

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V  
Selpercatinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-  
Fusion-positiv, nach Platin-basierter Chemo- und/oder  
Immuntherapie)

Vom 2. September 2021

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Selpercatinib (Retsevmo) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	10
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	17
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>19</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>20</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>21</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>21</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>32</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Selpercatinib ist der 15. März 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 12. März 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juni 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung

und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Selpercatinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Selpercatinib (Retsevmo) gemäß Fachinformation**

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

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen.

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. September 2021):**

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

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- 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 ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)

### **b) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie**

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- 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 (TPS  $\geq$  1 %))

*oder*

- Atezolizumab

*oder*

- Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)

- c) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; 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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo:

- zu 1. Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selpercatinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, BRAF oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.

Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) ohne ALK-Translokation, EGFR-, BRAF- oder ROS1-Mutation grundsätzlich die Wirkstoffe Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin,

Vinorelbin; Afatinib, Erlotinib, Nintedanib, Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Ramucirumab zur Verfügung.

- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt deshalb nicht in Betracht.
- zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Afatinib: Beschluss vom 20.10.2016
- Atezolizumab: Beschluss vom 16.03.2018
- Nintedanib: Beschluss vom 18.06.2015
- Nivolumab: Beschlüsse vom 04.02.2016 und 20.10.2016
- Pembrolizumab: Beschluss vom 02.02.2017
- Ramucirumab: Beschluss vom 01.09.2016

Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage VI – Off-Label-Use, Beschluss vom 18. Oktober 2018: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Zum derzeitigen Stand liegen keine spezifischen Therapieempfehlungen in Abhängigkeit des Vorliegens einer RET Rezeptor-Tyrosinkinase (RET - rearranged during transfection)-Fusion vor.

Aus der vorliegenden Evidenz ergeben sich ferner keine Hinweise darauf, dass beim NSCLC mit RET-Fusion bestimmte Faktoren vorliegen, die eindeutig gegen eine Behandlung mit den bisherigen bzw. aktuellen Standardtherapien sprechen. Somit werden für die zweckmäßige Vergleichstherapie jene Therapieoptionen in Betracht gezogen, die unabhängig von der RET-Fusion und somit für die diesbezüglich unselektierte Patientenpopulation infrage kommen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach Erhalt einer Anti-PD-1- oder Anti-PD-L1-Immuntherapie und / oder

einer platin-basierten Kombinationschemotherapie fortgeschritten ist. Somit werden in der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt mehrere Therapielinien adressiert.

In der Zweitlinienbehandlung wird in Abhängigkeit der Erstlinientherapie zwischen a) Patientinnen und Patienten mit einer PD-1/PD-L1-Antikörper-Monotherapie-Vorbehandlung, b) Patientinnen und Patienten mit einer zytotoxischen Chemotherapie-Vorbehandlung und c) 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 als Vorbehandlung unterschieden.

a) *Nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie*

In den Leitlinien, deren Empfehlungen die Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bereits umfassen, wird für diese Patientengruppe in der Zweitlinientherapie eine zytotoxische Chemotherapie empfohlen, wobei insgesamt der platinhaltigen Chemotherapie der höchste Stellenwert beigemessen wird, analog zur Erstlinientherapie. Diesbezüglich stellt die platinbasierte (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) den bisherigen und aktuellen Therapiestandard dar. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich nicht ableiten, dass eine Kombination im therapeutischen Nutzen eindeutig unter- bzw. überlegen ist. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch im „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie), wobei sich die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten orientieren sollte.

Die Carboplatin-Kombination mit nab-Paclitaxel ist für die Behandlung des NSCLC zugelassen und wird in den Leitlinien ebenfalls empfohlen.

Für Patientinnen und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand ist das Toxizitätsprofil einer platinbasierten Kombinationschemotherapie gegenüber dem zu erwartenden Nutzen unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Kriterien abzuwägen. Alternativ kommt für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance Status 2 eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht, die für diese Patientengruppe, neben der platinbasierten Kombinationschemotherapie, als zweckmäßig angesehen wird.

