

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom,
nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie)

Vom 15. Dezember 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Selpercatinib (Retsevmo) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	9
2.1.4	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	13
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung.....	14
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	16
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	16
2.4	Therapiekosten	17
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Selpercatinib eingesetzt werden können	25
3.	Bürokratiekostenermittlung	26
4.	Verfahrensablauf	26

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 die 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

Der Wirkstoff Selpercatinib (Retsevmo) wurde am 15. März 2021 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 21. Juni 2022 hat Selpercatinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. Juni 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Selpercatinib mit dem neuen Anwendungsgebiet: „Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit

fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Oktober 2022 auf den Internetseiten des G-BA (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 vorgetragenen 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 Methoden¹ 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-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.12.2022):

Es handelt sich um eine Indikationserweiterung für Selpercatinib als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen in der Erstlinie, die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

Die Indikation zur Behandlung Erwachsener mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/ oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen, ist Gegenstand des Beschlusses über die Nutzenbewertung von Selpercatinib vom 02. September 2021.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % der Tumorzellen; Erstlinienbehandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

- b) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer PD-L1-Expression $<$ 50 % der Tumorzellen; Erstlinienbehandlung

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

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen und bei nicht-plattenepithelialer Histologie)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur bei plattenepithelialer Histologie)

oder

- Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)

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. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC die Wirkstoffe Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin; Afatinib, Erlotinib, Nintedanib, Pralsetinib; Atezolizumab, Bevacizumab, Cemiplimab, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Ramucirumab zur Verfügung.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selpercatinib keine andere molekular stratifizierte Therapie (gerichtet gegen ALK, BRAF, EGFR, -Exon-20, KRAS p.G12C, METex14, NTRK oder ROS1) in Betracht kommt. Arzneimittel zur Behandlung des NSCLC mit ALK-Translokationen, METex14-Skipping-Veränderung, BRAF-, EGFR-, -Exon-20-, KRAS p.G12C-, NTRK- oder ROS1-Mutationen werden daher nicht berücksichtigt.

- 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 im vorliegenden Anwendungsgebiet daher nicht in Betracht.
- zu 3. Für das fortgeschrittene NSCLC liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu den Wirkstoffen, Afatinib, Atezolizumab, Cemiplimab, Ipilimumab, Nintedanib, Nivolumab, Pembrolizumab, Ramucirumab und Pralsetinib vor.

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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 Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selpercatinib keine andere molekular stratifizierte Therapie (gerichtet gegen ALK, BRAF, EGFR, -Exon-20, KRAS p.G12C, METex14, NTRK oder ROS1) in Betracht kommt.

Aus der vorliegenden Evidenz ergeben sich 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, die sich in der Erstlinie befinden und Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach Erhalt einer vorherigen Therapie weiter fortgeschritten ist. In einem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren wurde die Anwendung von Selpercatinib bei Patientinnen und Patienten nach Vorbehandlung mit Platin-basierter Chemotherapie und/ oder einer Immuntherapie bereits bewertet (Beschluss vom 21. September 2021). Aufgrund der Indikationserweiterung wird in der hier vorliegenden Bewertung ausschließlich die Erstlinienbehandlung im Indikationsgebiet betrachtet.

In der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC werden aufgrund der vorliegenden Evidenz zu Therapieoptionen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression zwei Teilpopulationen mit einem Trennwert der PD-L1-Expression von 50 % differenziert.

a) *Erstlinientherapie PD-L1-Expression \geq 50 %*

Aktuelle Leitlinien empfehlen für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression von \geq 50 % unabhängig vom histologischen Status eine Pembrolizumab-Monotherapie. In der entsprechenden Nutzenbewertung ergab sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Platin-basierten Chemotherapie (Beschluss vom 3. August 2017).

Für das nicht-plattenepitheliale NSCLC wurde zudem Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie in der Patientengruppe mit einer PD-L1-Expression von \geq 50 % nutzenbewertet (Beschluss vom 19. September 2019). Die Datengrundlage dieser Bewertung war ein adjustierter indirekter Vergleich gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie. Es zeigte sich ein Vorteil für das Gesamtüberleben mit jedoch relevanten Subgruppenunterschieden, weshalb sich das Ausmaß des Zusatznutzens in Bezug auf die gesamte Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression \geq 50 % nicht quantifizieren lässt. Zudem war eine Bewertung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht möglich. Im Ergebnis, wurde ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt. Für den vorliegenden Beschluss wird Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie für die vorliegende Patientengruppe nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für das plattenepitheliale NSCLC ist die Kombination aus Pembrolizumab plus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel für die Erstlinie zugelassen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von \geq 50 % auf den Tumorzellen bzw. einem TPS \geq 50 % wurde durch den G-BA mit Beschluss vom 19. September 2019 kein Zusatznutzen gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie

festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Diese Kombinationstherapie wird für die vorliegende Patientenpopulation daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Mit den Kombinationstherapien aus Atezolizumab plus Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin sowie Atezolizumab plus nab-Paclitaxel und Carboplatin stehen für das nicht-plattenepitheliale NSCLC zwei weitere Behandlungsoptionen zur Verfügung. In den entsprechenden Nutzenbewertungen wurde für beide Kombinationstherapien für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (jeweils Pembrolizumab Monotherapie) festgestellt (Beschlüsse vom 2. April 2020). Vor dem Hintergrund der zuvor genannten alternativen Behandlungsoptionen, für die ein Zusatznutzen festgestellt werden konnte, werden die Atezolizumab-Kombinationstherapien für den vorliegenden Beschluss nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Weiterhin steht die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab und 2 Zyklen Platin-basierter Chemotherapie als weitere Behandlungsoption zur Verfügung. In der Nutzenbewertung konnte für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ kein Zusatznutzen gegenüber der Pembrolizumab Monotherapie festgestellt werden (Beschlüsse vom 3. Juni 2021). Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Platin-basierter Chemotherapie wird unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Nutzenbewertung in Relation zu den oben angegebenen Behandlungsoptionen für den vorliegenden Beschluss nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe bestimmt.

Zudem stehen mit Atezolizumab als Monotherapie sowie Cemiplimab als Monotherapie weitere Behandlungsoptionen für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ zur Verfügung.

Für Atezolizumab als Monotherapie stellte der G-BA im Nutzenbewertungsverfahren für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs fest, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss vom 19. November 2021). In der Nutzenbewertung von Cemiplimab als Monotherapie wurde mit Beschluss vom 20. Januar 2022 kein Zusatznutzen festgestellt; es lagen keine geeigneten Daten vor. Die Wirkstoffe werden für den vorliegenden Beschluss nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC steht die noch recht neue Therapieoption Pralsetinib zur Verfügung. In der dazugehörigen Nutzenbewertung wurde kein Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 16. Juni 2022). Für den vorliegenden Beschluss wird Pralsetinib nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Auf dieser Datenbasis bestimmt der G-BA Pembrolizumab als Monotherapie als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$.

b) *Erstlinientherapie, PD-L1-Expression < 50 %*

Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression $< 50\%$ stellt laut der vorliegenden Evidenz eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie (Cis- oder Carboplatin) mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) einen Therapiestandard dar. Aus der Evidenz lässt sich jedoch keine Präferenz für eine bestimmte Kombination ableiten. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch für Patientinnen und Patienten als „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie), wobei sich die Auswahl der Platinkomponente am unterschiedlichen Toxizitätsprofil und an bestehenden Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten orientieren sollte.

Nab-Paclitaxel ist in Kombination mit Carboplatin für die Erstlinienbehandlung des NSCLC zugelassen. In den Leitlinien wird diese Kombination im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen, daher stuft der G-BA nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin als eine weitere zweckmäßige Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % ein.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (Beschluss vom 19. September 2019) für Patientinnen und Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von < 50 % ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Pemetrexed in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie festgestellt. Für die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird berücksichtigt, dass eine Meta-Analyse von zwei randomisierten kontrollierten Studien die Datenbasis für diese Teilpopulation bildet. Insgesamt sieht der G-BA auch diese Therapieoption als eine weitere zweckmäßige Vergleichstherapie (nur bei nicht-plattenepithelialer Histologie) für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % an.

Für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-)Paclitaxel wurde für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % mit Beschluss vom 19. September 2019 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für das plattenepitheliale NSCLC ausgesprochen. Auf dieser Datenbasis bestimmt der G-BA auch Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-)Paclitaxel als eine weitere zweckmäßige Vergleichstherapie.

Für die Kombinationstherapien aus Atezolizumab plus Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin sowie Atezolizumab plus nab-Paclitaxel und Carboplatin beim nicht-plattenepithelialen NSCLC wurde in den jeweiligen Nutzenbewertungen für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % (TPS) kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt (Beschlüsse vom 2. April 2020). Vor dem Hintergrund der zuvor genannten alternativen Behandlungsoptionen, für die ein Zusatznutzen festgestellt werden konnte, werden die Atezolizumab-Kombinationstherapien für den vorliegenden Beschluss nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt.

Für Atezolizumab als Monotherapie lagen dem Nutzenbewertungsverfahren für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % (TPS) keine Daten vor, so dass der Zusatznutzen nicht belegt ist (Beschluss vom 19. November 2021). Atezolizumab wird für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Weiterhin steht Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen Platin-basierter Chemotherapie zur Verfügung. In der Nutzenbewertung konnte für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Platin-basierte Chemotherapie) festgestellt werden (Beschlüsse vom 3. Juni 2021). In Relation zu den Ergebnissen der Nutzenbewertung zu den oben angegebenen alternativen Behandlungsoptionen wird die Kombination aus Nivolumab, Ipilimumab und 2 Zyklen Platin-basierter Chemotherapie für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG-Performance Status (PS) 2) gibt es keine eindeutigen Empfehlungen in den Leitlinien. Vor dem Hintergrund des Toxizitätsprofils einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie gegenüber dem zu erwartenden Nutzen sollte hier eine Abwägung unter Berücksichtigung patientenindividueller Kriterien erfolgen. Diesbezüglich wird für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2 alternativ zur Kombinationschemotherapie eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin als zweckmäßig angesehen.

Für Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC steht die noch recht neue Therapieoption Pralsetinib zur Verfügung. In der dazugehörigen Nutzenbewertung wurde kein Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 16. Juni 2022). Für den vorliegenden Beschluss wird Pralsetinib nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der Gesamtschau werden vom G-BA für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum, Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum, Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel, Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen nachgewiesen werden.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selpercatinib wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % der Tumorzellen; Erstlinienbehandlung

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinienbehandlung

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

- a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % der Tumorzellen; Erstlinienbehandlung

und

- b) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinienbehandlung

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.

Die Studie wird in 84 Studienzentren in 16 Ländern in Europa, Nordamerika und Asien-Pazifik durchgeführt.

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 maßgebliche Kohorte 2 wurden Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren mit RET-Fusion ohne vorherige 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 Ansprechrare. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet zieht der pharmazeutische Unternehmer die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC heran, die bisher keine Therapie in der Erstlinie erhalten haben.

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 Gautschi 2017, Lee 2020, Shen 2020 (alle drei mit Intervention Chemotherapie [verschiedene Regime]) und Bhandari 2021 (Intervention: Programmed Cell Death 1 [PD-1]- / Programmed Cell Death-Ligand 1 [PD-L1]-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie) vorgelegt. Bei diesen Studien handelt es sich jeweils um retrospektive Datenerhebungen, wobei in den drei vorgelegten Studien mit Chemotherapie-Intervention weder Angaben zur Behandlungs- oder Beobachtungsdauer noch zur PD-L1-Expression der Tumorzellen vorliegen. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer für die von ihm gewählte Patientengruppe (Erstlinie) die Ergebnisse des Datenschnitts 4 (15.06.2021) zu den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben (PFS) und Tumoransprechen zunächst deskriptiv denen der vier Studien seines Studienpools gegenüber. Auf Basis der deskriptiven Gegenüberstellung berechnet der pharmazeutische Unternehmer für den Endpunkt Tumoransprechen zusätzlich näherungsweise relative Risiken mit 95 %-Konfidenzintervallen und p-Werten.

Aus der Studie Shen 2020 standen für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS Kaplan-Meier-Kurven zur Verfügung, welche für Ereigniszeitanalysen herangezogen wurden. Auf Basis dieser Daten legt der pharmazeutische Unternehmer sowohl nicht gewichtete Vergleiche als auch Matching-adjusted-indirect-Comparison (MAIC)-Analysen vor.

Gautschi 2017 (Chemotherapie)

Die Studie Gautschi 2017, welche in insgesamt 29 Studienzentren in Europa, Asien und den Vereinigten Staaten durchgeführt wurde, umfasst 165 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC, welche zwischen Juni 2015 und April 2016 identifiziert wurden. Die Patientinnen und Patienten konnten bereits 1 oder mehrere Vortherapie(n) bestehend aus einem RET-Inhibitor oder einer systemischen Chemotherapie erhalten haben. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt 84 dieser Patientinnen und Patienten für den Vergleich des Gesamtüberlebens und PFS, welche in der Erstlinie eine Platin-basierte Chemotherapie, vorwiegend in Kombination mit Pemetrexed (66 der 84 Patientinnen und Patienten), erhalten haben.

Lee 2020 (Chemotherapie)

In die Studie Lee 2020 wurden 59 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC eingeschlossen, die zwischen Januar 2006 und Januar 2018 im Samsung Medical Center in Seoul (Südkorea) behandelt wurden. Die Patientinnen und Patienten konnten bereits eine oder mehrere Vortherapien(n) erhalten haben, wozu jedoch keine weiteren Angaben vorliegen. Für den Vergleich des Tumoransprechens berücksichtigt der pharmazeutische

Unternehmer 36 Patientinnen und Patienten, die eine Pemetrexed-basierte Chemotherapie in der Erstlinie erhielten.

Shen 2020 (Chemotherapie)

Die Studie Shen 2020 umfasst 62 erwachsene Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC (davon 50 im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium), welche in 10 Krankenhäusern in China zwischen 2011 und 2018 identifiziert wurden und bereits eine Vortherapie erhalten haben konnten, zu der jedoch keine weiteren Angaben vorliegen. Für den Vergleich zieht der pharmazeutische Unternehmer 38 Patientinnen und Patienten heran, die in der Erstlinie eine Platin-basierte Chemotherapie mit oder ohne Pemetrexed oder Pemetrexed als Monotherapie erhielten und für die Daten zum Gesamtüberleben und PFS vorlagen. Zur Beobachtungsdauer können auf Basis der hier zur Verfügung stehenden Kaplan-Meier-Kurve lediglich Annahmen getroffen werden.

Bhandari 2021 (PD-1-/ PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer Platin-basierten Chemotherapie)

In der Studie Bhandari 2021, welche auf der Flatiron Health-Foundation Medicine Clinico-Genomic Datenbank (CGDB) sowie der Guardant Health Datenbank (GHD) basiert, wurden die Daten von insgesamt 69 Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC analysiert. Für seine Vergleiche berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich 12 Patientinnen und Patienten aus der CGDB, welche Carboplatin, Pemetrexed und Pembrolizumab in der Erstlinie erhalten haben. Es liegen jedoch weder Daten zum epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)- oder anaplastischen Lymphomkinase (ALK)-Mutationsstatus noch zur Histologie der Tumore dieser Patientinnen und Patienten vor. Zudem liegen für 45 % der 69 Patientinnen und Patienten Angaben zur PD-L1-Expression vor (unterteilt in ≥ 1 % und < 1 % der Tumorzellen).

Methodik des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien

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

Die vorgelegten MAIC-Analysen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkompator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten. Es liegen für den einzigen patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben zudem keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines Vergleichs einzelner Arme aus verschiedenen Studien sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.

Gesamtbewertung

Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen 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 seine Teilpopulation in der Erstlinie die Ergebnisse des Datenschnitts 4 (15.06.2021) zu den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen zunächst deskriptiv denen der vier Studien seines Studienpools gegenüber und führt anschließend ungeeignete MAIC-Analysen ohne Brückenkompator durch.

Zudem liegt in den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Vergleichen einzelner Arme aus verschiedenen Studien keine Unterteilung nach PD-L1-Expression vor. Somit ist nicht überprüfbar, ob die Patientinnen und Patienten in den Studien auf Vergleichsseite eine Therapie entsprechend der Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten haben.

Unabhängig von der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Vergleichsstudien sind die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Vergleiche nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib geeignet.

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 fortgeschrittenem NSCLC in der Erstlinie nicht belegt ist.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Selpercatinib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, der EMA weitere klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Selpercatinib zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA, dass die Ergebnisse der Phase III Studie LIBRETTO-431 (J2G-MC-JZJC) vorgelegt werden, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit RET-Fusions-positivem fortgeschrittenem NSCLC im Vergleich zur Behandlung mit einer Platin-basierten- und einer Pemetrexed-Therapie mit oder ohne Pembrolizumab zu bestätigen. Der finale klinische Studienbericht wird für den 31. Dezember 2024 erwartet.

Die Patientenpopulation der Studie LIBRETTO-431 umfasst unter anderem Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten NSCLC, die noch keine systemische Therapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben (Erstlinientherapie). Somit werden klinische Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus der Studie LIBRETTO-431 erwartet, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels in der Erstlinie relevant sein können. Vor diesem Hintergrund ist es gerechtfertigt, den Beschluss für beide Patientengruppen zeitlich zu befristen, bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine

Einbeziehung der erwarteten Ergebnisse aus der Studie LIBRETTO-431 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 31. Dezember 2025 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung

Für die erneute Nutzenbewertung von Selpercatinib in der Erstlinie nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse aus dem finalen klinischen Studienbericht zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie LIBRETTO-431 vorgelegt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Selpercatinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Selpercatinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 Verfo). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Selpercatinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 Verfo) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Retsevmo mit dem Wirkstoff Selpercatinib.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen:

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit:

- fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Erstlinienbehandlung des RET-Fusions-positiven NSCLC, wobei 2 Patientengruppen unterschieden wurden:

a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinienbehandlung

und

b) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinienbehandlung

Zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Pembrolizumab bestimmt.

Für die Nutzenwertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der noch laufenden, prospektiven Basket-Studie 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 mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen in der Erstlinientherapie nicht belegt ist.

Zu Patientengruppe b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst eine Platin-basierte (Cisplatin/Carboplatin) Chemotherapie, die auch mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (Pembrolizumab) mit oder ohne Pemetrexed, Paclitaxel oder nab-Paclitaxel kombiniert werden kann. Für Erwachsene mit einem ECOG-Performance-Status 2 kann alternativ auch eine Monochemotherapie in Betracht kommen.

Für die Nutzenwertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der noch laufenden, prospektiven Basket-Studie 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 mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ der Tumorzellen in der Erstlinientherapie nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

Für die Anzahl der deutschen Patientinnen und 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 50 483 Patientinnen und Patienten).
2. Davon befinden sich 51,8 % bis 61,6 % der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB und IV bei Erstdiagnose (23 001 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. In der Summe beträgt die Anzahl 28 867 bis 39 434 Patientinnen und Patienten im Tumorstadium IIIB und IV.
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 96,1 % der Fälle durchgeführt (22 199 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. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression ≥ 50 % der Tumorzellen beträgt 25,9 % bis 28,9 % (35 bis 99 Patientinnen und Patienten) und einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen 71,1 % bis 74,1 % (95 bis 253 Patientinnen und Patienten).
6. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,3 % ergeben sich in der Erstlinientherapie 114 bis 310 Patientinnen und Patienten (PD-L1 Expression ≥ 50 %: 30 bis 87 Patientinnen und Patienten; PD-L1 Expression < 50 %: 84 bis 223 Patientinnen und Patienten)

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: 6. Dezember 2022):

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-kleinzelligem 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

Die Auswahl der Patientinnen und Patienten zur Behandlung des RET-Fusions-positiven fortgeschrittenen NSCLC sollte auf einer validierten Testmethode basieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2022).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib	2x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
<i>Pembrolizumab als Monotherapie</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage- Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage- Zyklus	8,7	1	8,7
Patientenpopulation b)				
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed²)</i>				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage- Zyklus	17,4	1	17,4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage- Zyklus	17,4	2	34,8

² außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed²)</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie³</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7

³ nur für Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen und bei nicht-plattenepithelialer Histologie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel⁴</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin⁵</i>				
Gemcitabin	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	3	39
Vinorelbin	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

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.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem

⁴ nur bei plattenepithelialer Histologie

⁵ nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung

Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

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.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁶.

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/m², in Kombination mit Docetaxel, Pemetrexed und Pembrolizumab 75 mg/m² und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m².

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/m² bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve). Für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel wird laut Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von AUC 6.0 abgestellt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib	160 mg	320 mg	4 x 80 mg	365	1 460 x 80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
<i>Pembrolizumab als Monotherapie</i>					
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
Patientenpopulation b)					
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed²)</i>					

⁶ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cisplatin	75 mg/m ² = 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 ² = 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 ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² = 47,5 mg - 30 mg/m ² = 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
Gemcitabin	1 250 mg/m ² = 2 375 mg	2 375 mg	1 x 2 000 mg + 2 x 200 mg	34,8	34,8 x 2 000 mg + 69,6 x 200 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed²)</i>					
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 450 mg + 1 x 50 mg	17,4	34,8 x 450 mg + 17,4 x 50 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² = 47,5 mg - 30 mg/m ² = 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
Gemcitabin	1 250 mg/m ² = 2 375 mg	2 375 mg	1 x 2 000 mg + 2 x 200 mg	34,8	34,8 x 2 000 mg + 69,6 x 200 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	2 x 80 mg	17,4	34,8 x 80 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>					
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 450 mg + 1 x 50 mg	17,4	34,8 x 450 mg + 17,4 x 50 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie²</i>					
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
Cisplatin	75 mg/m ² = 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
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 450 mg + 1 x 50 mg	17,4	34,8 x 450 mg + 17,4 x 50 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
<i>Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel³</i>					
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
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 450 mg + 1 x 50 mg	17,4	34,8 x 450 mg + 17,4 x 50 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg
nab- Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin⁴</i>					
Gemcitabin	1 000 mg/ m ² = 1 900 mg	1 900 mg	1 x 2 000 mg	39	39 x 2 000 mg
Vinorelbin	25 mg/m ² = 47,5 mg – 30 mg/mg ² = 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

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib 80 mg	112 HKP	4 119,95 €	1,77 €	232,00 €	3 886,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carboplatin 450 mg	1 IFK	228,21 €	1,77 €	10,29 €	216,15 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,63 €	1,77 €	1,11 €	31,75 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,55 €	1,77 €	3,10 €	71,68 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,67 €	1,77 €	1,73 €	44,17 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,49 €	1,77 €	0,30 €	15,42 €
Docetaxel 80 mg	1 IFK	415,86 €	1,77 €	19,20 €	394,89 €
Gemcitabin 200 mg	1 IFK	28,81 €	1,77 €	0,83 €	26,21 €
Gemcitabin 2 000 mg	1 IFK	194,20 €	1,77 €	8,68 €	183,75 €
nab-Paclitaxel 100 mg	1 PIS	429,33 €	1,77 €	52,91 €	374,65 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	304,03 €	1,77 €	13,89 €	288,37 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	450,83 €	1,77 €	20,86 €	428,20 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	3 035,99 €	1,77 €	170,10 €	2 864,12 €
Pemetrexed 1 000 mg	1 IFK	2 239,34 €	1,77 €	106,80 €	2 130,54 €
Vinorelbin 10 mg	1 IFK	38,87 €	1,77 €	1,31 €	35,79 €
Vinorelbin 50 mg	1 IFK	152,61 €	1,77 €	6,71 €	144,13 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln, IFK = Infusionslösungskonzentrat, PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension					

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2022

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.

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.

Art der Leistung	Kosten/ Packung (Apo- theken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Ab- zug ge- setzlich vorge- schriebe- ner Rabatte	Kosten/ Leistung	Be- hand- lungs- tage/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel Selpercatinib							
Nicht zutreffend							
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
<i>Cisplatin</i>							
Mannitol 10 % Inf.- Lsg., 37,5 g/Tag, 10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	9,11 €	17,4	158,51 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag, 10 x 500 ml INF/ 10 x 1 000 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €	9,56 € -	17,4	166,36 €
	34,68 €	1,73 €	1,08 €	31,87 €	14,84 €	17,4	- 258,16 €
<i>Paclitaxel</i>							
Dexamethason 20 mg ⁷ , 50 TAB	118,85 €	1,77€	0,00 €	117,08 €	2,34 €	17,4	40,74 €
Dimetinden i.v. 1 ml/ 10 kg, 5 x 4 mg ILO	23,67 €	1,77 €	5,58 €	16,32 €	6,53 €	17,4	113,59 €
Cimetidin 300 mg i.v.,	19,77 €	1,77 €	0,40 €	17,60 €	3,52 €	17,4	61,25 €

⁷ Festbetrag

Art der Leistung	Kosten/ Packung (Apo- theken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Ab- zug ge- setzlich vorge- schriebe- ner Rabatte	Kosten/ Leistung	Be- hand- lungs- tage/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
10 IFK x 200 mg							
Pemetrexed							
Dexamethason 2 x 4 mg ⁷ , 100 TAB	79,50 €	1,77 €	5,40 €	72,33 €	1,45 €	52,2	75,51 €
Folsäure 350 – 1 000 µg/Tag, 100 TAB	16,89 €	0,84 €	2,52 €	13,53 €	0,14 € - 0,27 €	365	49,39 € - 98,77 €
Vitamin B12 ⁷ 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen, 10 ILO	7,40 €	0,37 €	0,33 €	6,70 €	0,67 €	5,8	3,89 €
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILO = Injektions-lösung; 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 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den 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.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Selpercatinib eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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 7. Dezember 2021 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 24. Mai 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 29. Juni 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Selpercatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Juni 2022 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 28. September 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Oktober 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Oktober 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 7. November 2022 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 6. Dezember 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	24. Mai 2022	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. November 2022 29. November 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Dezember 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken