A	Studien- und Interventionscharakteristika der Studie LIBRETTO-001	60
Anhang B	Übersicht über Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (nicht kontrollierte Studien auf Vergleichsseite)	63
Anhang C	Suchstrategien.....	66
Anhang D	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	67

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Selpercatinib.....	4
Tabelle 3: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Selpercatinib.....	13
Tabelle 5: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	29
Tabelle 6: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	46
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	48
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr	49
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie mit Selpercatinib.....	60
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention in der vom pU eingeschlossene Studie mit Selpercatinib	62
Tabelle 11: Verwertbarkeit der weiteren Studien auf der Vergleichsseite.....	63

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AUC	Area under the Curve
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLT	dosislimitierende Toxizität
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MTD	maximal tolerierbare Dosis
NSCLC	Non small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PD-1	Programmed Cell Death 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
SCLC	Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 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 12.03.2021 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.

1.2 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).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
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-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare 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.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.03.2021 übermittelt.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Selpercatinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^a als Monotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin^c in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^d) oder ▪ Carboplatin^c in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^d) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin^c
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel^f oder ▪ Pemetrexed^g oder ▪ Nivolumab oder ▪ Pembrolizumab^h oder ▪ Atezolizumab oder ▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanibⁱ
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^a in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^a und einer platinhaltigen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie; unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin
<p>a. Die Anwendung eines PD-1 / PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed, Gemcitabin und nab-Paclitaxel nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Gemäß G-BA liegen für das vorliegende Anwendungsgebiet keine standardisierten Therapieempfehlungen für Patienten mit einer RET-Fusion vor. Ferner geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben und dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selpercatinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Es wird zudem davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich infrage kommen, weshalb BSC vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>c. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</p> <p>d. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %)</p> <p>i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BRAF: B-Raf; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>		

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

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

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

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

Die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der vom G-BA festgelegten Fragenstellungen (Populationen und zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapien).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab in Übereinstimmung mit dem pU keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zum direkten Vergleich oder zum

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

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

Vom pU vorgelegte Evidenz zu Selpercatinib

Die Basket-Studie LIBRETTO-001 ist eine noch laufende, nicht kontrollierte, prospektive Studie in 2 Phasen. In der bereits abgeschlossenen Phase 1 wurde die maximal tolerierbare Dosis (MTD) bestimmt. In der noch laufenden Phase 2 wurde die MTD angewendet.

Phase 1 der Studie LIBRETTO-001

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

Phase 2 der Studie LIBRETTO-001

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

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

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

Vom pU vorgelegte Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Vorgelegte Ergebnisse auf Endpunktebene

Studie LIBRETTO-001

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

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

Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien

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

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

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

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

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

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

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

Abweichungen von den Vorgaben der Fachinformation in LIBRETTO-001

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

Vom pU vorgelegte Vergleiche nicht für Aussagen zum Zusatznutzens geeignet

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

zu Patientengruppe A1 des pU:

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

zu Patientengruppe A2 des pU:

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

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

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

Fazit

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Zum einen sind die Ergebnisse aus der nicht kontrollierten Studie LIBRETTO-001 allein nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Zum anderen sind die vom pU vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet, da die Patientinnen und Patienten aus LIBRETTO-001 und Mazieres 2019 in Bezug auf ihre Therapielinien nicht vergleichbar sind. Zudem bilden die vom pU herangezogenen Vergleiche nicht die Fragestellungen des G-BA und die zugehörigen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Die Anwendung eines PD-1 / PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed, Gemcitabin und nab-Paclitaxel nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Gemäß G-BA liegen für das vorliegende Anwendungsgebiet keine standardisierten Therapieempfehlungen für Patienten mit einer RET-Fusion vor. Ferner geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben und dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selpercatinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Es wird zudem davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich infrage kommen, weshalb BSC vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>c. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</p> <p>d. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %)</p> <p>i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BRAF: B-Raf; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

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

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Selpercatinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^a als Monotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin^c in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^d) oder ▪ Carboplatin^c in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed^d) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie oder ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder ▪ Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin^e
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel^f oder ▪ Pemetrexed^g oder ▪ Nivolumab oder ▪ Pembrolizumab^h oder ▪ Atezolizumab oder ▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanibⁱ
3	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^a in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^a und einer platinhaltigen Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie; unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin
<p>a. Die Anwendung eines PD-1 / PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed, Gemcitabin und nab-Paclitaxel nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Gemäß G-BA liegen für das vorliegende Anwendungsgebiet keine standardisierten Therapieempfehlungen für Patienten mit einer RET-Fusion vor. Ferner geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben und dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selpercatinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Es wird zudem davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich infrage kommen, weshalb BSC vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>c. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</p> <p>d. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %)</p> <p>i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BRAF: B-Raf; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>		

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

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

Für seine Patientengruppe A1 (Zweitlinie) benennt der pU unter Berücksichtigung der Vortherapien die jeweiligen vom G-BA bestimmten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Allerdings erweitert der pU diese für Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit Chemotherapie um die Kombination Docetaxel + Ramucirumab. Der pU gibt dazu an, dass er für diese Therapiealternative abweichend von der Einschätzung des G-BA bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC nach Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie einen Zusatznutzen im Vergleich zu Docetaxel oder Pemetrexed sieht. Die Benennung dieser Option durch den pU ist ohne Konsequenz für die vorliegende Bewertung, da der pU keine Evidenz im Vergleich zu Docetaxel + Ramucirumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie vorlegt.

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

Die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der vom G-BA festgelegten Fragestellungen (Populationen und zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapien).

Da für keine der vom G-BA benannten Fragestellungen verwertbare Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung aller 3 Fragestellungen nachfolgend in gemeinsamen Berichtsteilen (siehe Abschnitte 2.3, 2.4 und 2.5).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

2.3.1 Informationsbeschaffung

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Selpercatinib (Stand zum 23.02.2021)
- bibliografische Recherche zu Selpercatinib (letzte Suche am 23.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Selpercatinib (letzte Suche am 23.02.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Selpercatinib (letzte Suche am 24.02.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 23.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 23.02.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 25.01.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Selpercatinib (letzte Suche am 23.03.2021), Suchstrategien siehe Anhang C

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für die 3 Fragestellungen des G-BA keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich oder zum adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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.

2.3.2 Vom pU vorgelegte Evidenz

Zu Selpercatinib schließt der pU die nicht kontrollierte Basket-Studie LIBRETTO-001 [3-7] ein und zieht die Teilpopulation erwachsener Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und / oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen, heran.

Zudem zieht der pU Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien heran. Für diese Vergleiche identifiziert der pU unter Berücksichtigung der von ihm benannten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie unabhängig von der Vortherapie der Patientinnen und Patienten 5 Studien (Shen 2020 [8], Drilon 2016 [9], Mazieres 2019 [10], Guisier 2020 [11] und Hess 2021 [12]).

2.3.2.1 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 beiden Phasen werden im Folgenden beschrieben. Tabelle 9 und Tabelle 10 in Anhang A beschreiben die Studie LIBRETTO-001.

Phase 1 der Studie LIBRETTO-001

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

Die Bestimmung der MTD erfolgte gemäß einem 3 + 3 Algorithmus auf Basis des Auftretens von dosislimitierenden Toxizitäten (DLTs), wobei die Behandlung beim Auftreten einer DLT abzubrechen war. DLTs waren vorab im Studienprotokoll definiert und umfassten bestimmte unerwünschte Ereignisse (UEs), z. B. febrile Neutropenie des Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Grads ≥ 3 , die im Zyklus 1, also innerhalb von 28 Tagen nach Gabe der 1. Dosis, auftraten. Die zu verabreichenden Dosisstufen (siehe Tabelle 10) und die Länge der Zyklen pro Dosisstufe (28 Tage) waren ebenfalls im Studienprotokoll definiert.

Zur Bestimmung der MTD wurden pro Dosisstufe 3 bis 6 Patientinnen und Patienten behandelt. Die MTD war erreicht, wenn mindestens 2 der 3 bis 6 Patientinnen und Patienten jeweils mindestens 1 DLT hatten. Pro Dosisstufe konnten zur weiteren Untersuchung der Sicherheit, der Pharmakokinetik und der biologischen Aktivität zusätzlich bis zu 15 weitere Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden.

Nach Zyklus 1 wurde die Behandlung bis zum Eintreten eines Abbruchkriteriums (z. B. Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung) fortgeführt. Dabei konnte die Dosis im Rahmen der als sicher erachteten Dosisstufen erhöht werden, bis die MTD erreicht war. Beim Auftreten einer Progression sollte die Behandlung zwar abgebrochen werden; sie konnte jedoch bei gegebener Verträglichkeit und unterstelltem klinischen Nutzen in Abstimmung mit dem pU fortgeführt werden.

Die in Phase 1 identifizierte MTD beträgt 160 mg Selpercatinib, oral 2-mal am Tag, in Zyklen zu 28 Tagen. Diese Dosis entspricht der in der Fachinformation empfohlenen Dosis für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 50 kg. Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg werden hingegen sollen laut Fachinformation 120 mg Selpercatinib, oral 2-mal am Tag, in Zyklen zu 28 Tagen gegeben werden [13].

In Phase 1 wurden tumorübergreifend 92 Patientinnen und Patienten mit einer Startdosis behandelt, die nicht der MTD entspricht. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die in der Phase 1 eine Startdosis von 160 mg 2-mal am Tag erhielten, lässt sich den Angaben in Modul 4 A nicht entnehmen. Gemäß Angaben im Studienprotokoll konnten die Patientinnen und Patienten, die eine Startdosis von 160 mg 2-mal am Tag erhielten und die Einschlusskriterien zu Phase 2 erfüllten, für die Auswertungen der jeweiligen Kohorte der Phase 2 berücksichtigt werden. Es ist ebenfalls unklar, wie viele Patientinnen und Patienten dies betrifft.

Phase 2 der Studie LIBRETTO-001

In Phase 2 der Studie LIBRETTO-001 wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit einer RET-Alteration in die in Tabelle 9 dargestellten Kohorten eingeschlossen. In die für das vorliegende Anwendungsgebiet maßgeblich relevante Kohorte 1 wurden Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit RET-Fusion und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber der Standardtherapie aufgenommen.

Die Behandlung wurde für alle Patientinnen und Patienten der Phase 2 unabhängig vom Körpergewicht mit 160 mg 2-mal am Tag in Zyklen zu 28 Tagen begonnen, was für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg nicht den Vorgaben der Fachinformation entspricht. Die Behandlung wurde bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Ereignisses, das zum Behandlungsabbruch führte (z. B. Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung) fortgeführt. Beim Auftreten von UEs konnte die Dosis 2 Mal in Schritten von 80 mg am Tag reduziert werden. Beim Auftreten einer Progression

sollte die Behandlung zwar abgebrochen werden; sie konnte jedoch bei gegebener Verträglichkeit und unterstelltem klinischen Nutzen in Abstimmung mit dem pU fortgeführt werden.

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

Die Rekrutierung für die Studie LIBRETTO-001 läuft noch; laut dem Registereintrag mit Stand vom 20.04.2021 [4] sollen 989 Patientinnen und Patienten rekrutiert werden.

Datenschnitte, Auswertungspopulationen und vorgelegte Ergebnisse

Für die Studie LIBRETTO-001 liegen laut pU 3 Datenschnitte vor:

- Datenschnitt 1: 17.06.2019 mit 531 Patientinnen und Patienten (Interimsanalyse, auf die gemäß Angaben des pU der Studienbericht basiert)
- Datenschnitt 2: 16.12.2019 mit 702 Patientinnen und Patienten (Interimsanalyse, welche Grundlage für die europäische Zulassung ist [14])
- Datenschnitt 3: 30.03.2020 mit 746 Patientinnen und Patienten (angeforderter Datenschnitt der japanischen Zulassungsbehörde; konfirmatorischer Datenschnitt bei der europäischen Zulassung [14])

Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind die Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung nach platinbasierter Chemotherapie und / oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen, relevant. 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 unterscheidet im Dossier 2 Analysepopulationen, das Safety Analysis Set und das Efficacy Analysis Set. Während im Safety Analysis Set alle Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden, die mindestens 1 Dosis Selpercatinib erhalten hatten, enthält das Efficacy Analysis Set nur Patientinnen und Patienten, die entweder ≥ 6 Monate behandelt worden waren oder deren Behandlung innerhalb von 6 Monaten nach Beginn abgebrochen wurde. Die Definition des Efficacy Analysis Set gemäß Modul 4 A findet sich nicht im Studienprotokoll oder im statistischen Analysenplan; dort gibt es zwar eine ähnliche Analysepopulation; diese wird aber einzig den zusätzlichen Analysen zum Tumoransprechen zugrunde gelegt. Der pU berücksichtigt für die Analysen der Nutzenendpunkte die Patientinnen und Patienten des Efficacy Analysis Sets; dieses Vorgehen hat in der vorliegenden Datensituation keine Konsequenz, da keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vorliegen.

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet stellt der pU in Modul 4 A die Ergebnisse des Datenschnitts 2 (Safety Analysis Set: 81 Patientinnen und Patienten [A1: Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie] und 169 Patientinnen und Patienten [A2: Patientinnen und Patienten in der Drittlinie und höheren Linien]) und im Anhang zu Modul 4 A die Ergebnisse des Datenschnitts 3 (Safety Analysis Set: 85 Patientinnen und Patienten [A1] und 173 Patientinnen und Patienten [A2]) dar. Die folgenden Betrachtungen gelten für den Datenschnitt 3, da dieser mehr Informationen enthält als der Datenschnitt 2.

Von den 85 Patientinnen und Patienten aus A1 wurden mindestens 11 Patientinnen und Patienten (13 %) und von den 173 Patientinnen und Patienten aus A2 wurden mindestens 31 Patientinnen und Patienten (18 %) in der Phase 1 eingeschlossen. Eine genauere Angabe ist auf Basis der vom pU vorgelegten Unterlagen nicht möglich.

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. Zum anderen verweist der pU darauf, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten unter einer Therapie mit Selpercatinib ein besseres Gesamtansprechen erreicht habe als unter der Therapie unmittelbar vor Studieneinschluss.

2.3.2.2 Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU hat für seine angestrebten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien auf der Vergleichsseite die Studien Shen 2020, Drilon 2016, Mazieres 2019, Guisier 2020 und Hess 2021 identifiziert. Bei diesen Studien handelt es sich jeweils um retrospektive Datenerhebungen. Der pU entnimmt die im Dossier dargestellten Daten den jeweiligen Publikationen (siehe hierzu auch Tabelle 11 in Anhang B).

Mazieres 2019 (IMMUNOTARGET; PD-1 / PD-L1-Antikörper)

Die Studie Mazieres 2019 basiert auf dem internationalen Patientenregister IMMUNOTARGET (24 Zentren in 10 Ländern). Sie umfasst 551 Patientinnen und Patienten mit einer pathologischen Diagnose des Lungenkrebses und verschiedenen onkogenen Treibermutationen, davon 16 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion. Die Patientinnen und Patienten erhielten in irgendeiner Therapielinie einen PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie. Als Vorbehandlung waren mehrere Therapielinien erlaubt. Aus der Publikation geht jedoch nicht hervor, welche Therapien zuvor verabreicht wurden. Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS) in Abhängigkeit der Treibermutation. Als sekundärer Endpunkt wurde unter anderem das Gesamtüberleben untersucht. Der Einschluss in das Register erfolgte zwischen 05.2017 und 04.2018.

Shen 2020 (Chemotherapie)

Die Studie Shen 2020 umfasst 62 erwachsene Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC, davon 50 Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen

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 Erstlinientherapie, 28 Patientinnen und Patienten eine Zweitlinientherapie; Patientinnen und Patienten konnten somit (für das PFS) mit beiden Therapielinien in die Auswertungen eingehen. Ziel der Studie war ein Vergleich von PFS und Gesamtüberleben zwischen Patientinnen und Patienten mit Pemetrexed-basierter Chemotherapie und solchen, die eine anderweitige Chemotherapie erhalten haben.

Hess 2021 (systemische Krebstherapien)

Die Studie Hess 2021 basiert auf der Flatiron-Foundation Medicine Clinico-Genomics-Datenbank, die Daten von mehr als 2 Millionen Patientinnen und Patienten aus 265 onkologischen Kliniken in den USA enthält. In die Studie wurden 5807 erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC eingeschlossen, davon 46 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem Tumor. Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Patientinnen und Patienten ihre initiale systemische Therapie innerhalb von 180 Tagen nach der Diagnose des metastasierten Stadiums sowie am 01.01.2011 oder später begonnen haben. Da in der Studie die Standardpraxis abgebildet werden sollte, waren alle Arten systemischer Therapien möglich. Die 46 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem Tumor erhielten in ihrer Erstlinientherapie diverse systemische Therapien, darunter Chemotherapien (zum Teil mit Bevacizumab) sowie PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie. 23 der 46 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem Tumor erhielten weiterfolgend eine Zweitlinientherapie, diese Patientengruppe (n = 23) berücksichtigt der pU für seine Vergleiche. In der Publikation liegen jedoch keine Angaben vor, welche systemischen Therapien diese Patientinnen und Patienten in ihrer Zweitlinie erhielten und welche Vorbehandlung (= Erstlinientherapie) dem vorrangig. Das Ziel der Studie war der Vergleich von Patientencharakteristika und klinischen Endpunkten, wie z. B. das Gesamtüberleben, in Abhängigkeit von dem RET-Fusionsstatus, Ergebnisse für die Zweitlinie (n = 23) liegen jedoch nur für das Tumoransprechen vor.

Darüber hinaus verwendet der pU die Flatiron-Datenbank um einen Kontrollarm zu generieren (vom pU Standard of Care [SOC] genannt), für welchen er anhand definierter Kriterien Patientinnen und Patienten aus der Datenbank auswählt (Kriterien u. a. für die Vorbehandlung, siehe dazu Abschnitt 2.3.2.3). Die in diesem SOC-Kontrollarm analysierten 11 Patientinnen und Patienten wurden unter Berücksichtigung der folgenden Therapien behandelt: Bevacizumab oder Pembrolizumab + Carboplatin mit/ohne Pemetrexed, Pembrolizumab-Monotherapie, Docetaxel + Ramucirumab, Alectinib, Paclitaxel mit/ohne Carboplatin, Vandetanib.

Drilon 2016 (Chemotherapie)

In die Studie Drilon 2016 wurden 104 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs und verschiedenen Tumormutationen, darunter 18 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion, eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten wurden zwischen 2007 und 2014 am Memorial Sloan Kettering Center in New York (USA) behandelt. Die Patientinnen und Patienten erhielten als Intervention und sofern zutreffend auch als Vorbehandlung eine Pemetrexed-Monotherapie oder eine kombinierte Chemotherapie, immunbasierte Therapien waren hingegen insgesamt ausgeschlossen. Von den 18 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion erhielten 14 Patientinnen und Patienten eine Erstlinientherapie und 4 Patientinnen und Patienten eine Zweitlinientherapie oder eine höhere Therapielinie. Primärer Endpunkt der Studie war ein Vergleich des PFS zwischen Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Tumormutationen.

Guisier 2020 (Studie IMAD 2, PD-1 / PD-L1-Antikörper)

In die Studie IMAD 2 wurden 107 erwachsene Patientinnen und Patienten aus Zentren der French Lung Cancer Group mit metastasiertem NSCLC und verschiedenen Tumormutationen eingeschlossen, darunter 9 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion. Die 9 Patientinnen und Patienten wurden mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Monotherapie in irgendeiner Therapielinie behandelt, 6 davon in der Zweitlinie. Als Vorbehandlungen der Patientinnen und Patienten werden Chemotherapie oder Tyrosinkinaseinhibitoren genannt. Patientinnen und Patienten, die bereits in einer klinischen Studie für eine Immuntherapie eingeschlossen waren, wurden für die vorliegende Studie ausgeschlossen. Ziel der Studie war die Erhebung von Endpunkten wie PFS, Tumoransprechen und Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumormutation.

2.3.2.3 Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien

Für den Vergleich von Selpercatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der pU für seine Patientengruppen A1 und A2 die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS und Tumoransprechen zunächst deskriptiv denen der 5 Studien seines Studienpools gegenüber. In Modul 4 A legt er dazu den Datenschnitt 2 (16.12.2019) und im Anhang den Datenschnitt 3 (30.03.2020) vor. Für die Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib berücksichtigt er für die oben genannten Endpunkte basierend auf dem Datenschnitt 2 letztlich folgende Studien zum Vergleich gegenüber den dort eingesetzten Therapien:

Patientengruppe A1 (Zweitlinie):

- Gesamtüberleben: Mazieres 2019 (PD-1 / PD-L1-Antikörper)
- PFS: Shen 2020 (Chemotherapie), Mazieres 2019 (PD-1 / PD-L1-Antikörper)
- Tumoransprechen: Mazieres 2019 (PD-1 / PD-L1-Antikörper), Hess 2021 (systemische Krebstherapien)

Patientengruppe A2 (Drittlinie und höhere Linien):

- Gesamtüberleben: Mazieres 2019 (PD-1 / PD-L1-Antikörper)
- PFS: Mazieres 2019 (PD-1 / PD-L1-Antikörper)
- Tumoransprechen: Hess 2021 (systemische Krebstherapien)

Für die dargestellten Vergleiche hat der pU – soweit verfügbar – Kaplan-Meier-Kurven, die für einen auf patientenindividuellen Daten basierenden Vergleich notwendig sind, den zur Verfügung stehenden Quellen entnommen. Die Kaplan-Meier-Kurven wurden vom pU zur Extraktion der zugrunde liegenden patientenindividuellen Daten digitalisiert und für Ereigniszeitanalysen herangezogen.

Die Studien Drilon 2016 und Guisier 2020 berücksichtigt der pU insgesamt nicht. Er begründet sein Vorgehen damit, dass die durch ihn identifizierten und relevanten Patientengruppen innerhalb der beiden Studien zu klein seien.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS stellt der pU ergänzend weitere Ergebnisse aus der Flatiron-Datenbank dar, die er verwendet um einen Kontrollarm (unter Behandlung mit Standardtherapie; vom pU SOC genannt, siehe Abschnitt 2.3.2.2) zu generieren. Hierfür hat der pU Daten von 11 Patientinnen und Patienten analysiert, die folgende Kriterien erfüllten:

- Vorliegen eines fortgeschrittenen / metastasierten NSCLC
- Vorliegen einer (exklusiven) RET-Fusion
- Vorbehandlung mit mindestens einer systemischen Therapie ([platinbasierte] Chemotherapie, PD-1 / PD-L1-Antikörper oder PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit Antikörpern)
- Start einer systemischen Anti-Krebs-Therapie in der nachfolgenden Therapielinie nicht früher als 01. Mai 2017 (dies ist konsistent mit dem Start des Studieneinschlusses in die Studie LIBRETTO-001)
- keine Vorbehandlung mit einem selektiven RET-Inhibitor (z. B. Cabozantinib oder Vandetanib)

Abweichend zur Darstellung der Ergebnisse aus den anderen Vergleichen einzelner Arme berechnet der pU beim Vergleich der ergänzenden Ergebnisse aus der Flatiron-Datenbank die Effektschätzungen nicht getrennt nach Patientengruppe A1 und A2.

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.

2.3.3 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. Bei der Beschreibung des Zusatznutzens verweist der pU zusätzlich auf intraindividuelle Vergleiche zum besten Ansprechen gemäß bildgebenden Verfahren unter der letzten Therapie vor Studieneinschluss und unter der Therapie mit Selpercatinib.

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.

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

In seinem Dossier teilt der pU die Patientinnen und Patienten aus der Studie LIBRETTO-001 mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und / oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen, lediglich nach Anzahl der Vortherapien auf. Hierbei unterscheidet er Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie (Patientengruppe A1 [Zweitlinie]) von denen, die mindestens 2 Vortherapien (Patientengruppe A2 [Drittlinie und höhere Linie]) erhalten haben. Abweichend hierzu hat der G-BA die Patientinnen und Patienten nach der Art ihrer Erstlinientherapie differenziert (PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie vs. zytotoxische Chemotherapie vs. PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie).

Der pU gibt an, dass der G-BA im Zuge der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechende Patientengruppen festgelegt hat. Er beschreibt, dass er um diese Einteilung im vorliegenden Dossier abzubilden, für die Studie LIBRETTO-001 Subgruppenanalysen durchgeführt hat. Diese wurden jedoch ausschließlich für seine Patientengruppe A1 vorgenommen. Demnach ergeben sich gemäß pU folgende Subgruppen für das Efficacy Analysis Set:

- 9 Patientinnen und Patienten (12 %) mit einer Monotherapie mit einem PD1-Antikörper als Erstlinientherapie (Subgruppe 1)
- 34 Patientinnen und Patienten (40 %) mit Chemotherapie als Erstlinientherapie (Subgruppe 2)

- 23 Patientinnen und Patienten (29 %) mit einem PD1-Antikörper und platinbasierter Chemotherapie als Erstlinientherapie (Subgruppe 3)
- 12 Patientinnen und Patienten (15 %) mit anderen Vortherapien als Erstlinientherapie (Subgruppe 4)

Die Subgruppen 1 und 2 entsprechen den Fragestellung 1 und 2 des G-BA. Die Patientinnen und Patienten aus Subgruppe 3, d. h. mit einer Vorbehandlung mit PD-1-Antikörper und platinbasierter Chemotherapie als Erstlinientherapie müssten jedoch der vom G-BA definierten Patientengruppe 3 zugeordnet werden. Diese Patientinnen und Patienten, sowie diejenigen mit mehr als 1 vorherigen Therapielinie (wie in Patientengruppe A2 des pU: Drittlinie und höher) werden vom G-BA in einer gemeinsamen Fragestellung betrachtet. Als zweckmäßige Vergleichstherapie ist für diese Gesamtgruppe eine patientenindividuelle Therapie vorgegeben. Anhand der Angaben des pU zu Subgruppe 4 ist unklar, welche Therapien bei diesen Patientinnen und Patienten als Vortherapien gegeben wurden und ob diese als Vortherapie von der Zulassung von Selpercatinib umfasst sind.

Der pU berücksichtigt seine Subgruppenanalysen auf Interventionsseite nicht für die vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien. Er beschreibt in Modul 4 A lediglich, dass sich aus den Subgruppenanalysen aus der Studie LIBRETTO-001 kein Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des therapeutischen Effektes durch die Vorbehandlung ergebe.

Die vom pU vorgelegten Daten aus der Studie LIBRETTO-001 sind insgesamt für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sich aus der Studie grundsätzlich relevante Populationen gemäß den Fragestellungen des G-BA abgrenzen lassen.

Abweichungen von den Vorgaben der Fachinformation in LIBRETTO-001

Unabhängig davon, dass keine vergleichenden Daten vorliegen, ist die Interpretierbarkeit der vorgelegten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 eingeschränkt, da die Vorgaben der Fachinformation in den vom pU operationalisierten Teilpopulationen für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten des Datenschnitts 3 nicht erfüllt sind:

Patientengruppe A1 – Safety Analysis Set:

- Die Startdosis wich bei 17 (20 %) der Patientinnen und Patienten von der in der Fachinformation empfohlenen Startdosis ab.
- Es fehlen Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine zulassungsgemäße Erhaltungsdosis (160 mg 2-mal am Tag bzw. 120 mg 2-mal am Tag) erhalten haben. Aus den vorliegenden Angaben lässt sich schätzen, dass maximal 17 Patientinnen und Patienten (20 %) nicht die richtige Erhaltungsdosis erhalten haben.
- 19 (22 %) Patientinnen und Patienten wurden entgegen den Vorgaben in der Fachinformation über die Progression hinaus behandelt.

Patientengruppe A2 – Safety Analysis Set:

- Die Startdosis wich bei 53 (31 %) der Patientinnen und Patienten von der in der Fachinformation empfohlenen Startdosis ab.
- Es fehlen Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine zulassungsgemäße Erhaltungsdosis (160 mg 2-mal am Tag bzw. 120 mg 2-mal am Tag) erhalten haben. Aus den vorliegenden Angaben lässt sich schätzen, dass maximal 38 Patientinnen und Patienten (22 %) nicht die richtige Erhaltungsdosis erhalten haben.
- 76 Patientinnen und Patienten (44 %) erhielten als vorherige Therapie einen Multikinase-Inhibitor. Mindestens 48 Patientinnen und Patienten (28 %) wurden somit vor Studieneinschluss in LIBRETTO-001 nicht zulassungskonform behandelt.
- 37 (21 %) Patientinnen und Patienten wurden entgegen den Vorgaben in der Fachinformation über die Progression hinaus behandelt.

Insgesamt wurden somit jeweils für beide Patientengruppen A1 und A2 mehr als 20 % der berücksichtigten Patientinnen und Patienten aus der Studie LIBRETTO-001 nicht zulassungskonform behandelt, wodurch die Interpretierbarkeit der vom pU vorgelegten Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 eingeschränkt ist. Zudem erhielt ein großer Anteil an Patientinnen und Patienten der Patientengruppe A2 vor Studieneinschluss Wirkstoffe, die im Anwendungsgebiet nicht zugelassen waren.

Vom pU vorgelegte Vergleiche nicht für Aussagen zum Zusatznutzens geeignet

Wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben, stellt der pU für den Vergleich von Selpercatinib mit den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und / oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen - aufgeteilt nach Patientengruppe A1 und A2 - Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS und Tumoransprechen aus verschiedenen Studien gegenüber. Unabhängig von den beschriebenen Abweichungen bei der Bildung der Teilpopulationen und der Anwendung von Selpercatinib in der Studie LIBRETTO-001 sind die vom pU vorgelegten Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht verwertbar (siehe hierzu auch Tabelle 11 in Anhang B).

Von den vom pU berücksichtigten Endpunkten stellt aufgrund der Operationalisierung der Endpunkte ausschließlich das Gesamtüberleben einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Daher wird im Folgenden lediglich auf die Vergleiche zum Gesamtüberleben näher eingegangen. Für diesen Endpunkt zieht der pU einzig die Studie Mazieres 2019 heran, in der die Patientinnen und Patienten in irgendeiner Therapielinie einen PD-1 / PD-L1-Antikörper erhielten. Die Ergebnisse aus diesem Vergleich sind jedoch aus folgenden Gründen nicht interpretierbar:

zu Patientengruppe A1 des pU:

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

zu Patientengruppe A2 des pU:

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

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

Für seine Vergleiche zum Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigt der pU auf der Vergleichsseite einzig die Studie Mazieres 2019. Auch in den vom pU identifizierten Studien Guisier 2020 und Drilon 2016 wurde dieser Endpunkt erhoben. Der pU zieht diese Studien jedoch nicht heran, da die Patientengruppen weniger als 10 Patientinnen und Patienten umfassen (Drilon 2016: 4 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC in der Zweitlinie; Guisier 2020: 9 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC, davon 6 Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie und 3 Patientinnen und Patienten in höheren Therapielinien). Dieses Vorgehen ist angesichts der kleinen Patientenzahlen in allen eingeschlossenen Studien nicht adäquat, zumal sich die Anzahl der vorherigen Therapielinien in Guisier 2020 verglichen zu Mazieres 2019 ähnelt.

Beim Vergleich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben nach 12 Monaten für Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC aus Mazieres 2019 mit denen aus Guisier 2020 ist ersichtlich, dass die 12-Monats-Überlebensrate in Mazieres 2019 (53,9 %) geringer ist als in Guisier 2020 (88,9 %). Die Autoren von Guisier 2020 (PD-1 / PD-L1-Antikörper) diskutieren die abweichenden Ergebnisse zu Mazieres 2019 dahin gehend, dass sich die Patientinnen und Patienten in ihrer Studie in einer früheren Therapielinie (ca. 70 % Zweitlinie und 30 % Drittlinie oder später für Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC) befinden. Auch in der vom pU identifizierten Studie Drilon 2016 (Chemotherapie; Patientinnen und Patienten vorwiegend in der Erstlinie) versterben die Patientinnen und Patienten deutlich später als in Mazieres 2019. Diese Aspekte unterstreichen eine vermutete Verzerrung durch Patientinnen und Patienten mit höherer Therapielinie in Mazieres 2019. Der pU selbst äußert sich nicht zu diesen Unsicherheiten.

Darüber hinaus bleibt zwar unklar, wieso der pU die zusätzliche Analyse aus der Flatiron-Datenbank zum Gesamtüberleben (für den Vergleich mit dem SOC-Kontrollarm) nicht heranzieht, obwohl diese auf mehr als 10 Patientinnen und Patienten basiert.

Unabhängig davon handelt es sich bei den vom pU vorgelegten Vergleichen 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, sodass ein Zusatznutzen nur bei hinreichend großen Effekten abgeleitet werden kann. Um diese überhaupt interpretieren zu können, sind aber in ihren Charakteristika ähnliche Patientenpopulationen erforderlich. Für die vom pU vorgelegten Vergleiche trifft dies nicht zu.

Vollständigkeit des Studienpools auf Vergleichsseite fraglich

Ergänzend ist anzumerken, dass die Informationsbeschaffung des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. So wurden z. B. die Suchstrategien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE und Embase nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt. Beispielsweise hat der pU mit den Suchblöcken zur Intervention und Indikation die Suchen stark eingeschränkt, sodass mehrere Publikationen zu den vom pU vorgelegten Studien nicht identifiziert wurden (Guisier 2020, Hess 2021).

Fazit

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Zum einen sind die Ergebnisse aus der nicht kontrollierten Studie LIBRETTO-001 allein nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Zum anderen sind die vom pU vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet, da die Patientinnen und Patienten aus LIBRETTO-001 und Mazieres 2019 in Bezug auf ihre Therapielinien nicht vergleichbar sind.

Zudem bilden die vom pU herangezogenen Vergleiche nicht die Fragestellungen des G-BA und die zugehörigen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und / oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich für alle 3 Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

2.5 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 (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 5: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Die Anwendung eines PD-1 / PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed, Gemcitabin und nab-Paclitaxel nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Gemäß G-BA liegen für das vorliegende Anwendungsgebiet keine standardisierten Therapieempfehlungen für Patienten mit einer RET-Fusion vor. Ferner geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben und dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selpercatinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Es wird zudem davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich infrage kommen, weshalb BSC vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>c. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</p> <p>d. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %)</p> <p>i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BRAF: B-Raf; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis des Datenschnitts 2 der nicht kontrollierten Studie LIBRETTO-001 sowie den Vergleichen einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien für seine Patientengruppe A1 und A2 jeweils einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 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.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das NSCLC nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Selpercatinib [13]. Demnach wird Selpercatinib als Monotherapie angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und / oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen.

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 [15].

Aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in 3 Fragestellungen mit folgenden Patientengruppen:

- Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie (Fragestellung 1)
- Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie (Fragestellung 2)
- Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 3)

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

Davon abweichend unterteilt der pU die Zielpopulation wie folgt:

- Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion mit 1 vorherigen systemischen Therapie
 - nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper (siehe Fragestellung 1)
 - nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie (siehe Fragestellung 2)

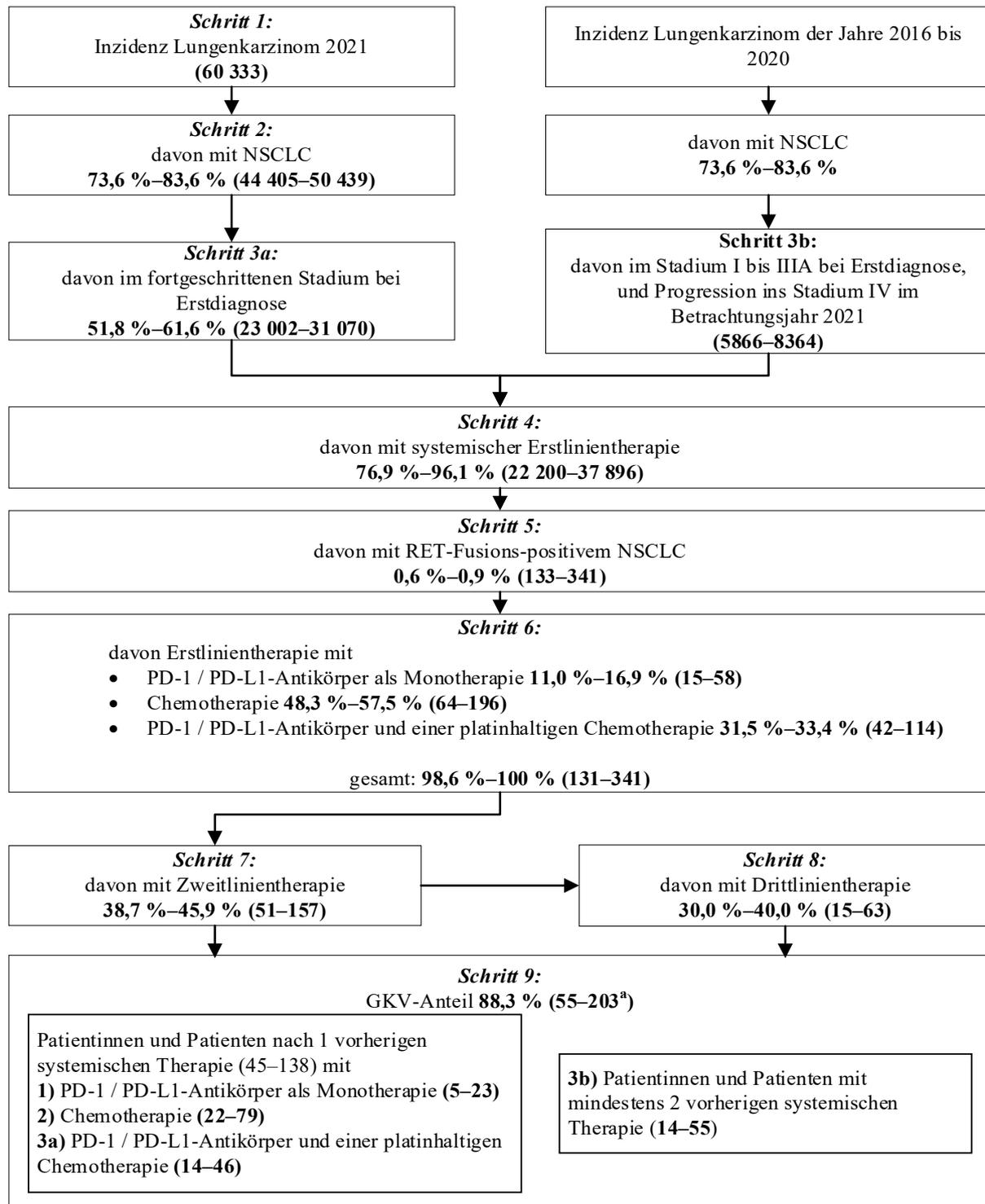
- nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie (Teilpopulation 3a)
- Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion mit mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien (Teilpopulation 3b)

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht eine große medizinische Notwendigkeit, die Therapieoptionen zur Behandlung des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms zu erweitern und das Fortschreiten der Erkrankung durch neue und gezielte Behandlungsansätze möglichst lange hinauszuzögern. Der pU erläutert, dass Selpercatinib eine neue, wichtige Ergänzung zu den vorhandenen Therapieoptionen in der Präzisionsmedizin darstelle, da bislang keine zielgerichteten Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit NSCLC und RET-Fusion zur Verfügung stehen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

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.



a. Eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU zu den Teilpopulationen 1), 2), 3a) und 3b).
Angabe der absoluten Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1 Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2021

Als Ausgangsbasis für seine Berechnungen prognostiziert der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2021. 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 2010 bis 2016 (Datenstand: 17.12.2019) heran [16]. Unter der Annahme einer gleichbleibenden durchschnittlichen Wachstumsrate pro Jahr in Höhe von 1,01 % prognostiziert er eine Anzahl von 60 333 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2021 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 [17-19] 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“ [18]. Laut pU ergibt sich auf diese Weise eine Anzahl von 44 405 bis 50 439 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 [17,18,20,21] heran. Für die Untergrenze leitet er anhand der monozentrischen Kohortenstudie von Boch et al. (2013) [20] 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 [21]. 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 23 002 bis 31 070 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 schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung zunächst in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und im Krankheitsverlauf eine entsprechende Progression aufweist wie folgt:

Zunächst berechnet der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die jeweils in den Jahren 2016 bis 2020 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 im Jahr 2016 [16] und prognostiziert analog zu Schritt 1 die inzidenten Fälle für die Jahre 2017 bis 2020. 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 2019, die bei Erstdiagnose keine Fernmetastasen aufwiesen [19]. Aus den im TRM angegebenen kumulativen Inzidenzen berechnet der pU jährliche Ereignisraten für eine Metastasierung für die Jahre 1 bis 5 nach Erstdiagnose (20,3 %, 8,6 %, 3,0 %, 1,9 % und 1,2 %). Diese überträgt er jeweils auf die entsprechende Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in den Jahren 2016 bis 2020 neu an NSCLC in einem früheren Stadium erkrankt sind. In der Summe berechnet der pU somit eine Anzahl von 5866 bis 8364 Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung in den Jahren 2016 bis 2020 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 [21-23] eine Anteilsspanne von 76,9 % bis 96,1 % an. Der untere Anteilswert basiert erneut auf der deutschen Kohorte der EPICLIN-Lung-Studie [21]. Für die Obergrenze verweist der pU auf eine GKV-Routinedatenanalyse von Hardtstock et al. [22].

Bei der Routinedatenanalyse handelt es sich um eine Auswertung 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. Anhand dieser Datenbasis wurde die Anzahl der Personen ermittelt, die alle die folgenden Kriterien erfüllten:

- ≥ 1 ambulante und / oder stationäre Lungenkarzinomdiagnose (C34 gemäß ICD-10) im Zeitraum vom 01.01.2012 bis zum 31.12.2015
- durchgängiger Versicherungsstatus (mit Ausnahme von Verstorbenen) in der AOK PLUS vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2016
- Verschreibung einer laut den Autorinnen und Autoren für das NSCLC spezifischen Behandlung im Anschluss an die Lungenkarzinomdiagnose: ambulante Behandlungen wurden über Codierungen gemäß der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen(ATC)-

Klassifikation¹ identifiziert, stationäre Behandlungen über Codierungen gemäß dem Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS). Ausgeschlossen wurden dabei Behandlungen, die nur für das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC) bzw. für das SCLC und das NSCLC zugelassen waren.

- ≥ 1 gesicherte ambulante und / oder stationäre Diagnose für das fortgeschrittene Stadium (ab Stadium IIIB gemäß UICC, 8. Auflage) im Zeitraum vom 01.01.2012 bis zum 31.12.2015, operationalisiert über die ICD-10-Codierungen C34.8 (bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend), C77.0 bis C77.8 (sekundäre bösartige Neubildung der Lymphknoten), C78.- (sekundäre bösartige Neubildung der Atmungs- und Verdauungsorgane) und C79.- (sekundäre bösartige Neubildung an sonstigen und nicht näher bezeichneten Lokalisationen) im Anschluss oder zeitgleich zur 1. erfassten Lungenkarzinomdiagnose. Patientinnen und Patienten, die im vorangegangenen 12-monatigen Referenzzeitraum bereits eine Diagnose für ein fortgeschrittenes NSCLC erhalten haben, wurden ausgeschlossen.

Insgesamt wurden über diese Kriterien eine Anzahl von 1741 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC identifiziert.

Die vom pU herangezogenen Anteilswerte beziehen sich auf eine Auswertung zu denjenigen Patientinnen und Patienten, 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. Diese Subgruppe der Routinedatenanalyse umfasst 1009 Patientinnen und Patienten, von denen 96,1 % eine systemische Therapie erhalten haben.

Der pU überträgt die Spanne (76,9 % bis 96,1 %) auf die Summe der Patientinnen und Patienten aus Schritt 3a und 3b und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 22 200 bis 37 896 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 [25-27] eine Anteilsspanne von 0,6 % bis 0,9 % an. Für die Untergrenze verweist der pU auf eine Auswertung von 3000 Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder IV, deren Tumorproben zwischen 2014 und 2018 an einer deutschen Universitätsklinik molekularagnostisch untersucht wurden [27]. Bei der Obergrenze handelt es sich laut pU um eine Auswertung des CRISP-Registers zu 1303 Patientinnen und Patienten, die zwischen 2015 und 2020 in das Register eingeschlossen und auf eine RET-Fusion getestet wurden. Übertragen auf den vorherigen Schritt berechnet der pU

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2021 [24].

somit eine Anzahl von 133 bis 341 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit PD-1 / PD-L1-Antikörper und / oder Chemotherapie in der Erstlinie

Der pU unterteilt die Patientinnen und Patienten aus dem vorherigen Schritt in Patientinnen und Patienten, die als Erstlinienbehandlung

- eine Monotherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper,
- eine Chemotherapie oder
- einen PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie erhalten haben.

Hierzu verweist der pU auf eine weitere Auswertung des CRISP-Register [28] zu insgesamt 1558 Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die im Jahr 2019 eine Erstlinientherapie begonnen haben. Zudem verweist der pU auf eine Quelle, bei der es sich seiner Angabe nach um Ergebnisse eines Arzt-Surveys in Westeuropa von Kantar Health handelt [29]. Den Angaben des pU zufolge basieren die Ergebnisse auf einer Befragung im Juni 2020 von 103 Ärztinnen und Ärzte aus Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien und Frankreich, die insgesamt 9905 Patientinnen und Patienten mit NSCLC behandelt haben. Anhand dieser beiden Quellen setzt der pU Spannen von 11,0 % bis 16,9 % (Erstlinientherapie mit PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie), 48,3 % bis 57,5 % (Erstlinientherapie mit Chemotherapie) bzw. 31,5 % bis 33,4 % (Erstlinientherapie mit PD-1 / PD-L1-Antikörper und platinhaltiger Chemotherapie). Übertragen auf den vorherigen Schritt berechnet der pU somit eine Anzahl von

- 15 bis 58 Patientinnen und Patienten mit PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie,
- 64 bis 194 Patientinnen und Patienten mit Chemotherapie sowie
- 42 bis 114 Patientinnen und Patienten mit PD-1 / PD-L1-Antikörper und platinhaltiger Chemotherapie

als Erstlinientherapie.

Insgesamt schätzt der pU, dass 98,6 % bis 100 % der Patientinnen und Patienten aus dem vorherigen Schritt eine Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und / oder einer Chemotherapie erhalten. Entsprechend ergibt dies eine Anzahl von 131 bis 341 Patientinnen und Patienten.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten

Anschließend setzt der pU für den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten, eine Anteilsspanne von 38,7 % bis 45,9 % an. Die Untergrenze stammt erneut aus der oben beschriebenen GKV-Routinedatenanalyse von Hardtstock et al. [22]

und bezieht sich dabei auf diejenigen Patientinnen und Patienten, die im 36-monatigen Beobachtungszeitraum nach der Erstdiagnose und nach einer systemischen Erstlinientherapie eine weitere systemische Therapie erhalten haben. Für den oberen Anteilswert verweist der pU auf die Ergebnisse von Kantar Health. Übertragen auf den vorherigen Schritt 6) ergeben sich somit insgesamt 51 bis 157 Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten bzw.

- 6 bis 26 Patientinnen und Patienten mit PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie in der Erstlinie (Population 1),
- 25 bis 90 Patientinnen und Patienten mit Chemotherapie in der Erstlinie (Population 2) und
- 16 bis 52 Patientinnen und Patienten mit PD-1 / PD-L1-Antikörper und platinhaltiger Chemotherapie (Teilpopulation 3a),

die eine Zweitlinientherapie erhalten.

Schritt 8: Patientinnen und Patienten, die nach 2 systemischen Therapien eine weitere Therapie erhalten

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die nach 2 vorangegangenen Therapielinien eine weitere Therapie erhalten haben, setzt der pU eine Anteilsspanne von 30,0 % bis 40,0 % an. Den Angaben des pU zufolge stammt die Untergrenze aus den Ergebnissen von Kantar Health [29]. Bei der Obergrenze handelt es sich mit Verweis auf Hardtstock et al. [22] um den Anteil der Patientinnen und Patienten, die 3 oder mehr Therapielinien erhalten haben an denjenigen Patientinnen und Patienten, die mindestens 2 Therapielinien erhalten haben. Der pU überträgt diese Anteilsspanne ausschließlich auf die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten in Schritt 7 und berechnet auf diese Weise 15 bis 63 Patientinnen und Patienten, die seiner Angabe nach eine Drittlinientherapie erhalten (Teilpopulation 3b).

Schritt 9: Patientinnen und Patienten in der GKV

Der pU setzt für den Anteil der Patientinnen und Patienten in der GKV unter den Betroffenen einen Anteil in Höhe von 88,3 % [30,31] an. Diesen überträgt der pU jeweils auf das Ergebnis aus den Schritten 7 und 8. Insgesamt berechnet der pU für die GKV-Zielpopulation somit

- 45 bis 138 Patientinnen und Patienten nach 1 vorangegangenen Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und / oder einer Chemotherapie, davon
 - 5 bis 23 Patientinnen und Patienten mit PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie in der Erstlinie (Population 1),
 - 22 bis 79 Patientinnen und Patienten mit Chemotherapie in der Erstlinie (Population 2) und
 - 14 bis 46 Patientinnen und Patienten mit PD-1 / PD-L1-Antikörper und platinhaltiger Chemotherapie in der Erstlinie (Teilpopulation 3a) sowie
- 14 bis 55 Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien (Teilpopulation 3b).

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Der pU folgt in seiner Aufteilung der Zielpopulation in Teilpopulationen nur bedingt der Unterteilung, die sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Die Populationen 1 und 2 können dabei jeweils den Patientengruppen für die Fragestellungen 1 und 2 des G-BA zugeordnet werden. Die Teilpopulationen 3a und 3b können aufsummiert als die zugehörige Patientengruppe der Fragestellung 3 operationalisiert werden, sofern sie eine Kombinationstherapie oder eine sequenzielle Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie erhalten haben.

Insgesamt liegen die Angaben des pU in einer weitgehend plausiblen Größenordnung. Nachfolgend werden methodische Aspekte der einzelnen Schritte beschrieben, die zu Unsicherheit führen und bei der Einordnung der Patientenzahl zu beachten sind:

Zu Schritt 1

Für die vom pU herangezogene Datenbankabfrage steht mittlerweile eine aktuellere Auswertung zur Verfügung, in der u. a. Angaben für das Jahr 2017 enthalten sind (Datenstand: 16.03.2021). Unter Beibehaltung der Methodik des pU ergibt sich zu diesem Datenstand eine etwas geringere Anzahl an prognostizierten Patientinnen und Patienten, die in den darauffolgenden Jahren neu am Lungenkarzinom erkranken (ca. 58 160 für das Jahr 2021).

Zu Schritt 3

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 grundsätzlich nachvollziehbar. Es ist zu beachten, dass Patientinnen und Patienten, die sich bereits im Vorjahr in einem fortgeschrittenen Stadium befunden haben und für die im aktuellen Betrachtungsjahr eine Behandlung mit Selpercatinib infrage kommt, dadurch potenziell nicht berücksichtigt werden.

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 [32], die bereits in anderen abgeschlossenen Verfahren Anwendung gefunden hat (z. B. [33,34]), 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. 64,15 % Männer bzw. 66,63 % Frauen mit fortgeschrittenem NSCLC).

Zu Schritt 3b

Der pU weist korrekt darauf hin, dass durch sein Vorgehen zum einen keine Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die aus einem früheren Stadium in das Stadium IIIB progredieren und zum anderen bei den Metastasierungen innerhalb von 5 Jahren auch

Progressionsereignisse von Stadium IIIB nach Stadium IV erfasst, wodurch sich insgesamt gegenläufige Abweichungen ergeben.

Des Weiteren wird in der Publikation des TRM [19] 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

Es ist zu beachten, dass der Anteilswert aus der EPICLIN-Lung-Studie [21] 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 [22] 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 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 der Therapielinien führen, da diese Wirkstoffe nach wie vor empfohlene Bestandteile des Therapiespektrums für die Behandlung des NSCLC gemäß Leitlinien [35,36] 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.

Zu Schritt 5

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [36] 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 in der herangezogenen Publikation von Volckmar et al. [27]. 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. [37,38]), sind die Anteilswerte nur eingeschränkt auf den vorherigen Schritt übertragbar.

Zu den Schritten 7 und 8

Der pU definiert die Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, für die nach 1 bzw. nach 2 systemischen Therapien eine weitere Therapielinie infrage kommt, über die Anteile der Patientinnen und Patienten, die eine entsprechende 2. bzw. 3. Therapielinie erhalten. Es ist fraglich, ob als Obergrenze ggf. auch weitere Patientinnen und Patienten betrachtet werden können, die 1 bzw. 2 systemische Therapien erhalten haben.

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 2026 eine Anzahl von 63 438 inzidenten Fällen und eine 5-Jahres-Prävalenz in Höhe von 111 779 Patientinnen und Patienten. Hinsichtlich der angewendeten Therapieoptionen in der Erstlinie nimmt der pU an, dass sich die Verteilung der Patientinnen und Patienten zugunsten einer Therapie mit PD-1 / PD-L1-Antikörpern in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie verschieben wird.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

3.2 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:

- Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie:
 - 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
 - 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)

- Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie:
 - Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren) oder
 - Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder
 - Nivolumab oder
 - Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren [Tumor Proportion Score (TPS) \geq 1 %]) oder
 - Atezolizumab oder
 - Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)
- Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie:
 - patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie; unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin

Der pU liefert in Modul 3A (Abschnitt 3.3) Angaben zu den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien, die in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert werden.

Zusätzlich macht der pU Angaben zu den Kosten von Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab für Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie sowie für Pembrolizumab, Nivolumab und Atezolizumab für Patientinnen und Patienten nach Zweit- oder Mehrlinientherapie. Diese zusätzlichen Angaben werden in den nachfolgenden Abschnitten nur für die Fragestellungen dargestellt und kommentiert, für die sie Bestandteil der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [13,39-52].

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 [53]. 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) von den gleichen Angaben aus wie bei einer Kombination mit Cisplatin.

Der pU setzt für alle Wirkstoffe eine ganzjährige Behandlungsdauer an. Dies ist nachvollziehbar, da in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Für Pembrolizumab weist der pU darauf hin, dass eine Behandlung mit Pembrolizumab entweder alle 3 Wochen oder alle 6 Wochen erfolgen kann [51]. Mit Verweis auf den Beschluss zum abgeschlossenen Verfahren zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2017 [54] zieht der pU ausschließlich das 3-wöchige Therapieschema an.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [13,39-52].

Der Verbrauch der Wirkstoffe – mit Ausnahme von Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Afatinib und Erlotinib – richtet sich laut pU nach der Körperoberfläche (KOF) bzw. dem Körpergewicht. 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 laut Mikrozensus 2017 [55].

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.

Für den Verbrauch von Carboplatin wird in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [53] 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 [39] für Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel eine Dosierung empfohlen, die einer AUC von 6 mg * min/ml entspricht. Der pU setzt für seine Berechnung unter Verweis auf die Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA zum abgeschlossenen Verfahren zu Ramucirumab aus dem Jahr 2020 [56] jeweils eine Dosierung von 500 mg/m² KOF an.

Für Docetaxel und Carboplatin lassen sich zwar durch die Kombination anderer Wirkstärken eine wirtschaftlichere Alternative darstellen, diese erfordert jedoch insgesamt eine höhere Anzahl an Durchstechflaschen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Selpercatinib geben korrekt dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2021, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2021 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Selpercatinib, Afatinib und Erlotinib – 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 nachvollziehbar sind.

Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Afatinib und Erlotinib – können zusätzlich Ziffern gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab angesetzt werden, wie z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter oder – sofern zutreffend – für die Infusionstherapie, die der pU nicht veranschlagt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 8 in Abschnitt 4.4.

Für Selpercatinib ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 169 382,39 € für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.4).

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten Arzneimittelkosten und – mit Ausnahme von Afatinib und Erlotinib – Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Die Jahrestherapiekosten der Therapien mit Cisplatin, Paclitaxel und Pemetrexed beinhalten außerdem Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Mit Ausnahme von Afatinib und Erlotinib fallen für alle Wirkstoffe (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass aufgrund verschiedener Therapieoptionen in der Zweit- und Drittlinientherapie 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.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Selpercatinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und / oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 6: Selpercatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Die Anwendung eines PD-1 / PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed, Gemcitabin und nab-Paclitaxel nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Gemäß G-BA liegen für das vorliegende Anwendungsgebiet keine standardisierten Therapieempfehlungen für Patienten mit einer RET-Fusion vor. Ferner geht der G-BA davon aus, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben und dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selpercatinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Es wird zudem davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine aktive, antineoplastische Therapie grundsätzlich infrage kommen, weshalb BSC vorliegend nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommt.</p> <p>c. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</p> <p>d. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung</p> <p>f. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren</p> <p>g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %)</p> <p>i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BRAF: B-Raf; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Selpercatinib	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und / oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen, davon	55–203 ^a	Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt liegen die Angaben in einer weitgehend plausiblen Größenordnung. Es sind jedoch einzelne Aspekte zu berücksichtigen, die zu Unsicherheiten für die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation führen.
	Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Monotherapie (Fragestellung 1)	5–23 ^b	
	Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie (Fragestellung 2)	22–79 ^b	
	Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 3)	28–101 ^c	
<p>a. eigene Berechnung als Summe der Angaben des pU b. Angaben des pU c. eigene Berechnung als Summe aus den Angaben des pU für die Teilpopulationen 3a und 3b</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige 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	Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und / oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen	169 382,39 ^b	0	0	169 382,39 ^b	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
zweckmäßige Vergleichstherapie						
Cisplatin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^c als Monotherapie (Fragestellung 1)					Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Mit Ausnahme von Afatinib und Erlotinib fallen für alle Wirkstoffe (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
+ Vinorelbin		6724,40–8172,43	328,58–421,62	4228,20	11 281,19–12 822,25	
+ Gemcitabin		10 201,10–10 679,77	328,58–421,62	4228,20	14 757,88–15 329,59	
+ Docetaxel		23 238,05	328,58–421,62	2818,80	26 385,43–26 478,47	
+ Paclitaxel		19 745,52	553,55–646,59	2818,80	23 117,87–23 210,91	
+ Pemetrexed ^d		76 901,21	455,40–595,96	2818,80	80 175,42–80 315,98	
Carboplatin						
+ Vinorelbin		13 433,84–14 403,20	0	4228,20	17 662,04–18 631,40	
+ Gemcitabin		16 910,54	0	4228,20	21 138,74	
+ Docetaxel		29 947,49	0	2818,80	32 766,29	
+ Paclitaxel		26 190,65	224,97	2818,80	29 234,42	
+ Pemetrexed ^d		83 610,65	126,82–174,34	2.818,80	86 556,28–86 603,80	
+ nab-Paclitaxel		47 805,28	0	5637,60	53 442,88	
Gemcitabin		7 156,89	0	3159,00	10 315,89	
Vinorelbin ^e	7061,89–8513,14	0	4220,10	11 281,99–12 733,24		

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahrestherapie-kosten in € ^a	Kommentar
Docetaxel ^f	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie (Fragestellung 2)	21 230,61	0	1409,40	22 640,01	
Pemetrexed ^g		74 893,78	126,82–174,34	1409,40	76 430,00–76 477,52	
Nivolumab		79 613,87	0	1853,10	81 466,97	
Pembrolizumab ^h		99 706,18	0	1235,40	100 941,58	
Atezolizumab		67 766,91	0	1235,40	69 002,31	
Docetaxel + Nintedanib ⁱ		53 238,03	0	1409,40	54 647,43	
patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie; unter Auswahl von:	erwachsene Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^c in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper ^c und einer platinhaltigen Chemotherapie (Fragestellung 3)					
Afatinib		30 932,06	0	0	30 932,06	
Pemetrexed		74 893,78	126,82–174,34	1409,40	76 430,00–76 477,52	
Erlotinib		10 847,07	0	0	10 847,07	
Docetaxel		21 230,61	0	1409,40	22 640,01	
Docetaxel + Ramucirumab		78 064,58	0	2644,80	80 709,38	
Docetaxel + Nintedanib		53 238,03	0	1409,40	54 647,43	
Vinorelbin		7061,89–8513,14	0	4220,10	11 281,99–12 733,24	

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahrestherapie-kosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. Angabe für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg. c. Die Anwendung eines PD-1 / PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed, Gemcitabin und nab-Paclitaxel nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert d. außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie e. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 als Alternative zur platinbasierten Kombinationsbehandlung f. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren g. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %) i. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection; TPS: Tumor Proportion Score</p>						

4.5 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-Gen Fusion (NSCLC und nicht-medulläres Schilddrüsenkarzinom) oder Mutation (MTC) 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 kg: 120 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 ALT und der 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 QTcF-Intervall von ≤ 470 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 Cytochrome (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 Transporter MATE1 (multidrug and toxin extrusion protein 1). 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.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. 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: 30.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000800-59.
4. 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: 30.03.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157128>.
5. 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>.
6. 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>.
7. 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>.
8. 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>.
9. Drilon A, Bergagnini I, Delasos L et al. Clinical outcomes with pemetrexed-based systemic therapies in RET-rearranged lung cancers. *Ann Oncol* 2016; 27(7): 1286-1291. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw163>.
10. 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>.

11. Guisier F, Dubos-Arvis C, Viñas F et al. Efficacy and Safety of Anti-PD-1 Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC With BRAF, HER2, or MET Mutations or RET Translocation: GFPC 01-2018. *J Thorac Oncol* 2020; 15(4): 628-636. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2019.12.129>.
12. 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>.
13. Lilly. Retsevmo [online]. 2021 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. European Medicines Agency. Retsevmo; Assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 26.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/retsevmo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
15. 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. *J Thorac Oncol* 2016; 11(1): 39-51. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
16. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage: Lunge und Bronchien (C34). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Datenstand: 17.12.2019 [online]. 2019 [Zugriff: 23.01.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
17. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 21.02.2020. 2020.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation; Arbeitspapier [online]. 2019 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/GA17-02_Pruefung-der-Nutzbarkeit-des-Scientific-Use-Files-des-ZfKD_Arbeitspapier_V1-0.pdf.
19. Tumorregister München. ICD-10 C34: Lungentumor. Survival. Stand 05.11.2020. Abgerufen am 15.12.2020 [online]. 2020 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34_G-ICD-10-C34-Lungentumor-Survival.pdf.
20. 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. 2013; 3(4): e002560. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002560>.
21. 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. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(3): 447-461. <https://dx.doi.org/10.1185/03007995.2013.860372>.

22. 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. BMC Cancer 2020; 20(1): 260. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-020-06738-z>.
23. Boehringer Ingelheim Pharma. Nintedanib (Vargatef): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2014 [Zugriff: 10.05.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/155/#tab/dossier>.
24. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 19.04.2021]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/azneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2021.pdf>.
25. iOmedico und A. I. O. Studien-gGmbH. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients. AIO-TRK-0315. Special Analysis. RET fusion positive locally advanced or metastatic NSCLC patients in the German CRISP registry. Database cut: 30.06.2020. 2020.
26. Michels S, Scheel AH, Scheffler M et al. Clinicopathological Characteristics of RET Rearranged Lung Cancer in European Patients. J Thorac Oncol 2016; 11(1): 122-127. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.016>.
27. 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. Int J Cancer 2019; 145(3): 649-661. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.32133>.
28. iOmedico und A. I. O. Studien-gGmbH. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients. AIO-TRK-0315. Interim analysis 2020. Database cut: 30.06.2020. 2020.
29. Kantar Health. CancerMPact Treatment Architecture. NSCLC, EU5. 2020.
30. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 1. Juli 2020) [online]. 2020 [Zugriff: 08.01.2021]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
31. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand (Deutschland). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf, Stichtag: 30.06.2020 [online]. 2020 [Zugriff: 08.01.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.

32. 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/10.1016/j.lungcan.2015.10.007>.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Entrectinib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 08.12.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A20-75_Entrectinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
34. Roche Pharma. Entrectinib (ROZLYTREK): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/587/#dossier>.
35. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) [online]. 2020 [Zugriff: 21.01.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
36. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 1.0. Februar 2018. AWMF-Registernummer: 020/007OL [online]. 2018 [Zugriff: 23.01.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf.
37. Planchard D, Popat S, Kerr K et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4): iv192-iv237. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy275>.
38. 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>.
39. Celgene Europe. Fachinformation Abraxane 5 mg/ml. Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension (nab-Paclitaxel). Stand: Oktober 2020. 2020.
40. Eli Lilly Nederland. Fachinformation ALIMTA (Pemetrexed). Stand der Information: April 2020. 2020.
41. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm (Cisplatin). Stand: Dezember 2018. 2018.
42. Eli Lilly Nederland. Fachinformation Cyramza 10 mg/ml (Ramucirumab). Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2020. 2020.
43. Ratiopharm. Fachinformation Docetaxel-ratiopharm 20 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Docetaxel). Stand: November 2020. 2020.
44. Heumann Pharma. Fachinformation Erlotinib Heumann 25 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten (Erlotinib). Stand: März 2020. 2020.

45. Onkovis. Fachinformation Gemcitabin onkovis 40 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Gemcitabin). Stand: März 2019. 2019.
46. Boehringer Ingelheim International. Fachinformation GIOTRIF Filmtabletten (Afatinib). Stand: November 2019. 2019.
47. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml (Nivolumab). Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2020. 2020.
48. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm (Paclitaxel). Stand: November 2019. 2019.
49. Roche Pharma. Fachinformation Tecentriq 1.200 mg (Atezolizumab). Stand: Dezember 2020. 2020.
50. Boehringer Ingelheim International. Fachinformation Vargatef Weichkapseln (Nintedanib). Stand: Juli 2020. 2020.
51. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 31.03.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
52. Onkovis. Fachinformation Vinorelbin onkovis 10 mg/ml (Vinorelbin). Stand: März 2020. 2020.
53. 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/>.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2017 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4190/2017-02-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-251_TrG.pdf.
55. 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.
56. 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 - Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib) [online]. 2020 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf.

57. Lilly Deutschland. Selpercatinib (Retsevmo): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/664/#dossier>].

Anhang A Studien- und Interventionscharakteristika der Studie LIBRETTO-001

Tabelle 9 und Tabelle 10 beschreiben die vom pU vorgelegte Studie LIBRETTO-001.

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie mit Selpercatinib (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
LIBRETTO-001	nicht kontrolliert, offen, Basket-Studie	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren <u>Phase 1</u> (Dosisescalation): <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit Progress unter oder Unverträglichkeit gegenüber vorhergehenden Standardtherapie ▪ für die keine kurative Standardtherapie existierte ▪ für die Standardtherapien nach Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet waren oder ▪ die Standardtherapien ablehnten ▪ ECOG Performance Status Score von 0, 1 oder 2 (Alter ≥ 16 Jahre) oder Lansky Performance Score ≥ 40 % (Alter < 16 Jahre) ▪ mit RET-Fusion, RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinomen und anderen Tumoren mit RET-Aktivierungen^b <u>Phase 2</u> (Behandlung mit MTD): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einschlusskriterien wie in Phase 1 unter Berücksichtigung der Einzelheiten bei der Unterteilung der Population in 6 Kohorten^c 	Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30.03.2020 Selpercatinib (N = 743) davon vom pU ausgewertete Teilpopulationen ^d : Patientinnen und Patienten mit 1 vorherigen systemischen Therapie: Selpercatinib (n = 85) Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 vorherigen systemischen Therapien: Selpercatinib (n = 173)	Screening: bis 28 Tage Behandlung: bis zur Krankheitsprogression ^e , inakzeptablen Toxizität, Bedarf einer alternativen Behandlung, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Tod oder Studienende Beobachtung: bis zum Tod, zur Rücknahme der Einwilligungserklärung, Loss to Follow-up oder Studienende	84 Zentren in: Australien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Israel, Italien, Japan, Kanada, Singapur, Spanien, Südkorea, Schweiz, Taiwan, USA und Vereinigtes Königreich 05/2017–laufend Datenschnitte: 17.06.2019 16.12.2019 30.03.2020	<u>Phase 1:</u> primär: Ermittlung der MTD und der empfohlenen Dosis für Phase 2 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs <u>Phase 2:</u> primär: objektive Ansprechrare sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte gemäß Modul 4 A des Dossiers. b. Das Vorliegen einer Änderung im RET-Gen war erst Einschlusskriterium, nachdem die laut Studienprotokoll vorgegebene minimale Plasmakonzentration des Selpercatinib erreicht worden war.						

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie mit Selpercatinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>c. In Phase 2 wurden die Patientinnen und Patienten je nach Tumorentität und Vorbehandlung in 6 Kohorten aufgeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Kohorte 1: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit RET-Fusion und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber der Standardtherapie ▫ Kohorte 2: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit RET-Fusion ohne vorherige Standardtherapie, weil keine Standardtherapie existierte, die Standardtherapien nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers ungeeignet war oder die Patientin oder der Patient die Standardtherapie abgelehnt hat ▫ Kohorte 3: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC mit RET-Mutation und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie ▫ Kohorte 4: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC mit RET-Mutation ohne vorherige Standardtherapie, weil keine Standardtherapie existierte, die Standardtherapien nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers ungeeignet war oder die Patientin oder der Patient die Standardtherapie abgelehnt hat, die einen radiografisch diagnostizierter Progress innerhalb der letzten 14 Monaten vor Studieneinschluss hatten. Patientinnen und Patienten ohne radiografisch diagnostizierten Progress innerhalb der letzten 14 Monate vor Studieneinschluss konnten in Abstimmung mit dem pU in Kohorte 5 eingeschlossen werden. ▫ Kohorte 5: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem soliden Tumor mit genetischen Alterationen im RET-Gen: <ul style="list-style-type: none"> - der Kohorten 1 bis 4, die keine messbare Erkrankung aufwiesen - mit MTC, die nicht alle Einschlusskriterien der Kohorten 3 oder 4 erfüllten - mit Multiple endokrine Neoplasie basierten Karzinomen (z. B. medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom) mit neuroendokrinen Merkmalen/neuroendokriner Differenzierung oder mit schwach differenzierten Schilddrüsentumoren mit anderen genetischen RET-Alterationen / RET-Mutationen nach vorheriger Genehmigung durch den Sponsor - mit einer RET-Alteration in zirkulierender freier DNA, die für den Tumor nicht bekannt ist. ▫ Kohorte 6: Patientinnen und Patienten, die ansonsten für die Kohorten 1 bis 5 geeignet gewesen wären, die einen oder mehrere andere(n) selektive(n) RET-Inhibitor(en) aufgrund von Intoleranz abgebrochen hatten, nach vorheriger Genehmigung durch den Sponsor. <p>d. gemäß pU erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und bestehender RET-Fusion, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und / oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen (zum Datenschnitt 30.03.2020)</p> <p>e. Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression, welche die Behandlung tolerierten, konnten diese weiternehmen, wenn sie nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers davon profitierten.</p> <p>DNA: Desoxyribonukleinsäure; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MKI: multikinase Inhibitor; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; MTD: maximal tolerierbare Dosis; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged During Transfection; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention in der vom pU eingeschlossene Studie mit Selpercatinib

Studie	Intervention	Vor- und Begleitbehandlung
LIBRETTO-001	<p>Phase 1: Selpercatinib oral in folgenden Dosierungsschritten (jeweils in Zyklen von 28 Tagen):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 20 mg einmal täglich ▪ 20 mg 2-mal täglich ▪ 40 mg 2-mal täglich ▪ 60 mg 2-mal täglich ▪ 80 mg 2-mal täglich ▪ 120 mg 2-mal täglich ▪ 160 mg 2-mal täglich ▪ 200 mg 2-mal täglich ▪ 240 mg 2-mal täglich <p>Phase 2: Selpercatinib 160 mg 2-mal täglich, oral in Zyklen von 28 Tagen</p>	<p>Vorbehandlung</p> <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MKI mit anti-RET-Aktivität <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ selektive RET-Inhibitoren ▪ andere Anti-Tumorthérapien < 2 Wochen oder < 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn, je nachdem was früher war ▪ größere Operation < 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ palliative Radiotherapie mit begrenztem Strahlenfeld < 1 Woche vor der 1. Dosis der Studienbehandlung oder < 4 Woche vor der 1. Dosis der Studienbehandlung bei erweitertem Strahlenfeld oder > 30 % des Rückenmarks <p>Begleitbehandlung:</p> <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere systemische Tumorthérapien ▪ hämatopoetische Wachstumsfaktoren für die Prophylaxe im ersten Zyklus ▪ monoklonale Antikörper, Arzneimittel mit immunsuppressiven Eigenschaften ▪ starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 ▪ Protonenpumpen-Inhibitoren (H2-Rezeptorantagonisten oder Antazida erlaubt) ▪ andere Studienmedikation <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ unterstützende Standardbehandlungen gemäß Leitlinien und nach Ermessen des Prüfarztes oder der Prüfarztin: <ul style="list-style-type: none"> ▫ hämatopoetische Wachstumsfaktoren zur Behandlung von Neutropenie, Anämie, oder Thrombozytopenie ▫ Bluttransfusion; Antiemetika, Analgetika, Antidiarrhöika; Elektrolyte ▫ Glukokortikoide (10 mg/Tag Prednison oder äquivalent) ▫ Thyroidhormon Substitutionstherapie ▫ Medikamente zur Behandlung der Osteoporose oder Prophylaxe von skelettbezogenen-Ereignissen, Knochenmetastasen oder Hypoparathyreoidismus (Bisphosphonate, Denosumab) ▫ Hormontherapie, z. B. bei Patienten mit Prostatakarzinom oder Patientinnen mit Brustkrebs ▫ palliative Knochenbestrahlung oder Operationen von Knochenmetasen (mit Unterbrechung der Studienmedikation)
<p>CYP: Cytochrom P450; MKI: Multikinase-Inhibitoren; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged During Transfection</p>		

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

Tabelle 11: Verwertbarkeit der weiteren Studien auf der Vergleichsseite (mehreseitige Tabelle)

Studie	Design	Patientinnen und Patienten	Intervention	Vorbehandlung	Gründe für Nichtverwertbarkeit
Mazieres 2019 [10]	retrospektive Datenerhebung	Erwachsene mit Lungenkrebs und verschiedenen Mutationen (N = 551) ▪ RET-Fusion (n = 16)	PD-1 / PD-L1-Antikörper in jeglicher Therapielinie	mehrere Therapielinien erlaubt; keine Angaben dazu, welche Therapien verabreicht wurden	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PD-1 / PD-L1-Antikörper wäre zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit einer zytotoxischen Chemotherapie als Erstlinientherapie ▪ keine Angaben zu Wirkstoff und Dosierung von PD-1 / PD-L1-Antikörper ▪ Es ist unklar, welche Vortherapien vor PD-1 / PD-L1-Antikörper verabreicht wurden. ▪ Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben liegen lediglich für alle Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion (n = 16) unabhängig von der Therapielinie vor ▪ In Mazieres 2019 wurde angegeben, dass 41 % der 551 Patientinnen und Patienten PD-1 / PD-L1-Antikörper in der Zweitlinie erhielten (zudem 5 % in der Erstlinie, 26 % in der Drittlinie, 13 % in der Viertlinie und 14 % in späteren Therapielinien). Der pU nimmt diesen Anteil auch für die 16 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion an. Eine Übertragung dieses Anteils bei der ungleichen Gruppengröße ist fraglich. Es ist unklar, in welcher Therapielinie die Patientinnen und Patienten PD-1 / PD-L1-Antikörper erhielten.
Shen 2020 [8]	retrospektive Datenerhebung	Erwachsene mit NSCLC und RET-Fusion (N = 62), davon n = 50 im Stadium IIIB/IV und n = 28 in der Erstlinie	Chemotherapie	erlaubt; sofern zutreffend ist unklar, welche Therapien verabreicht wurden	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie ist als zweckmäßige Vergleichstherapie nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativem Tumor vorgesehen, zum PD-L1-Status liegen keine Angaben in der Studie vor ▪ keine Angaben zur Vortherapie der in der Zweitlinie behandelten Patientengruppe (n = 28) ▪ separate Auswertungen für das Gesamtüberleben der in der Zweitlinie behandelten Patientengruppe (n = 28) liegen nicht vor (darüber hinaus ist Operationalisierung des Gesamtüberlebens nicht vergleichbar zu LIBRETTO-001)

Tabelle 11: Verwertbarkeit der weiteren Studien auf der Vergleichsseite (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Design	Patientinnen und Patienten	Intervention	Vorbehandlung	Gründe für Nichtverwertbarkeit
Hess 2021 [12]	retrospektive Datenerhebung	Erwachsene mit metastasiertem NSCLC (N = 5807) <ul style="list-style-type: none"> RET-Fusion (n = 46 in Erstlinie), davon n = 23 weiterfolgend in Zweitlinie behandelt 	systemische Krebstherapien	systemische Krebstherapien (Chemotherapie und / oder Antikörper, darunter auch PD-1 / PD-L1-Antikörper, sowie Angabe „andere Therapien“)	<ul style="list-style-type: none"> Es liegen keine Angaben vor, welche Wirkstoffe in der Zweitlinie verabreicht wurden; die entsprechende Angabe des pU in Modul 4 A (Intervention = PD-1 / PD-L1-Antikörper und / oder Chemotherapie) ist anhand der Publikation Hess 2021 nicht nachvollziehbar. Angaben zur Vorbehandlung (= Erstlinientherapie) der 23 Patientinnen und Patienten mit Zweitlinientherapie lassen sich nicht hinreichend genau aus den Angaben aller durchgeführten Erstlinientherapien (n = 46) ableiten, da dort diverse Regime eingesetzt wurden. Auswertungen für Zweitlinie (n = 23) liegen nur für den nicht patientenrelevanten Endpunkt Tumoransprechen vor
Flatiron 2021 [57]	retrospektive Datenerhebung	Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem / metastasiertem NSCLC und RET-Fusion (n = 11)	Standard of Care (SOC) unter Berücksichtigung verschiedener Therapien ^a	mindestens 1 systemische Krebstherapie (Chemotherapie und / oder PD-1 / PD-L1-Antikörper)	<ul style="list-style-type: none"> Der pU stellt die Ergebnisse von Flatiron den Ergebnissen aus LIBRETTO-001 gegenüber ohne diese nach Therapielinie, Art der Vortherapie und Intervention zu unterteilen. Nicht alle vom pU benannten Interventionen stellen Optionen gemäß Definition des G-BA dar (z. B. Vandetanib, Alectinib), die Verteilung der verschiedenen SOC-Optionen auf die 11 Patientinnen und Patienten ist unklar.
Drilon 2016 [9]	retrospektive Datenerhebung	Erwachsene mit fortgeschrittenem Lungenkrebs und verschiedenen Mutationen (N = 104) <ul style="list-style-type: none"> RET-Fusion (n = 18) 	Chemotherapie	Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> Chemotherapie ist als zweckmäßige Vergleichstherapie nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativem Tumor vorgesehen, zum PD-L1-Status liegen keine Angaben in der Studie vor Von den Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion (n = 18) haben lediglich 4 Patientinnen und Patienten ≥ 1 Vortherapie erhalten; unklar, welche Therapien diese Patientinnen und Patienten als Vortherapie erhielten Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben liegen lediglich für alle Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion (n = 18) unabhängig von der Therapielinie vor

Tabelle 11: Verwertbarkeit der weiteren Studien auf der Vergleichsseite (mehrseitige Tabelle)

Studie	Design	Patientinnen und Patienten	Intervention	Vorbehandlung	Gründe für Nichtverwertbarkeit
Guisier 2020 [11]	retrospektive Datenerhebung	Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit verschiedenen Mutationen (N = 107) ▪ RET-Fusion (n = 9)	PD-1 / PD-L1-Antikörper	keine oder Chemotherapie oder Tyrosinkinase-inhibitoren; mehrere Therapielinien erlaubt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PD-1 / PD-L1-Antikörper wurden bei Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion hauptsächlich in der Zweitlinie verwendet (n = 6); unklar, welche Therapien diese Patientinnen und Patienten als Vortherapie erhielten ▪ Auswertungen zum Gesamtüberleben liegen lediglich für alle Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion (n = 9) unabhängig von der Therapielinie vor.
<p>a. Bevacizumab oder Pembrolizumab + Carboplatin mit/ohne Pemetrexed, Pembrolizumab-Monotherapie, Docetaxel + Ramucirumab, Alectinib, Paclitaxel mit/ohne Carboplatin, Vandetanib</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n: relevante Teilpopulation; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>					

Anhang C 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 LOXO292 OR LY-3527723 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 LOXO292 OR (LOXO 292) OR LY-3527723 OR LY3527723 OR (LY 3527723)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
selpercatinib OR LOXO-292 OR LOXO292 OR LOXO 292 OR LY-3527723 OR LY3527723 OR LY 3527723

Anhang D Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

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 Nr. 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

Für die Bewertung war 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.

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?