Hinsichtlich der zugelassenen Anwendungsgebiete von Pemetrexed, Gemcitabin und nab-Paclitaxel wird die Anwendung eines PD-1/ PD-L1-Inhibitors in der Vortherapie in Bezug auf die Zulassung der Arzneimittel nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.

*b) Nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie*

Für Patientinnen und Patienten, bei denen nach einer Erstlinienchemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie angezeigt ist, stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz mit den zytotoxischen Chemotherapeutika Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib sowie den Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab, mehrere Therapieoptionen, teilweise nur unter bestimmten Voraussetzungen, zur Verfügung.

Mit Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, liegen zwei etablierte Chemotherapeutika für die Zweitlinien-Chemotherapie vor, wobei Pemetrexed bei überwiegend plattenepithelialer Histologie nicht angezeigt ist. Für die Kombination aus Docetaxel und Nintedanib, die bei Adenokarzinom-Histologie angezeigt ist, wurde in der Nutzenbewertung gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 18. Juni 2015). In den Leitlinien wird Docetaxel in Kombination mit Nintedanib neben den anderen Chemotherapie-Optionen empfohlen, jedoch gegenüber diesen nicht regelhaft präferiert. Auf Basis der vorliegenden Evidenz werden Docetaxel und Pemetrexed, jeweils als Monotherapie, sowie Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, vorbehaltlich der Tumorphistologie und des unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils, als therapeutisch vergleichbar angesehen.

Für Nivolumab zur Behandlung von Patientinnen und Patienten nach vorheriger Chemotherapie und plattenepithelialer Tumorphistologie wurde in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 4. Februar 2016). Zur Behandlung von Patientinnen und Patienten nach vorheriger Chemotherapie und nicht-plattenepithelialer Tumorphistologie wurde für Nivolumab in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 20. Oktober 2016).

Für Pembrolizumab sowie Atezolizumab, eingesetzt nach vorheriger Chemotherapie, wurde in der Nutzenbewertung jeweils gegenüber Docetaxel ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Pembrolizumab: Beschluss vom 2. Februar 2017, Atezolizumab: Beschluss vom 16. März 2018). Dabei ist Pembrolizumab laut Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  1 %) angezeigt.

Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab führen jeweils im Vergleich mit Docetaxel zu einer signifikanten Verlängerung im Gesamtüberleben und zudem zu einer bedeutsamen Verringerung von Nebenwirkungen. Dementsprechend werden in den Leitlinien die Immuncheckpoint-Inhibitoren gegenüber den zytotoxischen Chemotherapeutika regelhaft präferiert. Allerdings stellen PD-L1 negative Tumoren eine grundsätzliche Ausnahme dar. In diesen Fällen geht aus den Leitlinien



überwiegend keine Empfehlung für eine regelhafte Präferenz der Immuncheckpoint-Inhibitoren gegenüber der zytotoxischen Chemotherapie hervor. Daher werden bei PD-L1 negativen Tumoren auch alternativ zytotoxische Chemotherapeutika als zweckmäßige Vergleichstherapie zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren bestimmt.

Für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte sich in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 1. September 2016). Ebenfalls wurde in der Nutzenbewertung von Afatinib gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 20. Oktober 2016). Unter Berücksichtigung dessen, dass in der vorliegenden Indikation nutzenbewertete Arzneimitteltherapien mit einem Zusatznutzen vorhanden sind, werden die Behandlungsoptionen Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel sowie Afatinib, für die jeweils kein Zusatznutzen festgestellt werden konnte, nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

*c) 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*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet können Patientinnen und Patienten umfasst sein, die entweder im Rahmen einer Erstlinientherapie bereits eine platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit einer PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie erhalten haben oder eine platinhaltige Chemotherapie und eine PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie sequentiell in Erst- und Zweitlinie erhalten haben (unabhängig davon, welche der Therapien zuerst eingesetzt wurde).

Bei der erstgenannten Behandlungssituation der platinhaltigen Chemotherapie in Kombination mit einer PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie handelt es sich um eine recht neue Therapieoption des fortgeschrittenen NSCLC. Sowohl für die Behandlungssituation nach platinhaltiger Chemotherapie in Kombination mit einer PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie als auch für die weitere Behandlung nach sequentieller Therapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einer PD-1/PD-L1-Antikörper-Therapie in Erst- und Zweitlinie liegt keine höherwertige Evidenz auf Basis klinischer Studien vor.

Für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt gemäß Leitlinien eine antineoplastische Folgetherapie infrage unter Berücksichtigung der Vortherapie und Tumorhistologie, wobei als Therapieoptionen Docetaxel, Pemetrexed, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab oder Nintedanib, Erlotinib und Afatinib genannt werden.

Die Empfehlung einer weiteren Therapie mit einem (anderen) PD-1/PD-L1-Antikörper geht aus der vorliegenden Evidenz dabei nicht hervor.

Für die Kombination aus Docetaxel und Nintedanib, die bei Adenokarzinom-Histologie angezeigt ist, wurde in der Nutzenbewertung gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 18. Juni 2015).

Für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte sich in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 1. September 2016).

Für Afatinib zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Plattenepithel-Histologie zeigte sich in der Nutzenbewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 20. Oktober 2016).

Hinsichtlich der vorgenannten Nutzenbewertungen ist allerdings zu beachten, dass diesen die Therapiesituation einer Zweitlinientherapie nach vorausgegangener platinhaltiger Chemotherapie und somit eine von der vorliegenden Therapiesituation in Bezug auf die Vortherapie abweichende Indikation zugrunde lag.

Insgesamt wird vom G-BA in Anbetracht der für die vorliegende Therapiesituation limitierten Evidenz als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib sowie Vinorelbin bestimmt.

Die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst eine Auswahl verschiedener Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, die nach Zulassungsstatus der Arzneimittel und den Empfehlungen in den Leitlinien für das vorliegende Anwendungsgebiet in Betracht kommen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selpercatinib wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Datenbasis:

Im Dossier für die Nutzenbewertung werden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der Zulassungsstudie zu Selpercatinib herangezogen. Hierbei handelt es sich um die Studie LIBRETTO-001, in die Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren unabhängig vom RET-Status und der Vorbehandlung eingeschlossen wurden.

#### LIBRETTO-001

Die Basket-Studie LIBRETTO-001 ist eine seit Mai 2017 laufende, nicht kontrollierte, prospektive Studie in 2 Phasen. In der bereits abgeschlossenen Phase 1 wurde die maximal tolerierbare Dosis bestimmt. In der noch laufenden Phase 2 wurde die ermittelte Dosis angewendet.

#### *Phase 1 der Studie LIBRETTO-001*

In Phase 1 der Studie LIBRETTO-001 wurde eine Dosisescalation mit Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren unabhängig vom RET-Status und der Vorbehandlung, die einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorhergehenden Standardtherapien hatten, untersucht.

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. Die Behandlung

wurde bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Ereignisses, das zum Behandlungsabbruch führte (z. B. Tod) fortgeführt. Beim Auftreten einer Progression konnte die Behandlung bei gegebener Verträglichkeit und unterstelltem klinischen Nutzen in Abstimmung mit dem pharmazeutischen Unternehmer fortgeführt werden.

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

Die Studie wurde in 84 Studienzentren in Australien, Asien, Europa und Nordamerika durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet zieht der pharmazeutische Unternehmer die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und / oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen. Hierbei bildet der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zwei Subpopulationen: Patientinnen und Patienten mit einer Vortherapie (Zweitlinie; n = 81 Patientinnen und Patienten) und Patientinnen und Patienten, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben (Drittlinie und höhere Linien; n = 169 Patientinnen und Patienten).

Zudem reicht der pharmazeutische Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme Auswertungen für Patientinnen und Patienten nach einer zytotoxischen Chemotherapie (Patientenpopulation b)) sowie Auswertungen für Patientinnen und Patienten nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie (Patientenpopulation c)) der Studie LIBRETTO-001 ein.

### Vergleichsdaten

Bei der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 handelt es sich um eine nicht kontrollierte Studie. Somit umfasst diese Studie keine Vergleichsgruppe, mit der die Ergebnisse der Behandlung mit Selpercatinib verglichen werden könnten.

Für einen Vergleich von Selpercatinib hat der pharmazeutische Unternehmer die Studien Shen et al. (2020), Drilon et al. (2016), Mazieres et al. (2019), Guisier et al. (2020) und Hess et al. (2021) ohne Einschränkungen auf die Vortherapien identifiziert. Bei diesen Studien handelt es sich jeweils um einarmige retrospektive Datenerhebungen.

Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer für die von ihm gewählten Patientengruppen (Zweitlinie) und (Drittlinie und höhere Linien) die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen zunächst deskriptiv denen der fünf Studien seines Studienpools gegenüber. Für den Vergleich zum patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben zieht er ausschließlich die Studie Mazieres et al. (2019) in einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich heran.

In seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer für Patientenpopulation b) (Patientinnen und Patienten, die eine Chemotherapie in der Erstlinie erhalten haben) Daten von PD-1/ PD-L1-behandelten Patientinnen und Patienten der Studie

Mazieres et al. (2019) gegenüber Daten der Studie LIBRETTO-001 in einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich ein.

#### Mazieres et al. (2019)

Die Studie Mazieres et al. basiert auf dem internationalen Patientenregister IMMUNOTARGET (24 Zentren in 10 Ländern). Sie umfasst 551 Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs 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 in Abhängigkeit der Treibermutation. Als sekundärer Endpunkt wurde unter anderem das Gesamtüberleben untersucht.

- a) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie

#### Bewertung:

Für Patientenpopulation a) legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 vor. In seinem Dossier teilt der pharmazeutische Unternehmer die Patientinnen und Patienten aus der Studie LIBRETTO-001 mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem 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 einer Vortherapie von denen, die mindestens zwei Vortherapien 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).

Die Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer für die von ihm abweichend gebildete Patientengruppe (Zweitlinie) die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen zunächst deskriptiv denen der fünf Studien seines Studienpools gegenüber. Für den Vergleich zum patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben zieht er die Studie Mazieres et al. (2019) in einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich heran.

Ungeachtet dessen, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer gebildete Patientenpopulation (Anzahl der Vortherapien) nicht der vom G-BA gebildeten Patientenpopulation (Art der Erstlinientherapie) entspricht, handelt es sich hierbei um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Somit sind die Ergebnisse aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer Unsicherheit behaftet, sodass ein Zusatznutzen nur bei hinreichend großen Effekten abgeleitet werden kann. Für den vorgelegten indirekten Vergleich sind die beobachteten Effekte nicht groß genug, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten.

In seiner schriftlichen Stellungnahme stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der LIBRETTO-001 Studie für Patientinnen und Patienten, die eine zytotoxische Chemotherapie in der Erstlinie erhalten haben (Patientenpopulation b), dar und zieht erneut einen nicht-adjustierten Vergleich gegenüber der Studie Mazieres et al. (2019) heran. Ergebnisse der LIBRETTO-Studie-001 für Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper (Patientenpopulation a) werden in der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutische Unternehmers nicht dargestellt. Somit liegen keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientenpopulation a) vor.

#### Fazit:

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Selpercatinib als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine systemische Therapie nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper angezeigt ist, nicht belegt ist.

Selpercatinib kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

b) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie

#### Bewertung:

Für die Patientenpopulation b) legt der pharmazeutische Unternehmer ebenfalls die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 vor. In seinem Dossier teilt der pharmazeutische Unternehmer, wie bereits beschrieben, 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.

Die Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer für die von ihm abweichend gebildete Patientengruppe (Zweitlinie) die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen zunächst deskriptiv denen der fünf Studien seines Studienpools gegenüber. Für den Vergleich zum patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben zieht er die Studie Mazieres et al. (2019) in einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich heran.

Zudem stellt der pharmazeutische Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme Ergebnisse für Patientinnen und Patienten, die eine zytotoxische Chemotherapie in der Erstlinie erhalten haben der LIBRETTO-Studie gegenüber Daten von PD-1/PD-L1 Antikörper-behandelten Patientinnen und Patienten der Studie Mazieres et al. (2019) in einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich für die Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen dar.

Bei den im Dossier sowie in der schriftlichen Stellungnahme vorgelegten indirekten Vergleichen zum patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben handelt es sich jeweils um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Somit sind die Ergebnisse aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer Unsicherheit behaftet, sodass ein Zusatznutzen nur bei hinreichend großen Effekten abgeleitet werden kann. Für die vorgelegten indirekten Vergleiche sind die beobachteten Effekte nicht groß genug, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten. Ungeachtet dessen, sind die vorgelegten indirekten Vergleiche nicht für die Bewertung des Zusatznutzen geeignet, da die Patientinnen und Patienten aus den Studien LIBRETTO-001 und Mazieres et al. (2019) in Bezug auf ihre Therapielinien nicht vergleichbar sind.

#### Fazit:

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Selpercatinib als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine systemische Therapie nach einer Chemotherapie in der Erstlinie angezeigt ist, nicht belegt ist.

Selpercatinib kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

c) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; 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

#### Bewertung:

Für die Patientenpopulation c) legt der pharmazeutische Unternehmer ebenfalls die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 vor.

In seinem Dossier teilt der pharmazeutische Unternehmer 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, wie bereits beschrieben, nach Anzahl der Vortherapien auf. Hierbei bildet der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zwei Subpopulationen: Patientinnen und Patienten mit einer Vortherapie (Zweitlinie) und Patientinnen und Patienten, die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben (Drittlinie und höhere Linien). Letztere Teilpopulation zieht der pharmazeutische für die vom G-BA bestimmte Patientenpopulation c) heran und stellt die Ergebnisse zunächst deskriptiv denen der fünf Studien seines Studienpools für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen gegenüber. Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben zieht er die Studie Mazieres et al. (2019) in einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich heran.

Ungeachtet dessen, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Teilpopulation (Drittlinie und höhere Linien) nicht für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientenpopulation c) geeignet ist, handelt es sich hierbei um einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien. Somit sind die Ergebnisse aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer Unsicherheit behaftet, sodass ein Zusatznutzen nur bei hinreichend großen Effekten abgeleitet werden kann. Für den vorgelegten indirekten Vergleich sind die beobachteten Effekte nicht groß genug, als dass sie nicht ausschließlich durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten.

In seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer zudem Auswertungen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen für Patientinnen und Patienten nach sequenzieller Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer platinhaltigen Chemotherapie der Studie LIBRETTO-001 ein. Daten zu der Subpopulation der Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie liegen indes nicht vor.

Die Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-001 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

#### Fazit:

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Selpercatinib als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine systemische Therapie 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 angezeigt ist, nicht belegt ist.

Selpercatinib kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.



#### 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Die Nutzenbewertung erfolgt für das neue Arzneimittel Retsevmo mit dem Wirkstoff Selpercatinib.

Dieses Arzneimittel wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Retsevmo ist zugelassen als Monotherapie bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/ oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientenpopulationen unterschieden.

- a) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- 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 ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)

Für die Nutzenwertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 zur Behandlung mit Selpercatinib vorgelegt. Es handelt sich hierbei um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst.

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Selpercatinib als Monotherapie bei Erwachsenen mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie nach einer Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper angezeigt ist, nicht belegt ist.

Selpercatinib kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

- b) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- 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 (TPS  $\geq$  1 %))

*oder*

- Atezolizumab

*oder*

- Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)

Für die Nutzenwertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 zur Behandlung mit Selpercatinib vorgelegt. Es handelt sich hierbei um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst. Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Selpercatinib als Monotherapie bei Erwachsenen mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine systemische Therapie nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie angezeigt ist, nicht belegt ist.

Selpercatinib kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

- c) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen NSCLC, bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; 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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

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.

Für die Nutzenwertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 zur Behandlung mit Selpercatinib vorgelegt. Es handelt sich hierbei um eine nicht kontrollierte Studie, die somit keine Vergleichsgruppe umfasst. Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Selpercatinib als Monotherapie bei Erwachsenen mit RET-Fusions-positivem NSCLC, bei denen eine systemische Therapie 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 angezeigt ist, nicht belegt ist.

Selpercatinib kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Einzelfällen eine relevante Therapieoption darstellen.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird die prognostizierte Inzidenz für 2021 (60 333 Patientinnen und Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatientinnen und -patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 % (44 405 bis 50 439 Patientinnen und Patienten).

2. Davon befinden sich 51,8 % bis 61,6 % der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB und IV bei Erstdiagnose (23 002 bis 31 070 Patientinnen und Patienten). Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in Stadium I und IIA, die im Jahr 2021 in Stadium IV progredieren beträgt 5 866 bis 8 364 Patientinnen und Patienten. In der Summe beträgt die Anzahl 28 868 bis 39 434 Patientinnen und Patienten im Tumorstadium IIIB und IV.

3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 96,1 % der Fälle durchgeführt (22 200 bis 37 896 Patientinnen und Patienten).

4. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion liegt bei 0,6 % bis 0,9 % (133 bis 341 Patientinnen und Patienten).

5. Davon haben als Erstlinienbehandlung

5a. 11,0 % bis 16,9 % (15 bis 58 Patientinnen und Patienten) eine Monotherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper erhalten,

5b. 48,3 % bis 57,5 % (64 bis 194 Patientinnen und Patienten) eine Chemotherapie erhalten oder

5c. 31,5 % bis 33,4 % (42 bis 114 Patientinnen und Patienten) einen PD-1 / PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie.

In der Summe beträgt der Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine der genannten Therapieoptionen in der Erstlinie erhalten haben 98,6 % bis 100 % (131 bis 341 Patientinnen und Patienten) bezogen auf Schritt Nummer 4. Davon haben

6. 38,7 % bis 45,9 % Patientinnen und Patienten eine Zweitlinienbehandlung erhalten (51 bis 157 Patientinnen und Patienten). Davon haben als Erstlinienbehandlung

6a. 6 bis 26 Patientinnen und Patienten eine Monotherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper erhalten (Patientenpopulation a),

6b. 25 bis 90 Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie erhalten (Patientenpopulation b) und

6c. 16 bis 52 Patientinnen und Patienten eine Monotherapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und eine platinhaltige Chemotherapie (Teilpopulation c1).

7. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Drittlinientherapie erhalten, beträgt 30,0 % bis 40,0 % (15 bis 63 Patientinnen und Patienten; Teilpopulation c2).

8. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 88,3 % ergeben sich aus Schritt 6a-c und 7 5 bis 138 Patientinnen und Patienten nach einer vorangegangenen Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und / oder einer Chemotherapie, davon

8a. 5 bis 23 Patientinnen und Patienten mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper als Erstlinienbehandlung (Patientenpopulation a),

8b. 22 bis 79 Patientinnen und Patienten mit Chemotherapie als Erstlinienbehandlung (Patientenpopulation b) und

8c. 14 bis 46 Patientinnen und Patienten mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper und platinhaltiger Chemotherapie als Erstlinienbehandlung (Teilpopulation c1) sowie 14 bis 55 Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien (Teilpopulation c2). In der Summe beträgt die Anzahl der Patientinnen und Patienten nach einer 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 28 bis 101 Patientinnen und Patienten (Patientenpopulation c).

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Retsevmo (Wirkstoff: Selpercatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Juli 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Selpercatinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom erfahrene

Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

#### *RET Testung*

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

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2021).

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Cisplatin wird je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Gemcitabin 75 - 100 mg/m<sup>2</sup>, in Kombination mit Docetaxel und Pemetrexed 75 mg/m<sup>2</sup> und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>.

Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt. Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m<sup>2</sup> bzw. AUC 6.0. Für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel wird laut Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> abgestellt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib	kontinuierlich 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; 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))				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2	34,8
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2	34,8
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				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2	34,8
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Vinorelbin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	2	34,8
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	3	52,2
Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)				
Gemcitabin	an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	3	39
Vinorelbin	1 x alle 7 Tage	52,1 Zyklen	1	52,1
b) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Pemetrexed <sup>2</sup>	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1 Zyklen	1	26,1
Pembrolizumab <sup>3</sup>	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
	oder 1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7 Zyklen	1	8,7
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib <sup>4</sup>				

<sup>2</sup> nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie

<sup>3</sup> nur für Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1)

<sup>4</sup> nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Nintedanib	2 x täglich an Tag 2-21 eines 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	20	348
c) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; 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				
Afatinib	1x täglich	365 Tage	1	365
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Erlotinib	1x täglich	365 Tage	1	365
Vinorelbin	1 x alle 7 Tage	52,1 Zyklen	1	52,1
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Ramucirumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	1	17,4
Nintedanib	2 x täglich an Tag 2-21 eines 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen	20	348

#### Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.



Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>5</sup>.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib	160 mg	320 mg	4 x 80 mg	365	1460 x 80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; 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))					
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg
	80 mg/m <sup>2</sup> = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m <sup>2</sup> = 2375 mg	2 375 mg	1 x 2 000 mg x 2 x 200 mg	34,8	34,8 x 2 000 mg + 69,6 x 200 mg
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 + 1 x 150 mg	17,4	17,4 x 150 mg + 34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
Vinorelbin	25 mg/m <sup>2</sup> = 47,5 mg -	47,5 mg -	1 x 50 mg -	34,8	34,8 x 50 mg -

<sup>5</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	30 mg/m <sup>2</sup> = 57 mg	57 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg		34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg
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					
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 2 x 150 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 34,8 x 150 mg + 17,4 x 50 mg
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m <sup>2</sup> =2375 mg	2375 mg	1 x 2 000 mg x 2 x 200 mg	34,8	34,8 x 2 000 mg + 69,6 x 200 mg
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 + 1 x 150 mg	17,4	17,4 x 150 mg + 34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
Vinorelbin	25 mg/m <sup>2</sup> = 47,5 mg -  30 mg/m <sup>2</sup> = 57 mg	47,5 mg -  57 mg	1 x 50 mg -  1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg -  34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel					
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 2 x 150 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 34,8 x 150 mg + 17,4 x 50 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg
Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)					
Gemcitabin	1 000 mg/ m <sup>2</sup> = 1 900 mg	1 900 mg	1 x 2 000 mg	39	39 x 2 000 mg
Vinorelbin	25 mg/m <sup>2</sup> = 47,5 mg -  30 mg/m <sup>2</sup> = 57 mg	47,5 mg -  57 mg	1 x 50 mg -  1 x 50 mg + 1 x 10 mg	52,1	52,1 x 50 mg -  52,1 x 50 mg + 52,1 x 10 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
b) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie					
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 100 mg + 1 x 40 mg	26,1	52,2 x 100 mg + 26,1 x 40 mg
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Atezolizumab	1 200 mg	1 200 mg	1 x 1 200 mg	17,4	17,4 x 1 200 mg
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib					
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Nintedanib	200 mg	400 mg	4 x 100 mg	348	1 392 x 100 mg
c) Erwachsene mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), bei denen eine systemische Therapie angezeigt ist; 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					
Afatinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365	365 x 40 mg
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
Erlotinib	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg
Vinorelbin	25 mg/m <sup>2</sup> = 47,5 mg -	47,5 mg -	1 x 50 mg -	52,1	52,1 x 50 mg -
	30 mg/m <sup>2</sup> = 57 mg	57 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg		52,1 x 50 mg + 52,1 x 10 mg
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Ramucirumab	10 mg/kg = 770 mg	770 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	17,4	17,4 x 500 mg + 52,2 x 100 mg
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib					
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Nintedanib	200 mg	400 mg	4 x 100 mg	348	1392 x 100 mg

#### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib	60 HKP	7 380,94 €	1,77 €	418,25 €	6 960,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab 1200 mg	1 IFK	4 128,95 €	1,77 €	232,53 €	3 894,65 €
Afatinib 40 mg	28 FTA	2 514,99 €	1,77 €	140,35 €	2 372,87 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,38 €	1,77 €	1,11 €	31,50 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	82,79 €	1,77 €	3,40 €	77,62 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,57 €	1,77 €	13,74 €	285,06 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaugabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,26 €	1,77 €	0,30 €	15,19 €
Cisplatin 50 mg	50 IFK	47,43 €	1,77 €	1,73 €	43,93 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,31 €	1,77 €	3,10 €	71,44 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	1 397,36 €	1,77 €	175,44 €	1 220,15 €
Erlotinib 150 mg	30 FTA	754,46 €	1,77 €	35,28 €	717,41 €
Gemcitabin 200 mg	1 IFK	28,57 €	1,77 €	0,83 €	25,97 €
Gemcitabin 2000 mg	21 IFK	193,96 €	1,77 €	8,68 €	183,51 €
nab- Paclitaxel 100 mg	1 PIS	429,09 €	1,77 €	52,91 €	374,41 €
Nintedanib 100 mg	120 WKA	2 761,03 €	1,77 €	0,00 €	2 759,26 €
Nivolumab 100 mg	1 IFK	1 344,24 €	1,77 €	73,81 €	1 268,66 €
Nivolumab 40 mg	1 IFK	544,32 €	1,77 €	29,53 €	513,02 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	303,80 €	1,77 €	13,89 €	288,14 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	450,59 €	1,77 €	20,86 €	427,96 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	3 037,06 €	1,77 €	170,17 €	2 865,12 €
Pemetrexed 500 mg	1 PIK	601,47 €	1,77 €	28,02 €	571,68 €
Ramucirumab 500 mg	1 IFK	2 141,07 €	1,77 €	119,00 €	2 020,30 €
Ramucirumab 100 mg	1 IFK	440,91 €	1,77 €	23,80 €	415,34 €
Vinorelbin 10 mg	1 IFK	41,39 €	1,77 €	3,84 €	35,78 €
Vinorelbin 50 mg	1 IFK	156,44 €	1,77 €	18,40 €	136,27 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, IFK = Infusionslösungskonzentrat, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension; WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Tabax: 15. August 2021

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung.

Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Selpercatinib							
-							
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Cisplatin							
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	17,4	158,51 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1.000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	17,4	170,07 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		263,11 €
Paclitaxel							
Dexamethason 20 mg <sup>6</sup>	50 TAB	118,61 €	1,77 €	0,00 €	116,84 €	17,4	81,32 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	18,62 €	1,77 €	1,92 €	14,93 €	17,4	103,91 €
Cimetidin 300 mg i.v. <sup>6</sup>	10 IFK x 200 mg	21,55 €	1,77 €	0,00 €	19,78 €	17,4	68,83 €

<sup>6</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Pemetrexed							
Dexamethason <sup>6</sup> 2 x 4 mg	100 TAB 4 mg	79,27 €	1,77 €	5,40 €	72,10 €	52,2	75,27 €
Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag	100 x 400 µg TAB	16,21 €	0,81 €	2,36 €	13,04 €	365	47,60 € - 95,19 €
Vitamin B12 <sup>6</sup> 1.000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1.000 µg ILO	7,40 €	0,37 €	0,33 €	6,70 €	5,8	3,89 €
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; TAB = Tabletten							

### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

#### **4.      **Verfahrensablauf****

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Mai 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Februar 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 12. März 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Selpercatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 12. März 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Selpercatinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Juni 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juni 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Juli 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 26. Juli 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. August 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. September 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.



## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Mai 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2022	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	13. Juli 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	04.08.2021; 18.08.2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. August 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. September 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken