

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selpercatinib (Retsevmo[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3A

*Fortgeschrittenes NSCLC mit RET-Fusion
nach vorheriger Therapie*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 12.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	68
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	90
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	94
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	114
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	123
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	124
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	124
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	127
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	127
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	133
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	133
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	134
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	136
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	136
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	137
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	137
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	140

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach vorheriger Therapie)	12
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung gemäß TNM-Klassifikation (8. Auflage).....	19
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung von Lungenkarzinomen nach UICC (8. Auflage).....	20
Tabelle 3-4: Geschlechtsspezifische Inzidenz und Mortalität bösartiger Neubildungen der Bronchien und der Lunge (C34) in den Jahren von 2010 bis 2016.....	28
Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Bronchien, der Lunge oder der Trachea in den Jahren von 2010 bis 2016.....	30
Tabelle 3-6: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (C33-C44) in den Jahren 2021 bis 2026.....	31
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-8: Anteil der Patienten mit NSCLC	34
Tabelle 3-9: Anteil der NSCLC-Patienten in Stadium IIIB/IV	36
Tabelle 3-10: Herleitung von NSCLC-Patienten aus früheren Stadien mit Progress	37
Tabelle 3-11: Anteil der NSCLC-Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten	38
Tabelle 3-12: Anteil der NSCLC-Patienten mit bestehender Fusion der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase	39
Tabelle 3-13: Anteile verschiedener Erstlinientherapie bei Patienten mit NSCLC	41
Tabelle 3-14: Anteile von Patienten mit NSCLC und einer Zweitlinientherapie	42
Tabelle 3-15: Anteile von Patienten mit NSCLC und einer Drittlinientherapie	43
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	45
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	90
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	95
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	102
Tabelle 3-23 Kosten pro Einheit - Diurese mit Mannitol (37,5 g/Tag).....	103

Tabelle 3-24 Kosten pro Einheit – Hydrierung: Natriumchlorid (3 bis 4,4 l/Tag)	104
Tabelle 3-25 Kosten pro Einheit – Dexamethason (40 mg/Tag)	104
Tabelle 3-26 Kosten pro Einheit – Dimetindenmaleat (8 mg/Tag).....	105
Tabelle 3-27 Kosten pro Einheit – Ranitidin (50 mg/Tag)	105
Tabelle 3-28 Kosten pro Einheit – Dexamethason (8 mg/Tag)	106
Tabelle 3-29 Kosten pro Einheit – Folsäure (400 bis 800 µg/Tag).....	106
Tabelle 3-30 Kosten pro Einheit – Vitamin B12 (1.000 µg/Tag)	107
Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	110
Tabelle 3-32: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	115
Tabelle 3-33: Empfehlungen zur gewichtsabhängigen Dosisanpassung bei unerwünschten Ereignissen [1].....	129
Tabelle 3-34: Empfohlene Dosisanpassungen bei unerwünschten Ereignissen [1].....	129
Tabelle 3-35: Zusammenfassung der routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC	134
Tabelle 3-36: Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ [2].....	136
Tabelle 3-37: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	138

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Häufigkeit von Treibermutationen bei Adenokarzinomen (A) und Plattenepithelkarzinomen (B) der Lunge. Abbildung angelehnt an <i>Hirsch et al. 2016</i> [26]. ..	22
Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020 (je 100.000, alter Europastandard) [7].....	29
Abbildung 3-3: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020 [7].....	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V.
ALK	Anaplastische-Lymphom-Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BRAF	B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
CCDC6	Coiled-Coil Domain Containing 6
CRISP	Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CYP	Cytochrome P450 und Isoformen
DCO	Death Certificate Only
Dfl.	Durchstechflasche
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (Aspartataminotransferase)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Alaninaminotransferase)
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, German Modification
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
JAK	Januskinase
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KIF5B	Kinesin Family Member 5B
KOF	Körperoberfläche
MAH	Marketing Authorisation Holder
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MATE1	multidrug and toxin extrusion protein 1
MET	mesenchymal epithelial transition
mg	Milligramm
MKI	Multikinase-Inhibitor
ms	Millisekunde
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCOA4	Nuclear receptor coactivator 4
NGM	Netzwerk Genomische Medizin
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
NTRK	Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PD-1	Programmed cell death protein 1
PDGFR	Platelet-derived growth factor receptor

Abkürzung	Bedeutung
PD-L1	Programmed death-ligand 1
P-gp	P-Glykoprotein
pH	Pondus Hydrogenii
PI3K	Phosphatidylinositol-3 kinase
PKA/PKC	Protein kinase A/C
PSUR	Periodic Safety Update Report
PTC	Papillary thyroid carcinoma
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QTcF	QT-Intervall corrected according to Fridericia's formula
RET	Rearranged During Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
ROS1	v-ros UR2 sarcoma virus oncogene homolog 1
SCLC	small cell lung cancer
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
TLK	Tumorregister Lungenkarzinom
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for Internationale Contre le Cancer
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
ZfKD	Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Selpercatinib als Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem (RET - rearranged during transfection) nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen [1].

Selpercatinib ist außerdem zugelassen bei [1]:

- Erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen (siehe Modul 3C)
- Erwachsenen Patienten 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. (siehe Modul 3B)

Das vorliegende Modul 3A des Dossiers bezieht sich lediglich auf das Anwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und bestehender Fusion der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase, die eine systemische Therapie nach vorheriger Behandlung mit Immuntherapie und/oder platinbasierter Chemotherapie benötigen. Das Anwendungsgebiet wird im Folgenden kurz als Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach vorheriger Therapie bezeichnet.

Die beiden anderen o.g. Anwendungsgebiete sind Gegenstand der Module 3B und 3C des vorliegenden Dossiers.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bislang steht neben Selpercatinib keine weitere zielgerichtete Therapieoption für Patienten mit NSCLC und RET-Fusion zur Verfügung. Für Selpercatinib wurden daher für das im Folgenden betrachtete Anwendungsgebiet der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach vorheriger Therapie die in Tabelle 3-1 aufgeführten Therapien, die unabhängig von einer vorliegenden Treibermutation Therapieoptionen beim fortgeschrittenen NSCLC darstellen, als zweckmäßige Vergleichstherapien gewählt.

Dabei wurde die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) genannte ZVT um eine weitere Therapie ergänzt. Entsprechende Erläuterungen finden sich in Abschnitt 3.1.2.

Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach vorheriger Therapie)

Subpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Eine vorherige systemische Therapie (Zweitlinie - Subpopulation A1)	
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	<p>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie))</p> <p>Oder</p> <p>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)^a</p> <p>Oder</p> <p>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</p> <p>Oder</p> <p>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG Performance Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)</p>
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit <u>Chemotherapie</u> .	<p>Docetaxel (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren)</p> <p>Oder</p> <p>Pemetrexed (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)</p> <p>Oder</p> <p>Nivolumab</p> <p>Oder</p> <p>Pembrolizumab (nur für Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1%))</p> <p>Oder</p> <p>Atezolizumab</p> <p>Oder</p> <p>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)</p> <p>Oder</p> <p><i>Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab^b</i></p>
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie</u> .	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
Mindestens zwei vorherige systemische Therapien (Drittlinie - Subpopulation A2)	
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie.	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie, und Gesundheitszustand, unter Auswahl von Afatinib, Erlotinib, Docetaxel, Vinorelbin, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pembrolizumab, Pemetrexed, Nivolumab und Atezolizumab

Subpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; TPS: Tumor Proportion Score. a: Siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [2]. b: Die <i>kursiv dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie</i> wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) ergänzt, siehe dazu auch Abschnitt 3.1.2.	

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein erstes Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 12. September 2019 statt [3]. Basierend auf dem im Dezember 2019 zur Zulassung eingereichten Anwendungsgebiet fand am 2. Juni 2020 ein weiteres Gespräch mit dem G-BA statt [4]. Das initial zur Zulassung eingereichte Anwendungsgebiet unterscheidet sich von dem Anwendungsgebiet, für das die Zulassung letztlich erteilt wurde. Der G-BA passte die ZVT mit seinem Schreiben vom 10. Februar 2021 an das Anwendungsgebiet an [5].

Die vom G-BA genannten ZVT, differenziert nach Subpopulation und Vorbehandlung, sind, insoweit für das zugrundeliegende Anwendungsgebiet relevant, in Tabelle 3-1 aufgeführt. Dabei wurde die Auflistung des G-BA um eine weitere Therapie ergänzt, die aus Sicht des pU als ZVT in Frage kommt. Eine entsprechende Erläuterung findet sich im folgenden Abschnitt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zusätzlich zu den im Beratungsgespräch vom G-BA benannten Therapien ist in Tabelle 3-1 eine weitere Kombination, die aus Sicht des pU als ZVT in Frage kommt, aufgeführt:

Subpopulation A1 (Zweitlinie)

(b) Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit Chemotherapie.

Für diese Subpopulation wird die Kombination aus Ramucirumab und Docetaxel als ZVT ergänzt.

Für die Kombination Docetaxel mit Ramucirumab liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung vor [6]. In der Nutzenbewertung wurde kein Zusatznutzen im Vergleich zu Docetaxel oder Pemetrexed anerkannt. Aus Sicht von Lilly Deutschland ergibt sich in der Gesamtschau der in der Nutzenbewertung präsentierten Daten für die Kombination Ramucirumab und Docetaxel weiterhin ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen, da es unter der Therapie in einer Behandlungssituation mit einem Tumorprogress nach/unter einer Vortherapie zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens kommt [7]. Diese Daten und zusätzlich die hohe therapeutische Relevanz der Kombination aus Docetaxel und Ramucirumab in der Behandlungspraxis bei Patienten mit schlechter Prognose, von denen viele von dieser Kombination profitieren können, begründen aus Sicht von Lilly Deutschland die Berücksichtigung der Kombination Ramucirumab und Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Zweitlinientherapie.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet sind der Fachinformation zu Selpercatinib entnommen [1]. Die Niederschriften der G-BA-Beratungsgespräche zu Selpercatinib (Vorgang: 2019-B-132/2020-B-063) liegen dem Dossier bei [3, 4]. Zudem wurde eine orientierende Literaturrecherche in PubMed durchgeführt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland, B. V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Februar 2021.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen

Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2021. <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-632/AM-RL-VI-Off-label-2021-01-15.pdf>. Abgerufen am 23.01.2021.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-132 (Selpercatinib, NSCLC). 2019.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-063 (Selpercatinib, NSCLC). 2020.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beratungsanforderung 2020-B-063. Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge der Positive Opinion. 10. Februar 2021.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet). 2016. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2696/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_nAWG_D-217_BAnz.pdf. Abgerufen am 14.12.2021.

7. Lilly Deutschland GmbH. Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ramucirumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). Modul 4. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1382/2016-02-23_Modul4A_RAMUCIRUMAB.pdf. Abgerufen am 15.12.2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Selpercatinib als Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen [1].

Definition und Häufigkeit von Lungenkarzinomen

Lungenkarzinome sind primär in der Lunge entstandene, epitheliale Malignome. Sie entstehen in einem komplexen, stufenförmigen Prozess durch die Akkumulation von Mutationen sowie die Deregulation von Signaltransduktionswegen. Das Lungenkarzinom gehört zu den Malignomen mit der höchsten Zahl an genetischen Veränderungen, d. h. einer hohen Mutationslast [2].

Basierend auf Unterschieden in Biologie, Histologie sowie Prognose und Therapiemöglichkeiten werden kleinzellige (small cell lung cancer, SCLC) und nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (non small cell lung cancer, NSCLC) unterschieden. Das NSCLC zeichnet sich gegenüber dem SCLC durch langsames Wachstum und niedrigere Sensitivität gegenüber Strahlen- oder Chemotherapie aus [3, 4]. Innerhalb der Gruppe der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome werden weitere Subentitäten unterschieden: Am häufigsten ist das Adenokarzinom mit etwa 40 bis 50% aller Fälle, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom (ca. 25 - 30%) und dem großzelligen Karzinom (ca. 10%) [5]. Andere NSCLC-Subtypen sind selten [6].

Das Lungenkarzinom ist in Deutschland bei Männern die zweithäufigste, bei Frauen die dritthäufigste Krebserkrankung. Im Jahr 2016 erkrankten laut eines Berichtes des Robert Koch Institutes (RKI) 21.500 Frauen und 35.960 Männer an einem Lungenkarzinom. Im gleichen Zeitraum verstarben 16.481 Frauen und 29.324 Männer an der Erkrankung [7].

Die Kodierung des Lungenkarzinoms gemäß der aktuellen Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10-GM, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, German Modification) lautet: C34 „Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“ [8].

Risikofaktoren

Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Lungenkarzinoms ist Tabakrauch. Bei Männern sind bis zu 90%, bei Frauen mindestens 60% der Lungenkarzinome auf aktives Rauchen zurückzuführen. Dabei steigt das Risiko mit der Dauer des Rauchens und der Zahl der gerauchten Zigaretten. Rauchen erhöht das Risiko für alle histologischen Subtypen und der karzinogene Effekt des Rauchens ist für Männer und Frauen vergleichbar. Auch Passivrauchen steigert das Krebsrisiko [7, 9].

Neben Tabakrauch können weitere exogene Noxen als Risikofaktoren für die Entstehung des Lungenkarzinoms eine Rolle spielen. Zu diesen Noxen zählen Asbest, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (welche in Ruß und Teer enthalten sind), Nickelstäube, radioaktive Strahlenquellen, Röntgenstrahlung oder auch Luftschadstoffe [10]. Einige dieser

Noxen, z. B. Asbest und ionisierende Strahlung, kommen auch nach deutschem Berufskrankheitenrecht als Auslöser für Lungenkarzinome in Frage [9].

Unter den Luftschadstoffen gelten Dieselabgase als der wichtigste Risikofaktor. Vermutet werden ebenfalls Einflüsse sonstiger Umweltbelastungen (Feinstaub) wie auch erbliche Faktoren [7].

Zwischen den Subtypen des Lungenkarzinoms gibt es deutliche Unterschiede im Hinblick auf die Biologie und die Assoziation mit Risikofaktoren. So sind Plattenepithelkarzinome sehr häufig mit intensivem Rauchen assoziiert, während Adenokarzinome häufiger bei Nie-Rauchern sowie Leicht-Rauchern und Ex-Rauchern auftreten [11-13].

Die Häufigkeit der Plattenepithelkarzinome ist bei beiden Geschlechtern rückläufig, wohingegen die Häufigkeit der Adenokarzinome bei Frauen und Männern stetig zunimmt. Möglicherweise sind diese Verschiebungen der Häufigkeiten auf ein sich veränderndes Rauchverhalten und modifizierte Tabakzusammensetzungen zurückzuführen [14].

Symptome und Lebensqualität

Frühe Tumorstadien bleiben meist symptomfrei, sodass etwa 70% der Lungenkarzinome erst im Stadium IIIB oder IV diagnostiziert werden und 80% der erstmals diagnostizierten Tumore inoperabel sind [15]. Im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium zeigen ca. 90% der Patienten Krankheitssymptome und deren Kontrolle ist neben der Verbesserung des Gesamtüberlebens ein Hauptziel der palliativen Chemotherapie [9, 16].

Vom endobronchialen und intrathorakalen Wachstum des Primärtumors gehen vor allem lokale Beschwerden wie Husten, Dyspnoe, Brustschmerzen und blutiger Auswurf aus, seltener sind Schluckstörungen, Stridor oder Heiserkeit [9, 16].

Als Allgemeinsymptome treten Schwächegefühl, Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust auf. Paraneoplastische Syndrome sind bei Lungenkarzinomen häufig und führen vor allem zu autoimmunen, endokrinen, neurologischen, hämatologischen oder renalen Symptomen. Schmerzen sind in den häufigsten Fällen direkt durch den Tumor bedingt, die Schmerztherapie stellt einen wesentlichen Teil der palliativen Behandlung dar [2, 9, 16].

Metastasen können beim NSCLC in fast allen Regionen des Körpers auftreten. Die häufigsten Lokalisationen sind Lymphknoten, ipsi- oder kontralaterale Lunge, Skelett, Leber, Nebennieren und zentrales Nervensystem (ZNS). Bei etwa einem Drittel der Patienten sind Symptome als Folge von extrathorakalen (Fern-)Metastasen vorhanden. In Abhängigkeit vom jeweils befallenen Organ sind folgende Symptome häufig zu beobachten: Schmerzen bei Knochenbefall, Schwächegefühl, Gewichtsverlust und Ikterus bei Leberbefall [16].

Das ZNS zählt zu den häufigsten Metastasen-Lokalisationen. Nach Angaben der Deutschen Hirntumorhilfe finden sich bei 30% aller nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome Hirnmetastasen, insbesondere in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien [9, 17].

Hirnmetastasen tragen in erheblichem Umfang zur Mortalität fortgeschrittener Krebserkrankungen bei. Typische Symptome einer ZNS-Beteiligung sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Krampfanfälle oder Verwirrtheit. Trotz vorhandener Fortschritte in der Therapie bleibt die Prognose schlecht, wenn sich Hirnmetastasen gebildet haben [2, 9, 16, 18]. Die in ZNS-Metastasen begründeten Symptome haben zudem direkten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung der ZNS-Metastasen, wie Bestrahlung oder Operation, verschlechtern die Lebensqualität der Patienten zusätzlich [19].

Mit fortschreitender Erkrankung nehmen Prävalenz und Ausprägung der Symptome im Allgemeinen zu. Dyspnoe, Husten und Schmerzen gelten als Kardinalsymptome im Verlauf der Erkrankung [20]. Insbesondere die Dyspnoe ist auch durch funktionelle, psychische und emotionale Faktoren bestimmt, Schweregrad und die Beeinträchtigung der Lebensqualität werden auch durch die subjektive Wahrnehmung des Patienten bestimmt. Neben einer medikamentösen Therapie können Allgemeinmaßnahmen - Aufklärung, Anpassung des Tagesrhythmus an die schwankende Symptomatik, Entspannungsübungen – zur Linderung beitragen [9].

Grundsätzlich zeigte eine Erhebung über den Verlauf der Erkrankung von Tumorpatienten, dass das Fortschreiten einer malignen Erkrankung, vor allem in bereits fortgeschrittenen Stadien, die Lebensqualität messbar beeinträchtigt. Für die insgesamt 341 in der Studie erfassten Patienten mit Lungenkarzinom zeigte sich vor allem in den EORTC QLQ-C30-Items Appetitverlust, physische Funktion, Fatigue, soziale Funktion und Schmerzen eine deutliche Verschlechterung der Lebensqualität [21].

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Die Häufigkeit von Lungenkarzinomen ist abhängig vom Alter und Geschlecht, wobei auch die oben bereits genannten Risikofaktoren einen Einfluss auf die Entstehung eines Lungenkarzinoms haben. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren für Männer und 69 Jahren für Frauen.

Für Männer liegt die standardisierte Erkrankungsrate für das Lungenkarzinom nach einer Prognose des Robert-Koch-Instituts für 2020 mit 55,1 pro 100.000 Personen deutlich höher als für Frauen (36,7 pro 100.000) [6].

Auch die Sterberaten des Lungenkarzinoms liegen bei Männern höher als bei Frauen. Nach Angaben in der S3-Leitlinie Lungenkarzinom gehen 24% aller krebsbedingten Todesfälle bei Männern und 15% bei Frauen auf ein Lungenkarzinom zurück [9]. Jedoch stiegen die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten bei Frauen seit Ende der 1990er Jahre kontinuierlich an, während sie bei Männern zurückgingen. Diese Verschiebung hängt möglicherweise mit veränderten Rauchgewohnheiten in den vorangegangenen Jahrzehnten zusammen [2, 7].

Diagnosestellung und klinische Stadieneinteilung

Entscheidend für die Prognose und die Therapieplanung sind neben dem Allgemeinzustand des Patienten und dem Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Diagnose auch die Tumorhistologie und die differenzierenden molekularpathologischen Befunde [2, 9, 22].

Besteht aufgrund des klinischen Bildes oder einer bildgebenden Untersuchung der Verdacht auf ein Lungenkarzinom, wird die Diagnose durch eine Probenahme mit anschließender histopathologischer Untersuchung und Typisierung bestätigt. Es folgt die Ausbreitungsdiagnostik (*Staging*) mit weiteren bildgebenden Untersuchungen und ggf. weiteren Biopsien [2].

Die Zuordnung des Tumorstadiums folgt der TNM-Klassifikation (Tabelle 3-2). Die Stadieneinteilung basiert auf der Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T), Anzahl der befallenen regionalen Lymphknoten (N) sowie dem Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen (M).

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung gemäß TNM-Klassifikation (8. Auflage)

T - Tumorausdehnung	
Tis	Carcinoma in situ
T1	Größter Durchmesser ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
T1a(mi)	Minimal invasives Adenokarzinom (Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster ≤ 3 cm in der größten Ausdehnung mit einem soliden Anteil < 5 mm Durchmesser)
T1a	Größter Durchmesser ≤ 1 cm
T1b	Größter Durchmesser > 1 cm aber ≤ 2 cm
T1c	Größter Durchmesser > 2 cm aber ≤ 3 cm
T2	Größter Durchmesser > 3 cm aber ≤ 5 cm <i>oder</i> <ul style="list-style-type: none"> • Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina, aber ohne direkte Invasion der Carina <i>oder</i> • Infiltration der viszeralen Pleura <i>oder</i> • tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
T2a	Größter Durchmesser > 3 cm aber ≤ 4 cm
T2b	Größter Durchmesser > 4 cm aber ≤ 5 cm
T3	Größter Durchmesser ≥ 5 cm aber ≤ 7 cm <i>oder</i> <ul style="list-style-type: none"> • Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, oder parietales Perikard <i>oder</i> • zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor

T4	Größter Durchmesser >7 cm <i>oder</i> <ul style="list-style-type: none"> • mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina <i>oder</i> • zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N - Lymphknoten	
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten
N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten
M - Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastase(n)
M1	Fernmetastase(n)
M1a	Separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen <i>oder</i> Pleura mit knotigem Befall <i>oder</i> maligner Pleuraerguss <i>oder</i> maligner Perikarderguss
M1b	Eine solitäre Fernmetastase(n) in einem solitären extrathorakalen Organ
M1c	Mehrere Fernmetastasen (>1) in einem oder mehreren Organen
Die TNM-Klassifikation 8. Auflage wurde der S3-Leitlinie entnommen [9]	

Anhand der Festlegungen nach der TNM-Klassifikation wird der Tumor einem der Stadien I bis IV zugeordnet, die wiederum in weitere Unterstadien unterteilt sind [9]. Die detaillierte Zuordnung ist in Tabelle 3-3 aufgeführt [2, 23].

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung von Lungenkarzinomen nach UICC (8. Auflage)

Tumorstadium nach UICC 8			
Stadium	Tumor	Nodus	Metastase(n)
Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IA1	T1(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0

Tumorstadium nach UICC 8			
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a, b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a, b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IV	jedes T	jedes N	M1
IVA			M1a
IVB			M1b
			M1c

In Bezug auf die Stadieneinteilung umfasst das Anwendungsgebiet für Selpercatinib Patienten in den Stadien III (ab IIIB) und IV.

Prognose

Mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 21% (Frauen) und 15% (Männer) über alle Erkrankungsstadien hinweg ist die Prognose für Betroffene mit Lungenkarzinomen schlecht [7]. Die Prognose ist umso ungünstiger, je später die Erkrankung diagnostiziert wird: In einer entsprechenden Studie aus dem Jahr 2009 betrug der Anteil an Patienten im Stadium IIIB mit einem progressionsfreien Überleben von mindestens 1 Jahr 36%, im Stadium IV nur 18%. Analog ließ sich das für das 1-Jahres-Gesamtüberleben beobachten, welches bei 61% für Patienten im Stadium IIIB und bei 45% für Patienten im Stadium IV lag [24]. Daten des Tumorregisters München (TRM) zeigen für Patienten mit metastasiertem NSCLC relative 5-Jahres-Überlebensraten von ca. 6% [25].

Eine der Ursachen für die hohe Sterblichkeit ist der in frühen Stadien oft symptomfreie Verlauf. Dadurch erfolgt die Diagnose erst recht spät im Krankheitsverlauf: Ungefähr 40% der NSCLC-Fälle werden erst im metastasierten Stadium (Stadium IV) diagnostiziert [9, 16].

Molekularpathologische bzw. genetische Veränderungen im NSCLC

Die molekularpathologische Untersuchung mit Hinblick auf genetische Veränderungen der Tumore ergänzt mittlerweile zunehmend die histologische Klassifizierung. So empfiehlt beispielsweise die S3-Leitlinie, dass insbesondere nicht mehr kurativ behandelbare nicht-plattenepitheliale NSCLC molekularpathologisch hinsichtlich aller therapeutisch relevanter molekularer Veränderungen untersucht werden. Auch die Onkopedia-Leitlinie der DGHO empfiehlt für alle Patienten im Stadium IV, für die eine medikamentöse Erstlinientherapie erwogen wird, die Untersuchung auf therapierelevante Treibermutationen: "Die Erhebung von Therapie-relevanten Mutationen soll bei allen Patienten im Stadium IV vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie erfolgen" [2, 9].

Für das NSCLC wurden zahlreiche genetische Veränderungen, sogenannte Treibermutationen, in den Krebszellen identifiziert, die für das Krebszellwachstum verantwortlich sind (Abbildung 3-1).

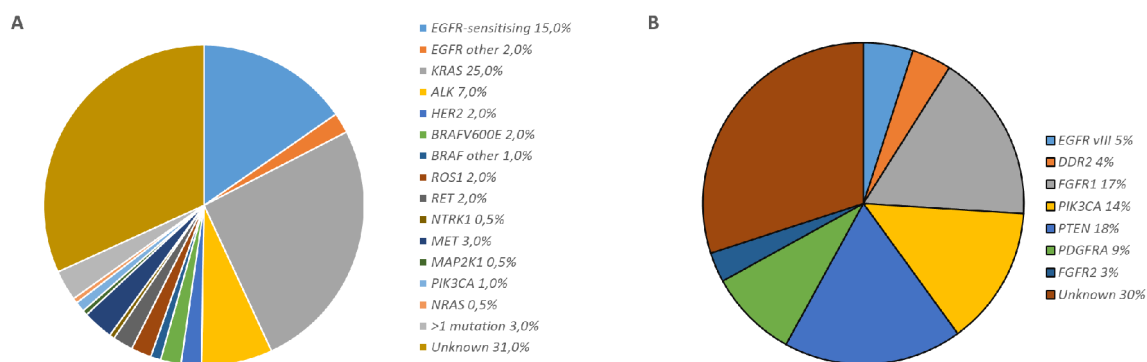


Abbildung 3-1: Häufigkeit von Treibermutationen bei Adenokarzinomen (A) und Plattenepithelkarzinomen (B) der Lunge. Abbildung angelehnt an *Hirsch et al. 2016* [26].

Für einige Tumore, denen eine Treibermutation zugrunde liegt, stehen auch schon spezifische Therapieoptionen zur Verfügung. Das gilt in besonderem Maß für die Adenokarzinome, für die bereits eine signifikante klinische Wirksamkeit bestimmter zielgerichteter Therapien nachgewiesen werden konnte. Zu den Treibermutationen, für die bereits zielgerichtete Behandlungen zur Verfügung stehen, zählen verschiedene EGFR-Mutationen, ALK-Translokationen, ROS1-Translokationen, BRAF V600E-Mutationen und NTRK-Fusionen, die zusammen etwa 15-20% der Adenokarzinome betreffen [26].

Basierend auf den Daten zu bereits etablierten zielgerichteten Therapien kann beobachtet werden, dass die Überlebenszeiten der Patienten, deren Tumore die entsprechenden

Treibermutationen aufweisen, deutlich verlängert wird. Für bisher alle zielgerichteten Therapien wurden Ansprechraten und progressionsfreie Überlebenszeiten erreicht, die unter keiner Chemotherapie beobachtet wurden. Bei Tumoren mit EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen liegen die medianen Überlebenszeiten im Bereich von mehreren Jahren [2, 22, 27]. Gleichzeitig ist die zielgerichtete Behandlung deutlich besser verträglich als eine zytostatische Chemotherapie.

Dies unterstreicht die Relevanz einer frühzeitigen molekularpathologischen Untersuchung des Tumors als Grundlage für die Therapieentscheidung.

RET als Treibermutation beim NSCLC

Medizinischer Hintergrund

Das RET (rearranged during transfection) Proto-Onkogen wurde erstmals 1985 im Rahmen von Versuchen identifiziert, bei denen DNA aus einem humanen T-Zell-Lymphom auf Fibroblasten von NIH/3T3-Mäusen übertragen wurden, welche daraufhin eine maligne Transformation erfuhren [28]. RET konnte dem Chromosom 10q11.2 zugeordnet werden; es kodiert ein Transmembranprotein mit einer intrazellulären Tyrosinkinase.

Aktivierende genetische Veränderungen (im Folgenden bezeichnet als Alterationen) der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase treten als onkogene Treibermutationen bei verschiedenartigen Malignomen auf. Sie wurden unter anderem in Untergruppen nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome und papillärer Schilddrüsenkarzinome nachgewiesen und als Keimbahnmutationen oder somatische Mutationen im medullären Schilddrüsenkarzinom gefunden [29].

RET kann im Wesentlichen über zwei Mechanismen aktiviert werden und darüber das Krebszellwachstum treiben [30, 31]:

- über chromosomale **Translokationen**, die Fusionsgene erzeugen, die die RET-Kinase-Domäne einschließen (im Folgenden bezeichnet als **RET-Fusionen**: Dadurch werden onkogene Hybridproteine produziert, welche die RET-Kinase-Domäne mit der dimerisierbaren Domäne eines Partnerproteins fusionieren (z.B. CCDC6/PTC1, KIF5B, NCOA4/PTC3). Dies führt zu einer konstitutiven Dimerisierung und anschließenden Autophosphorylierung der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase, wodurch diese ligandenunabhängig, konstitutiv aktiviert wird. Bisher wurden 12 verschiedene onkogene RET/PTC-Fusionsproteine identifiziert [32].
- über **Punktmutationen** (im Folgenden bezeichnet als **RET-Mutationen**) und Indels (Insertionen und Deletionen).

Die konstitutive Aktivierung der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase führt zu einer Aktivierung der nachgeschalteten Signaltransduktionswege, u.a. MAPK, PI3K, JAK-STAT, PKA, und PKC,

welche ihrerseits unkontrolliertes Wachstum und zelluläre Entdifferenzierung zur Folge hat [31].

RET-Fusionen spielen bei der Entstehung nicht-kleinzelliger Lungenkarzinome (vorrangig Adenokarzinome) eine zentrale Rolle [33]. Lungenkarzinome mit dieser Treibermutation treten eher bei Patienten auf, die nicht oder wenig geraucht haben: Von den 165 Patienten mit einer nachgewiesenen RET-Fusion, die in einer weltweiten Registerstudie identifiziert wurden, hatten 63% nie geraucht [34].

Häufigkeit

Die Häufigkeit für RET-Fusionen beim NSCLC wird in der internationalen Literatur mit etwa 1% bis 2% angegeben [29].

Untersuchungen in Deutschland ergaben eine etwas geringere Häufigkeit von RET-Fusionen. Michels et al. berichten in einer 2016 publizierten Untersuchung von insgesamt 2.616 Patienten mit Adenokarzinomen der Lunge bei 0,7% eine RET-Fusion [35].

In der gleichen Größenordnung lag mit 0,6% der Anteil an Adenokarzinomen mit RET-Fusion, die in einer Kohorte von 3.000 Patienten mit fortgeschrittenen Adenokarzinomen gefunden wurden. Der Anteil an Nichtrauchern schien in dieser Population etwas geringer zu sein als es in den Untersuchungen mit asiatischen Patienten ermittelt wurde [36].

Wie bei anderen onkogenen Mutationen ist davon auszugehen, dass RET-Alterationen weitere Treibermutationen ausschließen [37].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Selpercatinib als Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen [1].

Die therapeutischen Möglichkeiten für das Lungenkarzinom

Die Therapieoptionen umfassen beim Lungenkarzinom die Operation, die Bestrahlung und die systemische Therapie. Beim Lungenkarzinom besteht bei einem frühen und einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien die Chance auf eine Heilung. Unter Einbeziehung aller Stadien liegt die absolute 5-Jahres-Überlebensrate bei Männern bei nur 13%, bei Frauen bei 18% [7]. Allerdings sind 35 - 40% der Patienten bei Diagnosestellung bereits in Stadium IV, was in der

Regel einen kurativen Therapieansatz ausschließt und eine palliative Behandlung bedingt. Über viele Jahre wurde die systemische Therapie basierend auf klinischen Kriterien wie Komorbidität und Allgemeinzustand gewählt, aktuelle Empfehlungen basierend zunehmend auch auf genetischen Merkmalen [2]. Hier besteht weiterhin eine große medizinischer Notwendigkeit, die Therapieoptionen zu erweitern und das Fortschreiten der Erkrankung durch neue und gezielte Behandlungsansätze so lange wie möglich zu verzögern.

Bedeutung der Präzisionsonkologie

In der systemischen Therapie fortgeschrittener Lungenkarzinome hat die Präzisionsonkologie deutliche Fortschritte ermöglicht. Mit den spezifisch gegen onkogene Treibermutationen gerichteten Tyrosinkinase-Inhibitoren konnten aufgrund ihrer guten Wirksamkeit, verbunden mit ihrem Nebenwirkungsprofil, Medikamente mit einem günstigen Nutzen-Risiko-Profil etabliert werden. Zu den aktuellen Möglichkeiten, die für eine zielgerichtete Behandlung verfügbar sind, zählen zugelassene Medikamente gegen EGFR-, ROS1-, ALK-, NTRK oder BRAF-Alterationen sowie die gezielten therapeutischen Optionen bei PD-L1-Expression. Dadurch können die Krankheitskontrollraten auf bis zu 90% gesteigert und damit verdoppelt werden. Die klassischen patientenrelevanten Toxizitäten einer Chemotherapie – Übelkeit und Erbrechen, Neuropathien, Ototoxizität, Nierentoxizität – treten bei den Substanzen der Präzisionsonkologie nicht bzw. weniger häufig auf und werden so den meisten Patienten in den ersten Behandlungslinien erspart. Vor diesem Hintergrund empfehlen auch die Leitlinien eine entsprechende Testung zur Therapieentscheidung [2].

Die Erkenntnisse zu wichtigen Treibermutationen werden ständig erweitert und auf Möglichkeiten für eine selektive Therapie überprüft. So haben die Erkenntnisse über die RET-Fusionen beim Lungenkarzinom zu einer neuen, hochspezifischen Therapieoption bei günstigem Nebenwirkungsspektrum geführt.

Optionen der Präzisionsonkologie bei RET-Alterationen

Bislang steht neben Selpercatinib keine weitere zielgerichtete Therapieoption für Patienten mit NSCLC und RET-Fusion zur Verfügung, somit bietet Selpercatinib eine neue, wichtige Ergänzung zu dem vorhandenen Portfolio in der Präzisionsmedizin.

Die leitlinienkonforme Behandlung folgte bisher den Empfehlungen für NSCLC ohne Treibermutationen. So kamen zur Behandlung bisher Chemotherapie, eine Therapie mit einem PD-L1/PD-1-Antikörper oder mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor, der nicht nur für die stratifizierte Therapie zugelassen ist (z.B. Erlotinib), zum Einsatz.

Der Einsatz eines PD-L1/PD-1-Antikörpers kann das Überleben, die Ansprechraten und progressionsfreien Überlebenszeiten gegenüber der Chemotherapie verbessern [38]. Diese Therapie ist jedoch mit den schwerwiegenden Nebenwirkungen sowohl der PD-L1-Inhibitoren wie ggf. auch der kombinierten Chemotherapie verbunden. Zudem zeigen aktuelle Daten, dass womöglich gerade Patienten mit Tumoren, die eine RET-Fusion aufweisen, schlechter auf eine

Therapie mit einem PD-L1/PD-1-Antikörper ansprechen und wenig von dieser Therapie profitieren [39, 40].

Multikinase-Inhibitoren (MKI) wie z.B. Cabozantinib oder Vandetanib, die eine große Anzahl von Tyrosinkinase hemmen, wie z.B. VEGFR2, PDGFR, EGFR, MET oder BRAF, aber nicht selektiv RET blockieren, zeigen nur eine geringe Wirksamkeit bei Patienten mit einer RET-Fusion. Die Ansprechraten in den Studien lagen zwischen 16% und 47%, das mediane progressionsfreie Überleben zwischen 4,5 und 7,3 Monaten mit einem medianen Gesamtüberleben zwischen 9,9 und 11,6 Monaten. Keiner dieser MKI ist zur Behandlung von NSCLC zugelassen, sie werden aktuell in Studien untersucht [41].

Dem moderaten klinischen Nutzen dieser MKI steht allerdings eine erhebliche Toxizität gegenüber. Sie führte dazu, dass bei 23% bis 79% der Patienten die Dosis reduziert und bei 8%-21% die Studienteilnahme abgebrochen werden musste [34, 42-46]. Die unerwünschten Wirkungen werden vor allem darauf zurückgeführt, dass die MKI auf eine höhere Anzahl von Rezeptorstrukturen, einschließlich nicht onkogen mutierter, einwirken. Dies unterstreicht die Bedeutung von hochselektiven Therapieansätzen, wie z.B. Selpercatinib.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Selpercatinib

Bei Selpercatinib handelt es sich um einen zielgerichteten onkologischen Wirkstoff, der hochselektiv die durch Veränderungen im RET-Gen konstitutiv aktivierte RET-Rezeptor-Tyrosinkinase inhibiert [47]. In Abgrenzung zu den o.g. MKs wurde Selpercatinib also spezifisch für Tumoren mit RET-Alterationen entwickelt.

Bislang steht neben Selpercatinib keine weitere zielgerichtete Therapieoption für Patienten mit NSCLC und RET-Fusion zur Verfügung, somit bietet Selpercatinib eine neue, wichtige Ergänzung zu dem vorhandenen Portfolio in der Präzisionsmedizin.

In der Studie LIBRETTO-001 "*Phase 1/2 Study of LOXO-292 in Patients With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer*" zeigt sich für Patienten, deren Tumor eine RET-Fusion oder RET-Mutation aufweist, eine hohe Wirksamkeit von Selpercatinib bei günstigem Nutzen/Risiko-Profil [48], wie sie auch unter anderen zielgerichteten Therapien, die schon für NSCLC zur Verfügung stehen, beobachtet wurden (siehe auch Modul 4A). Zudem zeigt ein intraindividueller Vergleich der Ansprechraten, dass die Ansprechraten der Patienten unter einer Therapie mit Selpercatinib unabhängig von der Vortherapie deutlich höher ausfallen als unter der Vortherapie [49].

Zusammenfassend treten RET-Fusionen selten beim Lungenkarzinom auf. Mit der Einführung von Selpercatinib steht für diese zum Teil stark vorbehandelten Patienten nun eine neue wirksame und verträgliche Therapieoption aus der Präzisionsonkologie zur Verfügung, die hoch-selektiv die aktivierte RET-Rezeptor-Tyrosinkinase inhibiert und das Fortschreiten der Erkrankung verzögert.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Selpercatinib als Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen [1].

Das Lungenkarzinom wird gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM), unter der Kategorie C34 ("Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge") kodiert [8].

Internationale Daten für das Lungenkarzinom

Das Lungenkarzinom stellt mit 2,2 Millionen neuen Fällen im Jahr 2020 weltweit die mit am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung und gleichzeitig die häufigste Krebstodesursache (1,8 Millionen Todesfälle, entsprechend 18,0% aller Krebssterbefälle) dar [50]. Von den 2,2 Millionen Neuerkrankungen entfielen 1,4 Millionen auf Männer und 0,8 Millionen auf Frauen [50].

Epidemiologische Maßzahlen für das Lungenkarzinom in Deutschland

Als Hauptquelle der epidemiologischen Maßzahlen (Inzidenz, Prävalenz und Sterbefälle in Deutschland) wurden die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am RKI sowie die gemeinsam mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) zweijährlich publizierten Berichte „Krebs in Deutschland“ herangezogen. Der aktuelle Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ basiert auf Daten bis zum Jahr 2016 [7]. Die Datenbankabfrage wurde am 23.01.2021 durchgeführt.

Für Deutschland liegen epidemiologische Daten nur für die Gesamtheit aller Lungenkarzinome vor, daher bezieht sich die allgemeine Darstellung zur Prävalenz, Inzidenz und Mortalität zunächst weder auf nicht-kleinzellige Lungenkarzinome mit bestehender RET-Fusion noch auf die Tumorstadien, für die Selpercatinib zugelassen ist. Diese Daten werden in Abschnitt 3.2.4 auf Basis von Angaben aus Beobachtungs- und Registerstudien zur Häufigkeit dieser Subentität des Lungenkarzinoms abgeleitet.

Die epidemiologischen Maßzahlen Inzidenz, Mortalität und 5-Jahresprävalenz für Lungenkrebs in Deutschland für die Jahre 2010 bis 2016 sind in den Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5 dargestellt. Im Jahr 2016 erkrankten 21.464 Frauen und 35.916 Männer in Deutschland an bösartigen Tumoren der Bronchien und der Lunge (C34) [6], die Anzahl der Sterbefälle lag bei 16.471 Frauen und 29.305 Männern [51].

Tabelle 3-4: Geschlechtsspezifische Inzidenz und Mortalität bösartiger Neubildungen der Bronchien und der Lunge (C34) in den Jahren von 2010 bis 2016

Diagnose	Geschlecht	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland ^a								
Bronchien und Lunge (C34)	weiblich	17.766	18.163	18.695	19.593	20.234	21.432	21.464
	männlich	36.302	36.224	35.882	36.777	36.390	36.812	35.916
	gesamt	54.068	54.387	54.577	56.370	56.624	58.244	57.380
Mortalität, Fallzahlen in Deutschland ^b								
Bronchien und Lunge (C34)	weiblich	13.615	14.281	14.738	15.129	15.513	15.870	16.471
	männlich	29.357	29.627	29.695	29.684	29.536	29.354	29.305
	gesamt	42.972	43.908	44.433	44.813	45.049	45.224	45.776
Quelle:								
a. [6], Datenstand: 17.12.2019								
b. [51]; Datenstand: 17.12.2019								

In Abbildung 3-2 sind die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten (nach Europabevölkerung bzw. Europastandard) jeweils pro 100.000 Personen dargestellt. Die Erkrankungs- und Sterberaten entwickelten sich in den betrachteten Jahren bei beiden Geschlechtern gegenläufig. Seit Ende der 1990er Jahre stiegen die Erkrankungs- und Sterberaten bei Frauen kontinuierlich an, wohingegen die Raten bei Männern im gleichen Zeitraum zurückgingen. Diese unterschiedliche Entwicklung könnte auf eine bereits länger zurückliegende Veränderung der Rauchgewohnheiten zurückgeführt werden und wird sich vermutlich noch weiter fortsetzen [7].

Obwohl die Inzidenzrate bei Männern in den letzten Jahren abnahm, stieg die absolute Anzahl von Neuerkrankungen aufgrund der demografischen Entwicklung in Deutschland bis 2010 leicht an, um dann auf etwa gleichem Niveau zu bleiben (siehe Abbildung 3-3). Bei Frauen führten die Zunahme der Inzidenzrate und die demografische Entwicklung insgesamt zu einer Zunahme der Anzahl der Neuerkrankungen (siehe Tabelle 3-4 und Abbildung 3-3).

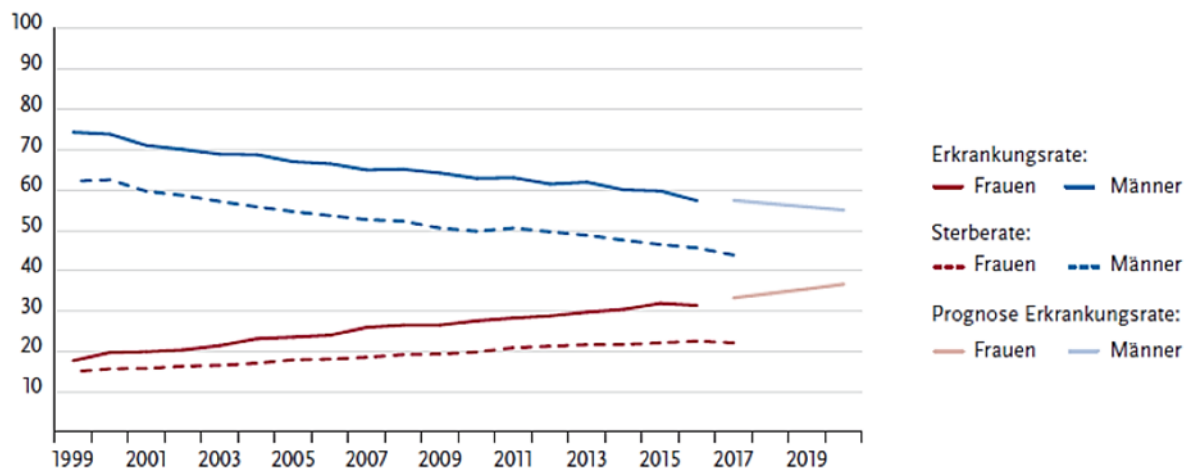


Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020 (je 100.000, alter Europastandard) [7].

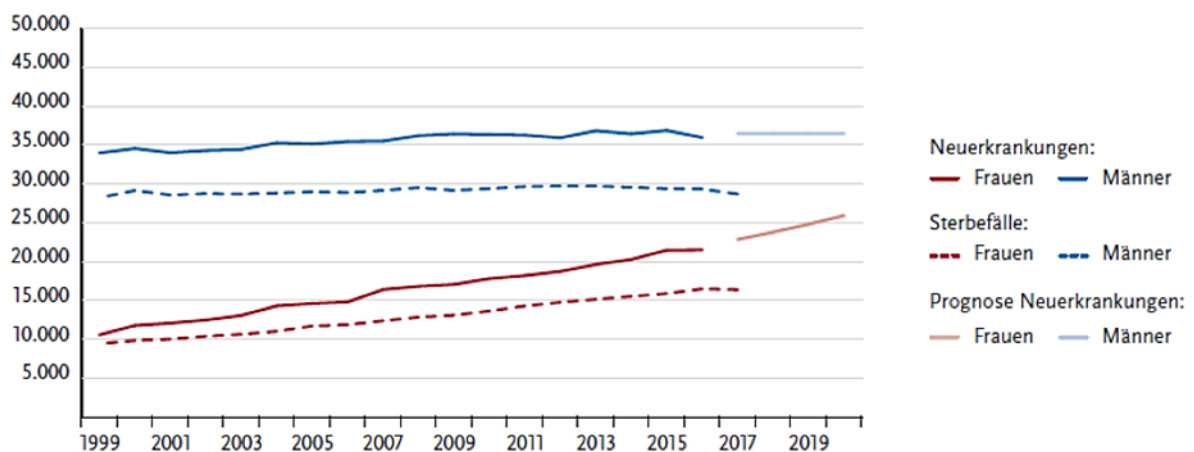


Abbildung 3-3: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 1999 – 2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020 [7].

Prävalenz

Die 5-Jahres-Prävalenz beim Lungenkarzinom lag nach Angaben des RKI im Jahr 2016 in Deutschland bei 38.151 Frauen und 58.264 Männern (gesamt: 96.415) (siehe Tabelle 3-5) [52]. Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet in diesem Zusammenhang die Zahl der zu einem gegebenen Stichtag (hier 31.12.2016) lebenden Personen, die innerhalb der fünf vorangegangenen Jahre neu an bösartigen Tumoren der Lunge erkrankt sind. Berechnet wurde die Prävalenz nach der Methode von Pisani [53] aus den geschätzten Inzidenzraten für Deutschland und den absoluten Überlebensraten [54].

Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische 5-Jahres-Prävalenz bösartiger Neubildungen der Bronchien, der Lunge oder der Trachea in den Jahren von 2010 bis 2016

Diagnose	Geschlecht	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Lunge (C33-C34) ^a	weiblich	30.626	32.306	33.215	34.349	35.575	37.100	38.151
	männlich	57.625	58.889	58.590	58.770	58.609	58.722	58.264
	gesamt	88.251	91.195	91.805	93.119	94.184	95.822	96.415

a: Bei den Angaben zur Prävalenz werden die bösartigen Neubildungen der Trachea (C33) miterfasst. Die Fallzahlen bösartiger Neubildungen der Trachea sind allerdings sehr gering und daher vernachlässigbar.
Quelle: [52], Datenstand: 31.07.2019

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Um die zu erwartende Änderung der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz für die nächsten fünf Jahre zu prognostizieren, werden die Angaben des ZfKD am RKI herangezogen. Basierend auf den derzeit verfügbaren Daten der Jahre 2010 bis 2016 erfolgt eine Extrapolation der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz bis zum Jahr 2026. Die Extrapolation erfolgt in Anlehnung an das Vorgehen im AMNOG-Verfahren zu Osimertinib [55] und Ramucirumab [56] in der Therapie des NSCLC und ermöglicht somit eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen in der Indikation NSCLC. Der G-BA legt in den entsprechenden Tragenden Gründen die so prognostizierte Inzidenz der weiteren Herleitung der Patientenzahlen zugrunde [57].

Extrapolation der Patientenzahlen

Aus den Daten der Jahre 2010 bis 2016 werden die jeweiligen jährlichen Steigerungsraten mit untenstehender Formel ermittelt und anschließend daraus der Mittelwert gebildet:

$$\frac{(\text{Fallzahl} - \text{Fallzahl vorheriges Jahr})}{\text{Fallzahl vorheriges Jahr}} \times 100 = \text{Steigerungsrate}$$

Daraus ergeben sich für die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz mittlere Steigerungsraten von 1,01% und 1,49%.

Unter der Annahme einer gleichbleibenden Steigerungsrate werden die Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die nächsten Jahre mit der nachfolgenden Formel linear fortgeschrieben:

$$\begin{aligned} & \text{Fallzahl vorheriges Jahr} \times (1 + \text{mittlere jährliche Steigerungsrate}) \\ & = \text{Fallzahl des jeweils betrachteten Jahres} \end{aligned}$$

Tabelle 3-6: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (C33-C44) in den Jahren 2021 bis 2026

	Jahr	Inzidenz (C34)	5-Jahres-Prävalenz (C33-C34)^b
Historische RKI-Daten (ZfKD)	2010	54.068	88.251
	2011	54.387	91.195
	2012	54.577	91.805
	2013	56.370	93.119
	2014	56.624	94.184
	2015	58.244	95.822
	2016	57.380	96.415
Prognose ^a	2017	57.959	97.851
	2018	58.544	99.309
	2019	59.134	100.788
	2020	59.731	102.290
	2021	60.333	103.813
	2022	60.942	105.360
	2023	61.557	106.929
	2024	62.178	108.522
	2025	62.805	110.139
	2026	63.438	111.779

Abkürzungen: RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

a: Fortschreibung der historischen Zahlen des RKI mit Hilfe der mittleren jährlichen Steigerungsrate aus den Jahren 2010 bis 2016 (Inzidenz: 1,01%, 5-Jahres-Prävalenz: 1,49%). Die prognostizierten Patientenzahlen wurden auf ganze Zahlen gerundet. Die Berechnungen sind jeweils mit den nicht-gerundeten Werten erfolgt.

b: Bei den Angaben zur Prävalenz werden die bösartigen Neubildungen der Trachea (C33) miterfasst. Die Fallzahlen bösartiger Neubildungen der Trachea sind allerdings sehr gering und daher vernachlässigbar [58].

Unter Annahme einer mittleren jährlichen Steigerungsrate der Inzidenz von 1,01% ergeben sich 60.333 Neuerkrankungen für das Jahr 2021. Bis zum Jahr 2026 ist ein Anstieg der Anzahl der neuerkrankten Patienten auf 63.438 zu erwarten (Tabelle 3-6) [59].

Unter der Annahme einer mittleren jährlichen Steigerungsrate der 5-Jahres-Prävalenz von 1,49% lässt sich für das Jahr 2021 eine 5-Jahres-Prävalenz von 103.813 Patienten und für das Jahr 2026 von 111.779 Patienten prognostizieren [59].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die

Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)		Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Selpercatinib als Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen	Subpopulation A1: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach einer Erstlinientherapie (Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie, Chemotherapie oder PD-1/PD-L1-Antikörper mit einer platinhaltigen Chemotherapie)	51 – 157	45 – 138
	Subpopulation A2: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie	15 – 63	14 – 55
NSCLC: non-small cell lung cancer (deutsch: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); RET: rearranged during transfection; PD-1: Programmed cell death protein 1; PD-L1: Programmed death-ligand 1			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für Deutschland liegen für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Selpercatinib, „Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen“, keine öffentlichen Daten vor. Dies gilt auch insbesondere für die definierten Subpopulationen durch den G-BA. Daher werden die Zielpopulation bzw. die einzelnen Subpopulationen im Folgenden schrittweise hergeleitet. Die prognostizierte Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2021 wird als Grundlage der Berechnungen herangezogen.

Für das Jahr 2021 ergibt sich eine prognostizierte Anzahl von 60.333 Patienten, die neu am Lungenkarzinom erkranken (siehe

Tabelle 3-6). Über mehrere Rechenschritte wird die Größe der einzelnen Subpopulationen eingegrenzt [59]:

- Schritt 1: Ermittlung des Anteils der NSCLC-Patienten
- Schritt 2: Ermittlung des Anteils der NSCLC-Patienten in Stadium IIIB/IV
- Schritt 2a: Inzidente Patienten mit NSCLC in Stadium IIIB/IV
 - Schritt 2b: Patienten mit initialer Diagnose des NSCLC in früheren Stadien und Progress in Stadium IIIB/IV im Krankheitsverlauf
- Schritt 3: Ermittlung des Anteils an Patienten, die für eine systemische Therapie geeignet sind
- Schritt 4: Ermittlung des Anteils an Patienten mit bestehender Fusion der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase
- Schritt 5: **Subpopulation A1:** Ermittlung des Anteils an Patienten mit Monotherapie mit PD-1/PD-L1-Antikörper und/oder Chemotherapie in der Erstlinie
- Schritt 6: **Subpopulation A2:** Ermittlung des Anteils an Patienten mit mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien
- Schritt 7: Berechnung des Anteils der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Schritt 1: Ermittlung des Anteils der NSCLC-Patienten

Entsprechend der Zulassung ist Selpercatinib zur Behandlung von NSCLC-Patienten indiziert. Zur Ermittlung des Anteils von Patienten mit histologischem Subtyp NSCLC werden Informationen aus Registerdatenanalysen und Ergebnisse des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der Zielpopulation der GKV [60] herangezogen.

Die Analyse der Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) stellt die umfangreichste Auswertung deutscher klinischer Krebsregister dar, hierzu werden aktuell Daten von 27 klinischen Registern aus 14 Bundesländern herangezogen. Im Jahr 2016 umfasste die Stichprobe der ADT insgesamt 12.834 Männer und 7.500 Frauen mit Lungenkarzinom, was in etwa 35% der jährlichen Neuerkrankungen entspricht, wenn diese Zahlen mit den Neuerkrankungszahlen im Krebsreport des RKI (Krebs in Deutschland 2015/2016) verglichen werden [7, 61]. Im aktuellen Report der ADT werden Ergebnisse für alle zwischen 2000 und 2018 erfassten Patienten berichtet, bei 218.907 Patienten lagen Informationen zum histologischen Subtyp vor. Ein kleinzelliges Karzinom (small cell lung cancer, SCLC) wurde bei 17,4% (38.180) der Patienten dokumentiert, demnach lag bei 82,6% ein NSCLC vor (Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom, sonstige nicht-kleinzellige Karzinome etc.) [61].

Des Weiteren werden die Daten des Tumorregisters München (TRM) herangezogen. In der aktuellen Auswertung des TRM liegen für 25.204 Patienten mit Lungenkarzinom (Diagnosejahre 1998-2019) Informationen zum histologischen Subtyp vor, wobei der Anteil an Patienten mit einem NSCLC 80,4% (20.270) beträgt [62].

Im Report des IQWiG zur Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD zur Bestimmung der Zielpopulation in der GKV werden ebenfalls Anteile von Patienten mit NSCLC an allen Lungenkarzinompatienten berichtet [60]. Das ZfKD führt die Daten der epidemiologischen Landeskrebsregister für bundesweite Auswertungen zusammen und kann diese Daten Dritten auf Antrag zur Verfügung stellen (Scientific Use File). Von den Fallmeldungen mit erstdiagnostiziertem Lungenkarzinom in den Jahren 2009 bis 2014 (n = 261.707; nicht nur über Todesbescheinigungen identifizierte Fälle) ermittelt das IQWiG einen Anteil von Patienten mit NSCLC von ca. 73,6% bis 83,6% [60].

Die berichteten Anteile von NSCLC-Patienten an allen Patienten mit Lungenkarzinom sind in Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Anteil der Patienten mit NSCLC

Referenz	Art der Datenerhebung (Zeitraum)	Population	Gesamtzahl Patienten	Anteil der Patienten mit NSCLC
ADT 2020 [61]	Registeranalyse (2000-2018)	Lungenkarzinom	218.907 ^a	82,6% ^b
TRM 2020 [62]	Registeranalyse (1998-2019)	Lungenkarzinom	25.204 ^c	80,4% ^d
IQWiG 2019 [60]	Scientific Use File des ZfKD (2009-2014)	Lungenkarzinom	261.707 ^e	73,6% - 83,6%

ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.; NSCLC: non-small cell lung cancer (deutsch: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); SCLC: small cell lung cancer (deutsch: kleinzelliges Lungenkarzinom); TRM: Tumorregister München

- a. Dies entspricht der Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom, die in dem Zeitraum 2000 bis 2018 im Register erfasst wurden und für die Angaben zum histologischen Subtyp vorlagen.
- b. Herleitung auf Basis verfügbarer Daten: $100\% - [\text{Anzahl der Patienten mit SCLC (n=38.180)} / \text{Gesamtzahl der Patienten mit Angaben zur Histologie (n=218.907)}] = 82,6\%$.
- c. Dies entspricht der Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom, die im Zeitraum von 1998 bis 2019 im Register erfasst wurden und für die Angaben zum histologischen Subtyp vorlagen.
- d. Herleitung auf Basis verfügbarer Daten: $100\% - [\text{Anzahl der Patienten mit SCLC (n=4.934)} / \text{Gesamtzahl der Patienten mit Angaben zur Histologie (n=25.204)}] = 80,4\%$.
- e. Nicht-Death Certificate Only (DCO)-Fälle (Nicht nur über Todesbescheinigungen identifizierte Fälle)

Da die anhand des Scientific Use Files vom IQWiG ermittelte Spanne von 73,6% bis 83,6% die Angaben aus den Registerdatenanalysen des ADT und TRM umfasst, wird diese Spanne im weiteren Verlauf zur Ermittlung der NSCLC-Patienten verwendet. Bei einer prognostizierten Inzidenz von 60.333 Patienten im Jahr 2021 ergeben sich 44.405 bis 50.439 Patienten mit einem NSCLC.

Schritt 2: Ermittlung des Anteils der NSCLC-Patienten in Stadium IIIB/IV

Entsprechend der Zulassung ist Selpercatinib zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC indiziert. Dies umfasst die Stadien IIIB bis IV nach UICC-Klassifikation 8. Auflage. Zur Ermittlung des Anteils der Patienten in Stadium IIIB bis IV werden im ersten Schritt Registerdaten der ADT [61], Ergebnisse der EPICLIN-Lung-Studie [24] und der Beobachtungsstudie von Boch et al. [63] als auch Ergebnisse des IQWiG [60] herangezogen (siehe Tabelle 3-9) (Schritt 2a). Da alle verwendeten Quellen bei der Stadieneinteilung noch nicht nach UICC 8. Auflage differenzieren, basieren nachfolgende Berechnungen auf der Stadieneinteilung vorangegangener Versionen. Hiervon geht allerdings nur eine geringe Verzerrung aus, da das in der 8. Auflage der UICC neu hinzugekommene Stadium IIIC in den Kriterien des Stadiums IIIB der vorangegangenen Versionen abgedeckt ist. Die sonstigen Kriterienänderungen für das Stadium IIIB könnten zu einer marginalen Unterschätzung der Patientenzahlen im fortgeschrittenen Stadium auf Basis der UICC 7. Auflage führen.

Durch die ausschließliche Berücksichtigung von Patienten, die sich bei der erstmaligen Diagnose ihres NSCLC bereits in den Stadien IIIB/IV befanden, vernachlässigt man Patienten, die in einem früheren Stadium initial diagnostiziert wurden und im Krankheitsverlauf einen Progress in die fortgeschrittenen Stadien erleben. Diese Patienten werden in einem zweiten Schritt hergeleitet und den Patienten aus Schritt 2a hinzugefügt (Schritt 2b).

Schritt 2a: Inzidente Patienten mit NSCLC in Stadium IIIB/IV

In der Analyse der ADT aus dem Jahr 2020, die 86.058 Patienten mit Lungenkarzinom und bekanntem UICC-Stadium aus den Jahren 2000-2018 einschließt, lag der Anteil der Patienten mit Lungenkarzinom im Stadium III (16,8%) und Stadium IV (42,7%) bei 59,5% [61]. In der multinationalen europäischen EPICLIN-LUNG-Beobachtungsstudie wurden insgesamt 513 deutsche Patienten aus zehn verschiedenen Zentren eingeschlossen. Von diesen Patienten

wurden 61,6% im Stadium IIIB (20,3%) oder im Stadium IV (41,3%) (UICC 6. Auflage) diagnostiziert [24]. In einer Beobachtungsstudie, die zwischen 2009 und 2010 in einer Klinik in Deutschland durchgeführt wurde, befanden sich 379 von 732 Patienten mit NSCLC bei Diagnose im Stadium IIIB oder IV (UICC 7. Auflage), was einem Anteil von 51,8% entspricht [63]. Das IQWiG ermittelt auf Basis des Scientific Use Files und der dort identifizierten Fälle mit NSCLC einen Anteil von 59,9% bis 61,1% von Patienten im Stadium IIIB oder IV (UICC 7. Auflage) [60].

Tabelle 3-9: Anteil der NSCLC-Patienten in Stadium IIIB/IV

Referenz	Art der Datenerhebung (Zeitraum)	Population	Gesamtzahl Patienten	Anteil der Patienten in Stadium IIIB/IV
ADT 2020 [61]	Registeranalyse (2000-2018)	Lungenkarzinom	86.058 ^a	59,5%
Carrato 2014 [24]	Multizentrische Beobachtungsstudie EPICLIN-LUNG (2009-2010)	NSCLC	513 ^b	61,6%
Boch 2013 [63]	Beobachtungsstudie (2009-2010)	NSCLC	732	51,8%
IQWiG 2019 [60]	Scientific Use File des ZfKD (2009-2014)	NSCLC	109.146-118.731 ^c	59,9%-61,1%

ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V., NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, UICC: Union for International Cancer Control

a. Patienten mit bekanntem UICC-Stadium
b. Anzahl der Patienten in deutschen Zentren
c. Patienten mit zugewiesenem UICC-Stadium für Unter- und Obergrenze der identifizierten Fälle mit NSCLC

Aus den oben dargestellten Anteilen ergibt sich eine Spanne für die UICC-Stadien IIIB/IV von 51,8% bis 61,6%. Daraus ergibt sich eine Spanne von 23.002 bis 31.070 inzidenten Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC.

Schritt 2b: Patienten mit initialer Diagnose des NSCLC in früheren Stadien und Progress in fortgeschrittene Stadien im Krankheitsverlauf

Die deutschlandspezifische Datenlage zum Progressionsgeschehen von NSCLC-Patienten in den Stadien I bis IIIA ist limitiert. Das TRM liefert Daten zur Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Fernmetastasen bei deutschen inzidenten Patienten. 21.135 Patienten, die zwischen 1998 und 2019 erstmals mit NSCLC diagnostiziert wurden und noch keine Fernmetastasen aufwiesen, wurden hinsichtlich der Dauer bis zum erstmaligen Auftreten einer Fernmetastase untersucht [25]. Durch dieses Vorgehen werden einerseits nur Patienten

berücksichtigt, die in Stadium IV übergehen, nicht aber in Stadium IIIB (nach UICC 7. Auflage). Andererseits beinhaltet die Betrachtung von auftretenden Fernmetastasierungen auch Patienten, die von Stadium IIIB in Stadium IV übergehen. Hierdurch kommt es zu gegenläufigen Abweichungen [64]. Aufgrund fehlender alternativer Datenquellen werden die Daten des TRM dennoch zur weiteren Berechnung herangezogen.

Das TRM gibt die kumulative Inzidenz des erstmaligen Progressionsereignisses (Fernmetastase) bei Patienten pro Jahr nach Erstdiagnose des NSCLC an. Innerhalb von 5 Jahren entwickelten 35,0% der Patienten, die bei Erstdiagnose des NSCLC noch keine Fernmetastasen aufwiesen, eine Fernmetastase auf. Aus den kumulativen Inzidenzen in den Jahren 1 bis 5 nach Erstdiagnose wurden die nicht kumulierten Inzidenzraten von Patienten mit Progressionsereignis pro Jahr nach Erstdiagnose berechnet. Diese werden auf die inzidenten NSCLC-Patienten in den Stadien I bis IIIA der Jahre 2016 bis 2020 bezogen.

Die inzidenten NSCLC-Patienten in den Stadien I bis IIIA der Jahre 2016 bis 2020 erhält man über die Multiplikation des Anteils an NSCLC-Patienten an allen Patienten mit Lungenkarzinom von 73,60% bis 83,60% (siehe Schritt 1) mit den inzidenten Patienten mit Lungenkarzinom in den Jahren 2016 bis 2020 (siehe Tabelle 3-6). Von diesen Patienten wird wiederum nur der Anteil von 38,40% bis 48,20% an Patienten, die sich in den Stadien I bis IIIA befinden, betrachtet (Umkehrschluss aus der Spanne des Anteils an NSCLC-Patienten in den Stadien IIIB bis IV von 51,8% bis 61,6% aus Schritt 2a).

Im Ergebnis erhält man eine Spanne von 5.866 bis 8.364 Patienten, die in den 5 Jahren vor 2021 erstmals die Diagnose NSCLC in einem Stadium zwischen I und IIIA erhalten haben und im Jahr 2021 erstmals eine Progression ins fortgeschrittene Stadium erleben.

Fügt man diese den Patienten hinzu, die sich bereits bei der Erstdiagnose des NSCLC im fortgeschrittenen Stadium befinden, ergeben sich insgesamt 28.868 bis 39.434 Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC innerhalb eines Jahres (Untergrenze: 23.002 + 5.866; Obergrenze: 31.070 + 8.364) [59].

Tabelle 3-10: Herleitung von NSCLC-Patienten aus früheren Stadien mit Progress

Jahr bis zum erstmaligen Auftreten von Fernmetastasen nach Erstdiagnose	Kumulative Inzidenz	nicht kumulierte Inzidenzrate	Patienten aus früheren Stadien, die 2021 erstmals Fernmetastasen aufweisen
1	20,30%	20,30%	3.427 bis 4.886 ^a
2	28,90%	8,60%	1.437 bis 2.049 ^b
3	31,90%	3,00%	496 bis 708 ^s
4	33,80%	1,90%	311 bis 444 ^e
5	35,00%	1,20%	195 bis 277 ^f
			5.866 bis 8.364

- a. 20,30% * Anzahl inzidenter NSCLC-Patienten in früheren Stadien im Jahr 2020 (16.881 - 24.069)^f.
- b. 8,60% * Anzahl inzidenter NSCLC-Patienten in früheren Stadien im Jahr 2019 (16.713 – 23.828)^f.
- c. 3,00% * Anzahl inzidenter NSCLC-Patienten in früheren Stadien im Jahr 2018 (16.546 – 23.590)^f.
- d. 1,90% * Anzahl inzidenter NSCLC-Patienten in früheren Stadien im Jahr 2017 (16.381 – 23.355)^f.
- e. 1,20% * Anzahl inzidenter NSCLC-Patienten in früheren Stadien im Jahr 2016 (16.217 – 23.121)^f.
- f. Herleitung der inzidenten NSCLC-Patienten in früheren Stadien siehe [59].

Schritt 3: Ermittlung des Anteils an Patienten, die für eine systemische Therapie geeignet sind

Entsprechend der Zulassung ist Selpercatinib zur Behandlung von Patienten indiziert, die eine systemische Therapie benötigen bzw. für eine systemische Therapie geeignet sind. Als Annäherung wird der Anteil von Patienten herangezogen, der eine systemische Erstlinientherapie erhält. Zur Ermittlung des Anteils an Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten, werden Daten des Tumorregisters Lungenkarzinom (TLK), der EPICLIN-LUNG-Studie und einer publizierten Krankenkassendatenanalyse aus Deutschland herangezogen (siehe Tabelle 3-11). Die Angaben des TLK sind nicht öffentlich zugänglich und wurden dem Dossier zu Nintedanib (Vorgangsnummer 2015-01-01-D-147) entnommen. Von insgesamt 1.858 Patienten mit NSCLC zwischen 2009 und 2014 erhielten hier 78,5% eine Erstlinientherapie [65]. In der multinationalen europäischen EPICLIN-LUNG-Beobachtungsstudie erhielten von den eingeschlossenen 212 deutschen Patienten, die in Stadium IV diagnostiziert wurden, 76,9% eine Erstlinientherapie [24].

In einer retrospektiven deutschen Krankenkassendatenanalyse wurden Patienten mit einem NSCLC im Stadium IIIB/IV zwischen 2011 und 2016 analysiert (n = 1.741). In dieser Analyse erhielten von den eingeschlossenen 1.009 fortgeschrittenen NSCLC-Patienten, die über 36 Monate nach der inzidenten Diagnose in den Daten beobachtbar waren, 3,9% keine systemische Therapie, demnach erhielten 96,1% eine systemische Erstlinientherapie [66].

Tabelle 3-11: Anteil der NSCLC-Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten

Referenz	Art der Datenerhebung (Zeitraum)	Population	Gesamtzahl Patienten	Anteil Patienten mit Erstlinientherapie
TLK 2014 [65]	Registeranalyse (2009-2014)	NSCLC	1.858	78,5%
Carrato 2014 [24]	Multizentrische Beobachtungsstudie EPICLIN-LUNG (2009-2010)	NSCLC (Stadium IV)	212	76,9%
Hardtstock 2020 [66]	GKV-Routinedatenanalyse (2011-2016)	NSCLC (Stadium IIIB/IV)	1.009	96,1%

NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TLK: Tumorregister Lungenkarzinom

Aus den obigen Studien ergibt sich eine Spanne von 76,9% bis 96,1% für den Anteil von Patienten mit einer systemischen Erstlinientherapie. Daraus ergeben sich 22.200 bis 37.896 Patienten für die weitere Ableitung der Zielpopulation.

Schritt 4: Ermittlung des Anteils an Patienten mit bestehender Fusion der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase

Entsprechend der Zulassung ist Selpercatinib zur Behandlung von Patienten mit einer bestehenden Fusion der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase indiziert. Zur Ermittlung des Anteils von NSCLC-Patienten mit RET-Fusion wird auf drei Studien aus Deutschland bzw. mit deutscher Beteiligung zurückgegriffen (siehe Tabelle 3-12). In der Studie von Michels et al. [35] wurden zwischen August 2013 und Februar 2015 2.616 Proben von Patienten mit Adenokarzinom analysiert, eine RET Fusion konnte in 0,7% der analysierten Fälle identifiziert werden. Eine weitere Studie, in der 3.000 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC molekularagnostisch untersucht wurden, benennt einen Anteil von 0,6% an detektierten RET-Fusionen [36]. Einer Sonderauswertung des prospektiven Lungenkrebsregisters CRISP (Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients) ist zu entnehmen, dass von 5.212 NSCLC-Patienten, die zwischen 2015 und 2020 in das Register eingeschlossen wurden, 1.303 Patienten auf den RET-Status getestet wurden und bei 0,9% (12 Patienten) eine RET-Fusion festgestellt werden konnte [67].

Tabelle 3-12: Anteil der NSCLC-Patienten mit bestehender Fusion der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase

Referenz	Art der Datenerhebung (Zeitraum)	Population	Gesamtzahl Patienten	Anteil Patienten mit RET-Fusion
Michels 2016 [35]	Analyse von Tumorproben des NGM (2013-2015)	NSCLC (Adenokarzinom)	2.616	0,7%
Volckmar 2019 [36]	Analyse von konsekutiven Tumorproben aus Heidelberg (2014-2018)	NSCLC (Stadium IIIB/IV)	3.000	0,6%
CRISP 2020 [67]	Prospektives Register (2015-2020)	NSCLC	1.303 ^a	0,9%

NGM: Netzwerk Genomische Medizin (gegründet am Universitätsklinikum Köln), NSCLC: non-small cell lung cancer (deutsch: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
a: Patienten, die auf RET getestet wurden.

Aus den oberen Angaben ergibt sich eine Spanne von 0,6% bis 0,9% für Patienten mit einer bestehenden Fusion der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase. Daraus ergeben sich 133 bis 341 Patienten für die weitere Herleitung der Zielpopulation.

Schritt 5: Ermittlung des Anteils an Patienten mit PD-1/PD-L1-Antikörper und/oder Chemotherapie in der Erstlinie

Entsprechend der Patientenaufteilung des G-BA setzt sich Subpopulation A1 (systemische Zweitlinientherapien) aus drei Untergruppen zusammen, die in der Erstlinientherapie folgende Behandlungen erhalten haben:

- a) Monotherapie mit PD-1/PD-L1-Antikörper
- b) Chemotherapie
- c) PD-1/PD-L1-Antikörper mit einer platinhaltigen Chemotherapie

Zur Ermittlung der Anteile von Patienten mit den oben aufgeführten Erstlinientherapien wird auf zwei Datenquellen zurückgegriffen. Zum einen auf Daten des prospektiven deutschen CRISP-Registers [68], zum anderen auf Report-Ergebnisse eines Arztsurveys in Westeuropa, welches 2020 von Kantar Health durchgeführt wurde [69] (siehe Tabelle 3-13). Befragt wurden bei letzterem 103 Ärzte im Juni 2020 (jeweils 20 aus Deutschland, Italien und Spanien, 21 aus Großbritannien und 22 aus Frankreich), die insgesamt 9.905 NSCLC-Patienten behandelt haben [69].

Von den Patienten im CRISP-Register, die im Jahr 2019 eine Erstlinientherapie begonnen haben (n=1.558), hatten 16,9% (n=264) eine dokumentierte Pembrolizumab-Monotherapie (PD-1/PD-L1-Antikörper) in der Erstlinie und 33,4% (n=521) eine dokumentierte Kombinationstherapie aus Pembrolizumab, Carboplatin und Pemetrexed bzw. Pembrolizumab, Cisplatin und Pemetrexed [68]. Aus den dargestellten Ergebnissen der 10 häufigsten Therapieregime in der Erstlinientherapie wird abgeleitet, dass die meisten Patienten, die keine Mono- oder Kombinationstherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper erhalten haben, eine dokumentierte Chemotherapie als Erstlinientherapie hatten. Abgezogen werden nur die 22 angegebenen Patienten mit einer Afatinib-Therapie in der Erstlinie (1,4%) [68]. Daraus ergeben sich schätzungsweise 48,3% mit einer Chemotherapie in der Erstlinie. Insgesamt haben demnach 98,6% der Patienten eine Behandlung mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und/oder einer Chemotherapie erhalten.

In der westeuropäischen Kantar-Health Befragung wurde für 11,0% der Patienten ohne ALK- oder EGFR-Mutation (über alle PD-L1-Expressionsstadien hinweg) angegeben, dass diese eine PD-1/PD-L1 Antikörpertherapie in der Erstlinie erhalten haben und für 31,5% der Patienten wurde eine Kombinationstherapie aus PD-1/PD-L1-Antikörper und platinhaltiger Chemotherapie angegeben. Laut weiterer Angaben erhielten 57,5% eine Chemotherapie in der Erstlinie. Insgesamt haben demnach 100% der Patienten eine Behandlung mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und/oder einer Chemotherapie erhalten [69].

Tabelle 3-13: Anteile verschiedener Erstlinientherapie bei Patienten mit NSCLC

Referenz	Art der Datenerhebung (Zeitraum)	Population	Gesamtzahl Patienten	Anteil Patienten mit verschiedenen Erstlinientherapien
CRISP 2019 [68]	Prospektives Register (2019)	NSCLC	603 ^a	<i>PD-1/PD-L1-Antikörper Monotherapie: 16,9%</i> <i>Chemotherapie: 48,3%</i> <i>PD-1/PD-L1-Antikörper mit platinhaltiger Chemotherapie: 33,4%</i>
Kantar Health [69]	Westeuropäisches Arztsurvey (Juni 2020)	NSCLC	9.905	<i>PD-1/PD-L1-Antikörper Monotherapie: 11,0%^b</i> <i>Chemotherapie: 57,5%^b</i> <i>PD-1/PD-L1-Antikörper mit platinhaltiger Chemotherapie: 31,5%^b</i>
<p>NSCLC: non-small cell lung cancer (deutsch: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients; EGFR: Epidermal growth factor receptor; ALK: anaplastic lymphoma kinase</p> <p>a. Patienten, die 2019 ins CRISP-Register eingeschlossen wurden und eine Erstlinientherapie begonnen haben.</p> <p>b. Prozentangaben beziehen sich auf Patienten ohne EGFR oder ALK-Mutation.</p>				

Aus den oberen Angaben wird eine Spanne von 98,6% bis 100% für Patienten mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie, einer Chemotherapie oder mit einer Kombination aus PD-1/PD-L1-Antikörper und platinhaltiger Chemotherapie in der Erstlinientherapie angenommen. Werden diese Anteile auf die Patienten aus Schritt 4 (fortgeschrittene NSCLC-Patienten mit RET-Fusion und einer Erstlinientherapie) übertragen, ergeben sich 131 bis 341 Patienten. Auf die einzelnen Therapien schlüsseln sich diese derzeit wie folgt auf:

- a) Monotherapie mit PD-1/PD-L1-Antikörper: 15 bis 58 (Spanne 11,0% bis 16,9%)
- b) Chemotherapie: 64 bis 196 (Spanne 48,3% bis 57,5%)
- c) PD-1/PD-L1-Antikörper mit einer platinhaltigen Chemotherapie: 42 bis 114 (Spanne 31,5% bis 33,4%)

Da nicht alle NSCLC-Patienten nach einer Erstlinientherapie eine weitere Therapielinie erhalten, muss zur Bestimmung der Größe der Subpopulationen A1 zusätzlich noch der Anteil an Patienten berücksichtigt werden, der eine Zweitlinientherapie erhält.

Zur Ermittlung des Anteils an Patienten mit einer Zweitlinientherapie werden zwei Quellen herangezogen (siehe Tabelle 3-14). Zum einen wird auf die in Schritt 3 bereits eingeführte retrospektive Krankenkassendatenanalyse zurückgegriffen [66], zum anderen auf berichtete Zweit- bzw. Drittlinientherapieanteile aus der oben vorgestellten Kantar-Health-Arztbefragung [69].

In der retrospektiven deutschen Krankenkassendatenanalyse erhielten von den eingeschlossenen 1.009 fortgeschrittenen NSCLC-Patienten, die über 36 Monate nach der inzidenten Diagnose in den Daten beobachtbar waren, 38,7% eine Zweitlinientherapie nach einer Erstlinientherapie [66]. Werden die Angaben aus dem Kantar Health Report herangezogen (über alle PD-L1-Expressionsstadien hinweg), so erhalten 45,9% eine Zweitlinientherapie [69].

Tabelle 3-14: Anteile von Patienten mit NSCLC und einer Zweitlinientherapie

Referenz	Art der Datenerhebung (Zeitraum)	Population	Gesamtzahl Patienten	Anteil Patienten mit Zweitlinientherapien
Hardtstock 2020 [66]	GKV-Routinedatenanalyse (2011-2016)	NSCLC	1.009	38,7%
Kantar Health [69]	Westeuropäisches Arztsurvey (Juni 2020)	NSCLC	9.905	45,9%

NSCLC: non-small cell lung cancer (deutsch: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom).

Basierend auf einer Spanne von 38,7% bis 45,9% von Patienten mit NSCLC, die eine Zweitlinientherapie erhalten, ergeben sich 51 bis 157 Patienten in der Zweitlinientherapie von NSCLC-Patienten mit RET-Fusion. Diese teilen sich wie folgt auf die beschriebenen Vortherapien in der Erstlinientherapie auf:

- a) Patienten nach einer Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie: 6 bis 26
- b) Patienten nach einer Erstlinientherapie mit Chemotherapie: 25 bis 90
- c) Patienten nach einer Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper mit einer platinhaltigen Chemotherapie: 16 bis 52

Es ist anzunehmen, dass sich mit Blick auf die derzeitigen Therapieempfehlungen zukünftig die Verteilung der Patienten zugunsten einer Therapie mit PD-1/PD-L1-Antikörpern in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie verschiebt. Aufgrund der zu erwartenden Verschiebungen der Behandlungsanteile innerhalb der Subpopulation A1, wird diese bei der Darstellung der Zielpopulation undifferenziert nach den unterschiedlichen Therapieoptionen abgebildet.

Schritt 6: Subpopulation A2: Ermittlung des Anteils an Patienten mit mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien

Zur Ermittlung des Anteils von Patienten mit mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, wovon eine Vortherapie aus einer Immuntherapie und/oder platinbasierter Chemotherapie besteht, werden die Therapieanteile für die Drittlinie aus den gleichen Studien wie für die Anteile der Zweitlinientherapie aus Schritt 5 verwendet (siehe Tabelle 3-15).

In der retrospektiven deutschen Krankenkassendatenanalyse erhielten von den eingeschlossenen 1.009 fortgeschrittenen NSCLC-Patienten, die über 36 Monate nach der inzidenten Diagnose in den Daten beobachtbar waren, 40,0% eine Drittlinientherapie nach einer Zweitlinientherapie [66]. Werden die Angaben aus dem Kantar Health Report herangezogen (über alle PD-L1-Expressionsstadien hinweg), so erhalten 30,0% eine Drittlinientherapie [69].

Tabelle 3-15: Anteile von Patienten mit NSCLC und einer Drittlinientherapie

Referenz	Art der Datenerhebung (Zeitraum)	Population	Gesamtzahl Patienten	Anteil Patienten mit Drittlinientherapien
Hardtstock 2020 [66]	GKV-Routinedatenanalyse (2011-2016)	NSCLC	1.009	40,0%
Kantar Health [69]	Westeuropäisches Arztsurvey (Juni 2020)	NSCLC	9.905	30,0%

NSCLC: non-small cell lung cancer (deutsch: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Werden die Drittlinientherapieanteile (30,0% bis 40,0%) auf die Patienten aus dem vorherigen Schritt (fortgeschrittene NSCLC-Patienten mit RET-Fusion und einer Zweitlinientherapie, die in der Erstlinientherapie mit PD-1/PD-L1-Antikörper und/oder einer Chemotherapie behandelt wurden) übertragen, ergeben sich 15 bis 63 Patienten mit NSCLC und RET-Fusion, die eine Drittlinientherapie erhalten.

Relevant sind auch Patienten, die nicht in der Erstlinie, sondern erst in der Zweitlinientherapie oder in einer weiteren Therapielinie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper und/oder einer Chemotherapie behandelt wurden. Da allerdings bereits 98,6% bis 100% der Patienten in der Erstlinientherapie entsprechende Behandlungen durchlaufen haben, ist der Anteil an Patienten, diese Behandlungen erst in nachfolgenden Therapielinien durchlaufen haben und noch für eine weitere systemische Therapie geeignet sind, vernachlässigbar gering.

Schritt 7: Berechnung des Anteils der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Zur Berechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation in der GKV, die für eine Behandlung mit Selpercatinib in Frage kommen, wurde die Anzahl der GKV-Versicherten zum 1. Juli 2020 in Relation zur Bevölkerungszahl zum selben Zeitpunkt (30. Juni 2020) gestellt.

Bei 73.357.859 GKV-Versicherten und 83.122.889 Einwohnern in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 2020 ergibt sich ein GKV-Anteil von 88,3% [70, 71]. Dieser Anteil von GKV-Versicherten wird auch für die Jahre nach 2020 angenommen.

Die prognostizierte Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2021 für die Behandlung mit Selpercatinib in den einzelnen, durch den G-BA definierten, Subgruppen in Frage kommen, beträgt somit:

Subpopulation A1: Ermittlung des Anteils an Patienten nach einer Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie, Chemotherapie oder einer Kombinationstherapie aus einem PD-1/PD-L1-Antikörper und einer Chemotherapie:

45 bis 138 Patienten

(Subpopulation A1 (a): Ermittlung des Anteils an Patienten nach einer Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie:

5 bis 23 Patienten

Subpopulation A1 (b): Ermittlung des Anteils an Patienten nach einer Erstlinientherapie mit Chemotherapie:

22 bis 79 Patienten

Subpopulation A1 (c): Ermittlung des Anteils an Patienten nach einer Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper mit einer platinhaltigen Chemotherapie:

14 bis 46 Patienten

Subpopulation A2: Ermittlung des Anteils an Patienten mit mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien

14 bis 55 Patienten

Es ist anzunehmen, dass sich mit Blick auf die derzeitigen Therapieempfehlungen zukünftig die Verteilung der Patienten innerhalb der Subpopulation A1 zugunsten einer Therapie mit PD-1/PD-L1-Antikörpern in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie verschiebt. Aufgrund der zu erwartenden Verschiebungen der Behandlungsanteile innerhalb der Subpopulation A1, wird diese bei der Darstellung der Zielpopulation undifferenziert nach den unterschiedlichen Therapieoptionen abgebildet.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets,

auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Selpercatinib als Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen	Subpopulation A1 Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie (Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie, Chemotherapie oder PD-1/PD-L1-Antikörper mit einer platinhaltigen Chemotherapie)	Nicht quantifizierbar	45 – 138
	Subpopulation A2 Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie	Nicht quantifizierbar	14 - 55
NSCLC: non-small cell lung cancer (deutsch: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); RET: rearranged during transfection.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis der epidemiologischen Herleitung (siehe Abschnitt 3.2.4) wurden die in Tabelle 3-16 GKV-versicherten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem NSCLC, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen, in den einzelnen Subpopulationen ermittelt. Alle zur Herleitung verwendeten Quellen sind in Abschnitt 3.2.4 beschrieben und zitiert.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Ermittlung der epidemiologischen Daten erfolgte über eine Datenbankabfrage beim ZfKD am RKI sowie auf Basis der gemeinsam mit der GEKID zweijährlich publizierten Berichte „Krebs in Deutschland“. Darüber hinaus wurden Veröffentlichungen der Arbeitsgemeinschaft ADT und des Tumorregisters München und weiterer Studien, die über eine orientierende Literaturrecherche identifiziert wurden, herangezogen. Auch wurden Quellen aus anderen Verfahren in der Indikation NSCLC verwendet; insbesondere wurden dabei die Quellen berücksichtigt, auf die sich der G-BA in den Tragenden Gründen zu den jeweiligen G-BA-Beschlüssen bezieht. Zusätzlich zu den oben aufgeführten Quellen wurde auf Ergebnisse von Kantar Health und des CRISP-Registers zurückgegriffen. Der Anteil, der in der GKV-Versicherten Patienten, wurde den „Zahlen und Fakten zur Krankenversicherung“ des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen, und die Angaben zu den Bevölkerungszahlen wurden von der Webseite des Statistischen Bundesamtes abgerufen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland, B. V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Februar 2021.

2. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>. Abgerufen am 21.01.2021.

3. National Cancer Institute Non-Small Cell Lung Cancer Treatment - Health Professional Version 2020. https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq#_1. Abgerufen am 23.01.2021.

4. United States National Library of Medicine Non-small cell lung cancer. 2021. <https://medlineplus.gov/ency/article/007194.htm>. Abgerufen am 23.01.2021.

5. Travis, W. D. Pathology of lung cancer. Clin Chest Med 2011; 32(4): 669-92.

6. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage: Lunge und Bronchien (C34). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Datenstand: 17.12.2019. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Abgerufen am 23.01.2021.

7. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) und dem Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Korrigierte Fassung vom 17.08.2020. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile. Abgerufen am 23.01.2021.

8. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM Version 2020. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/>. Abgerufen am 23.01.2021.

9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 1.0. Februar 2018. AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf. Abgerufen am 23.01.2021.

10. Alberg AJ, B. M., Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143(5 Suppl): e1S-e29S.

11. Brownson, R. C., Loy, T. S., Ingram, E., Myers, J. L., Alavanja, M. C. et al. Lung cancer in nonsmoking women. Histology and survival patterns. Cancer 1995; 75(1): 29-33.

12. Dutu, T., Michiels, S., Fouret, P., Penault-Llorca, F., Validire, P. et al. Differential expression of biomarkers in lung adenocarcinoma: a comparative study between smokers and never-smokers. Ann Oncol 2005; 16(12): 1906-14.

13. Sridhar, K. S., Raub, W. A., Jr. Present and past smoking history and other predisposing factors in 100 lung cancer patients. Chest 1992; 101(1): 19-25.

14. Lortet-Tieulent, J., Soerjomataram, I., Ferlay, J., Rutherford, M., Weiderpass, E. et al. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. Lung Cancer 2014; 84(1): 13-22.

15. Molina, J. R., Yang, P., Cassivi, S. D., Schild, S. E., Adjei, A. A. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. Mayo Clin Proc 2008; 83(5): 584-94.

16. Spiro, S. G., Gould, M. K., Colice, G. L., American College of Chest, P. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132(3 Suppl): 149S-160S.

17. Deutsche Hirntumorhilfe. Hirnmetastasen. <https://www.hirntumorhilfe.de/hirntumor/tumorarten/hirnmetastasen/>. Abgerufen am 21.01.2021.

18. Achrol, A. S., Rennert, R. C., Anders, C., Soffiatti, R., Ahluwalia, M. S. et al. Brain metastases. Nature Reviews Disease Primers 2019; 5(1): 5.

19. Peters, S., Bexelius, C., Munk, V., Leighl, N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2016; 45: 139-62.
20. Heigener, D. F., Deppermann, K. M., Sebastian, M., Reck, M. Stadieneinteilung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. *Der Onkologe* 2011; 17(8): 679.
21. Marschner, N., Zacharias, S., Lordick, F., Hegewisch-Becker, S., Martens, U. et al. Association of Disease Progression With Health-Related Quality of Life Among Adults With Breast, Lung, Pancreatic, and Colorectal Cancer. *JAMA Netw Open* 2020; 3(3): e200643.
22. Planchard, D., Popat, S., Kerr, K., Novello, S., Smit, E. F. et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4): iv192-iv237.
23. Goldstraw, P., Chansky, K., Crowley, J., Rami-Porta, R., Asamura, H. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(1): 39-51.
24. Carrato, A., Vergnenegre, A., Thomas, M., McBride, K., Medina, J. et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(3): 447-61.
25. Tumorregister München (TRM) ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC. Survival. Stand: 05.11.2020. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf. Abgerufen am 15.12.2020.
26. Hirsch, F. R., Suda, K., Wiens, J., Bunn, P. A., Jr. New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2016; 388(10048): 1012-24.
27. Stinchcombe, T. E. Novel agents in development for advanced non-small cell lung cancer. *Therapeutic advances in medical oncology* 2014; 6(5): 240-253.
28. Takahashi, M., Ritz, J., Cooper, G. M. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell* 1985; 42(2): 581-8.
29. Bronte, G., Ulivi, P., Verlicchi, A., Cravero, P., Delmonte, A. et al. Targeting RET-rearranged non-small-cell lung cancer: future prospects. *Lung Cancer (Auckl)* 2019; 10: 27-36.

30. Mulligan, L. M. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer* 2014; 14(3): 173-86.
31. Drilon, A., Hu, Z. I., Lai, G. G. Y., Tan, D. S. W. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15(3): 151-167.
32. Arighi, E., Borrello, M. G., Sariola, H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16(4-5): 441-67.
33. Park, S. J., More, S., Murtuza, A., Woodward, B. D., Husain, H. New Targets in Non-Small Cell Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2017; 31(1): 113-129.
34. Gautschi, O., Milia, J., Filleron, T., Wolf, J., Carbone, D. P. et al. Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry. *J Clin Oncol* 2017; 35(13): 1403-1410.
35. Michels, S., Scheel, A. H., Scheffler, M., Schultheis, A. M., Gautschi, O. et al. Clinicopathological Characteristics of RET Rearranged Lung Cancer in European Patients. *J Thorac Oncol* 2016; 11(1): 122-7.
36. Volckmar, A. L., Leichsenring, J., Kirchner, M., Christopoulos, P., Neumann, O. et al. Combined targeted DNA and RNA sequencing of advanced NSCLC in routine molecular diagnostics: Analysis of the first 3,000 Heidelberg cases. *Int J Cancer* 2019; 145(3): 649-661.
37. Kato, S., Subbiah, V., Marchlik, E., Elkin, S. K., Carter, J. L. et al. RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients. *Clinical Cancer Research* 2017; 23(8): 1988.
38. Mok, T. S. K., Wu, Y. L., Kudaba, I., Kowalski, D. M., Cho, B. C. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393(10183): 1819-1830.
39. Baglivo, S., Ludovini, V., Moretti, R., Bellezza, G., Sidoni, A. et al. RET Rearrangement as a Predictor of Unresponsiveness to Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Report of Two Cases with Review of the Literature. *Oncol Ther* 2020; 8(2): 333-339.

40. C. McCoach, D.S.W. Tan, B. Besse, K. Goto, V.W. Zhu et al. 1291P Hypersensitivity reactions (HR) to selpercatinib in RET fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) following immune checkpoint inhibition (CPI). *Annals of Oncology*, Volume 31, Issue S4, 2020.
41. Belli, C., Anand, S., Gainor, J. F., Penault-Llorca, F., Subbiah, V. et al. Progresses Toward Precision Medicine in RET-altered Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2020.
42. Lee, S. H., Lee, J. K., Ahn, M. J., Kim, D. W., Sun, J. M. et al. Vandetanib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer-harboring RET rearrangement: a phase II clinical trial. *Ann Oncol* 2017; 28(2): 292-297.
43. Drilon, A., Rekhtman, N., Arcila, M., Wang, L., Ni, A. et al. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(12): 1653-1660.
44. Yoh, K., Seto, T., Satouchi, M., Nishio, M., Yamamoto, N. et al. Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5(1): 42-50.
45. Velcheti, V., Schalper, K. Basic Overview of Current Immunotherapy Approaches in Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016; 35: 298-308.
46. Drilon, A., Fu, S., Patel, M. R., Fakih, M., Wang, D. et al. A Phase I/Ib Trial of the VEGFR-Sparing Multikinase RET Inhibitor RXDX-105. *Cancer Discov* 2019; 9(3): 384-395.
47. Subbiah, V., Velcheti, V., Tuch, B. B., Ebata, K., Busaidy, N. L. et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. *Ann Oncol* 2018; 29(8): 1869-1876.
48. Drilon, A., Oxnard, G. R., Tan, D. S. W., Loong, H. H. F., Johnson, M. et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(9): 813-824.
49. Gautschi, O., Drilon, A., Tan, D. S. W., Oxnard, G. R., McCoach, C. et al. 1290P Efficacy and safety with selpercatinib by last prior systemic therapy received in patients (Pts) with RET fusion + non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology* 2020; 31: S835.

50. International Agency for Research on Cancer Cancer fact sheets: Lung. 2020. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>. Abgerufen am 23.01.2021.

51. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) Datenbankabfrage: Lunge und Bronchien (C34). Mortalität, Fallzahlen in Deutschland. Datenstand: 17.12.2019. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Abgerufen am 23.01.2021.

52. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) Datenbankabfrage: Lunge (C33-C34). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. Datenstand: 17.12.2019. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. Abgerufen am 23.01.2021.

53. Pisani, P., Bray, F., Parkin, D. M. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. Int J Cancer 2002; 97(1): 72-81.

54. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) Prävalenzschätzung. Wie wurde die 5-Jahres-Prävalenz berechnet? https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Praevalenzsschaetzung/paevalehzsc haetzung_node.html. Abgerufen am 15.12.2020.

55. AstraZeneca GmbH Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib (TAGRISSO®). Modul 3A. 2018. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2505/2018-07-03_Modul3A_Osimertinib.pdf. Abgerufen am 15.12.2021.

56. Lilly Deutschland GmbH Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ramucirumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). Modul 3A. 2020. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3514/2020-02-14_Modul3A_Ramucirumab.pdf. Abgerufen am 15.12.2021.

57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). 2019. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf. Abgerufen am 15.12.2020.

58. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) Datenbankabfrage: Luftröhre (C33). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Datenstand: 17.12.2019.

https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
Abgerufen am 23.01.2021.

59. Lilly Deutschland GmbH. Berechnungsschritte der Angaben in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 des Moduls 3A im Rahmen der Nutzenbewertung von Selpercatinib.2021.

60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKVZielpopulation - Arbeitspapier - Version 1.0 (IQWiG-Berichte – Nr. 798). 2019. https://www.iqwig.de/download/GA17-02_Pruefung-der-Nutzbarkeit-des-Scientific-Use-Files-des-ZfKD_Arbeitspapier_V1-0.pdf. Abgerufen am 15.12.2020.

61. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT). Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 21.02.2020.

62. Tumorregister München (TRM) ICD-10 C34: Lungentumor. Survival. Stand 05.11.2020. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34_G-ICD-10-C34-Lungentumor-Survival.pdf. Abgerufen am 15.12.2020.

63. Boch, C., Kollmeier, J., Roth, A., Stephan-Falkenau, S., Misch, D. et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study 2013; 3(4): e002560.

64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Entrectinib (NSCLC) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Version 1.0 (IQWiG-Berichte - Nr. 1003). 2020. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4034/2020-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Entrectinib_D-558.pdf. Abgerufen am 23.01.2021.

65. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nintedanib (Vargatef®). Modul 3A. 2014. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-736/2014-12-19_Modul3A_Nintedanib.pdf. Abgerufen am 15.12.2020.

66. Hardtstock, F., Myers, D., Li, T., Cizova, D., Maywald, U. et al. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: a German retrospective data analysis. BMC Cancer 2020; 20(1): 260.

67. iOMEDICO und AIO-Studien-gGmbH Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients. AIO-TRK-0315. Special

Analysis. RET fusion positive locally advanced or metastatic NSCLC patients in the German CRISP registry. Database cut: 30.06.2020.2020.

68. iOMEDICO und AIO-Studien-gGmbH Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients. AIO-TRK-0315. Interim analysis 2020. Database cut: 30.06.2020.2020.

69. Kantar Health CancerMPact® Treatment Architecture. NSCLC, EU52020.

70. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 1. Juli 2020). <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>. Abgerufen am 08.01.2021.

71. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand (Deutschland). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf, Stichtag: 30.06.2020. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. Abgerufen am: 08.01.2021.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro***

Jahr, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach vorheriger Therapie	kontinuierlich (zweimal täglich)	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Zweitlinientherapie - Subpopulation A1 (a)				
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>				
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	<u>Cisplatin:</u> 1 x pro 21-Tage-Zyklus <u>Vinorelbin:</u> 2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>Cisplatin:</u> 1 Tag pro Zyklus <u>Vinorelbin:</u> 2 Tage pro Zyklus

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	<u>Cisplatin:</u> 1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>Cisplatin:</u> 1 Tag pro Zyklus
Cisplatin + Docetaxel		<u>Gemcitabin:</u> 2 x pro 21-Tage-Zyklus		<u>Gemcitabin:</u> 2 Tage pro Zyklus
Cisplatin + Paclitaxel		1 x pro 21-Tage-Zyklus		1 Tag pro Zyklus
Cisplatin + Pemetrexed ^a		1 x pro 21-Tage-Zyklus		1 Tag pro Zyklus
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	<u>Carboplatin:</u> 1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>Carboplatin:</u> 1 Tag pro Zyklus
Carboplatin + Gemcitabin		<u>Vinorelbin:</u> 2 x pro 21-Tage-Zyklus		<u>Vinorelbin:</u> 2 Tage pro Zyklus
		<u>Carboplatin:</u> 1 x pro 21-Tage-Zyklus		<u>Carboplatin:</u> 1 Tag pro Zyklus
Carboplatin + Docetaxel		<u>Gemcitabin:</u> 2 x pro 21-Tage-Zyklus		<u>Gemcitabin:</u> 2 Tage pro Zyklus
		1 x pro 21-Tage-Zyklus		1 Tag pro Zyklus
Carboplatin + Paclitaxel		1 x pro 21-Tage-Zyklus		1 Tag pro Zyklus
Carboplatin + Pemetrexed ^a		1 x pro 21-Tage-Zyklus		1 Tag pro Zyklus
Carboplatin + nab-Paclitaxel	<u>Carboplatin:</u> 1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>Carboplatin:</u> 1 Tag pro Zyklus	
	<u>nab-Paclitaxel:</u> 3 x pro 21-Tage-Zyklus		<u>nab-Paclitaxel:</u> 3 Tage pro Zyklus	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</i>				
Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13	3 Tage pro Zyklus
Vinorelbin		1 x pro 7-Tage-Zyklus	52,1	1 Tag pro Zyklus
Zweitlinientherapie - Subpopulation A1 (b)				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit <u>Chemotherapie</u>	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Pemetrexed ^a		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Nivolumab		1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1 Tag pro Zyklus
Pembrolizumab		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Atezolizumab		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Docetaxel + Nintedanib		<u>Docetaxel:</u> 1 x pro 21-Tage - Zyklus <u>Nintedanib:</u> 20 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>Docetaxel:</u> 1 Tag pro Zyklus <u>Nintedanib:</u> 20 Tage pro Zyklus
Docetaxel + Ramucirumab		1 x pro 21-Tage - Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Zweitlinie - Subpopulation A1 (c)				
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie</i>				
Afatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie	kontinuierlich	365	1
Pemetrexed ^a		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Erlotinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie	kontinuierlich	365	1
Docetaxel		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Docetaxel + Ramucirumab		1 x pro 21-Tage - Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Docetaxel + Nintedanib		<u>Docetaxel:</u> 1 x pro 21-Tage - Zyklus <u>Nintedanib:</u> 20 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>Docetaxel:</u> 1 Tag pro Zyklus <u>Nintedanib:</u> 20 Tage pro Zyklus
Vinorelbin		1 x pro 7-Tage-Zyklus	52,1	1 Tag pro Zyklus
Drittlinie - Subpopulation A2				
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie und Gesundheitszustand</i>				
Afatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie	kontinuierlich	365	1
Erlotinib		kontinuierlich	365	1
Docetaxel		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Vinorelbin		1 x pro 7-Tage-Zyklus	52,1	1 Tag pro Zyklus
Docetaxel + Ramucirumab		1 x pro 21-Tage - Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Docetaxel + Nintedanib		<u>Docetaxel:</u> 1 x pro 21-Tage - Zyklus <u>Nintedanib:</u> 20 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>Docetaxel:</u> 1 Tag pro Zyklus <u>Nintedanib:</u> 20 Tage pro Zyklus
Pembrolizumab		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Pemetrexed ^a		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
Nivolumab		1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1 Tag pro Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Atezolizumab		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1 Tag pro Zyklus
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: außer bei plattenepithelialer Histologie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Selpercatinib

Selpercatinib als Monotherapie wird kontinuierlich zweimal täglich oral eingenommen [1]. Für die Behandlungsdauer von Selpercatinib wird daher rechnerisch ein Jahr angenommen und der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von 365 Tagen zugrunde gelegt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zweitlinientherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie (Subpopulation A1 (a))

Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Ramucirumab erfolgt die Gabe von Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum 1 x pro 21-Tage-Zyklus [2]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Vinorelbin (+ Cisplatin)

Vinorelbin wird als Monotherapie in einem einwöchigen Zyklus als intravenöse Infusion verabreicht [3]. Bei Kombination mit anderen Zytostatika ist die exakte Dosierung dem Behandlungsprotokoll zu entnehmen. In den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Ramucirumab wird für die Kombination mit Cisplatin von 2 Gaben pro 21-Tage-Zyklus ausgegangen [2]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 34,8 Behandlungstagen pro Jahr.

Gemcitabin (+ Cisplatin)

Gemcitabin wird als Kombinationstherapie beim NSCLC als 30-minütige intravenöse Infusion an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus empfohlen [4]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 34,8 Behandlungstagen pro Jahr.

Docetaxel (+ Cisplatin)

Docetaxel sollte alle 3 Wochen als eine 1-stündige Infusion verabreicht werden [5]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich somit 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Paclitaxel (+ Cisplatin)

Zur Behandlung von fortgeschrittenem NSCLC wird Paclitaxel gefolgt von Cisplatin, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen, gegeben [6]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich somit 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Pemetrexed (+ Cisplatin)

In Kombination mit Cisplatin wird Pemetrexed als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus verabreicht [7]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich somit 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel

Carboplatin als Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum stellt eine Off-Label-Therapie dar. In den jeweiligen Fachinformationen sind daher keine Angaben zu den Dosierungen.

Die Dosierung für Carboplatin wurde der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA entnommen und umfasst unabhängig vom Drittgenerationszytostatikum die Gabe von Carboplatin in einem drei- bis vierwöchentlichem Zyklus [8]. Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Ramucirumab wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt [2]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Vinorelbin (+ Carboplatin)

Vinorelbin wird als Monotherapie in einem einwöchigen Zyklus als intravenöse Infusion verabreicht [3]. Bei Kombination mit anderen Zytostatika ist die exakte Dosierung dem Behandlungsprotokoll zu entnehmen. In den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Ramucirumab wird für die Kombination mit Carboplatin von 2 Gaben pro 21-Tage-Zyklus ausgegangen [2]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 34,8 Behandlungstagen pro Jahr.

Gemcitabin (+ Carboplatin)

Gemcitabin wird als Kombinationstherapie beim NSCLC als 30-minütige intravenöse Infusion an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus empfohlen [4]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 34,8 Behandlungstagen pro Jahr.

Docetaxel (+ Carboplatin)

Docetaxel sollte alle 3 Wochen als eine 1-stündige Infusion verabreicht werden [5]. Für die Kombination mit Carboplatin werden in der Fachinformation keine Angaben gemacht, daher

wird entsprechend den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Ramucirumab von einer Zyklusdauer von 21 Tagen ausgegangen [2]. Daraus ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Paclitaxel (+ Carboplatin)

Zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC wird Paclitaxel gefolgt von Cisplatin, mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen, gegeben [6]. Für die Kombination mit Carboplatin werden in der Fachinformation keine Angaben gemacht, daher wird entsprechend den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Ramucirumab von einer Zyklusdauer von 21 Tagen ausgegangen [2]. Daraus ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Pemetrexed (+ Carboplatin)

In Kombination mit Cisplatin wird Pemetrexed als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus verabreicht [7]. Für die Kombination mit Carboplatin werden in der Fachinformation keine Angaben gemacht, daher wird entsprechend den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Ramucirumab von einer Zyklusdauer von 21 Tagen ausgegangen [2]. Daraus ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

nab-Paclitaxel (+ Carboplatin)

Zur Behandlung des NSCLC in Kombination mit Carboplatin wird nab-Paclitaxel als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 21-Tage-Zyklus verabreicht [9]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 52,2 Behandlungstagen pro Jahr.

Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Gemcitabin

Gemcitabin wird als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht. Diese wird einmal wöchentlich für einen Zeitraum von 3 Wochen wiederholt, gefolgt von einer Woche Pause. Dieser 4-Wochen-Zyklus wird anschließend wiederholt [4]. Bei einer Zyklusdauer von 28 Tagen ergeben sich 13 Behandlungszyklen, entsprechend 39 Behandlungstagen pro Jahr.

Vinorelbin

Vinorelbin wird als Monotherapie in einem einwöchigen Zyklus als intravenöse Infusion verabreicht [3]. Bei einer Zyklusdauer von 7 Tagen ergeben sich 52,1 Behandlungszyklen, entsprechend 52,1 Behandlungstagen pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zweitlinientherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit Chemotherapie (Subpopulation A1 (b))

Docetaxel

Docetaxel wird nach Versagen einer vorausgegangenen platinhaltigen Chemotherapie als Monotherapie in einer einstündigen Infusion alle 3 Wochen gegeben [5]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Pemetrexed

Pemetrexed wird bei Patienten mit NSCLC nach vorangegangener Chemotherapie als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus gegeben [7]. Damit ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Nivolumab

Nivolumab wird zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie als Monotherapie alle 2 Wochen über 30 Minuten intravenös verabreicht [10]. Bei einer Zyklusdauer von 14 Tagen ergeben sich somit 26,1 Behandlungszyklen, entsprechend 26,1 Behandlungstagen pro Jahr.

Pembrolizumab

Pembrolizumab wird als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen eingesetzt. Pembrolizumab wird als Monotherapie entweder in einem drei- oder sechswöchigen Zyklus als intravenöse Gabe über 30 Minuten verabreicht [11]. Für die nachfolgenden Berechnungen wird analog zum Nutzenbewertungsverfahren von Pembrolizumab in der Indikation des NSCLC nach vorheriger Chemotherapie [12] eine dreiwöchige Zyklusdauer angenommen. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Atezolizumab

Atezolizumab wird als Monotherapie angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie [13]. Atezolizumab wird einmal alle drei Wochen intravenös verabreicht. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Docetaxel + Nintedanib

Nintedanib wird in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinientherapie angewendet [14]. Nintedanib wird in der Kombinationstherapie zweimal täglich, im Abstand von ca. 12 Stunden an den Tagen 2 bis 21 eines 21-tägigen Standardbehandlungszyklus mit Docetaxel eingenommen [14]. Bei einer Zyklusdauer von 21 Tagen ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 348 Behandlungstagen pro Jahr für Nintedanib und 17,4 Behandlungstagen pro Jahr für Docetaxel.

Docetaxel + Ramucirumab

Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie. Sowohl

Ramucirumab als auch Docetaxel werden alle drei Wochen an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus als intravenöse Infusion verabreicht [5, 15]. Daraus ergeben sich 17,4 Behandlungszyklen, entsprechend 17,4 Behandlungstagen pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zweitlinientherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie (Subpopulation A1 (c))

Afatinib

Afatinib wird als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, angewendet. Afatinib wird einmal täglich oral eingenommen. Gemäß Fachinformation kann die Behandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung fortgesetzt werden oder bis der Patient das Arzneimittel nicht mehr verträgt [16]. Für die Behandlungsdauer von Afatinib wird daher rechnerisch ein Jahr angenommen und der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von 365 Tagen zugrunde gelegt.

Pemetrexed

siehe Subpopulation A1 (b)

Erlotinib

Erlotinib ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Erlotinib wird einmal täglich oral eingenommen. Eine maximale Behandlungsdauer ist nicht angegeben [17]. Für die Behandlungsdauer von Erlotinib wird daher rechnerisch ein Jahr angenommen und der Berechnung der Jahrestherapiekosten eine Therapiedauer von 365 Tagen zugrunde gelegt.

Docetaxel

siehe Subpopulation A1 (b)

Docetaxel + Ramucirumab

siehe Subpopulation A1 (b)

Docetaxel + Nintedanib

siehe Subpopulation A1 (b)

Vinorelbin

siehe Subpopulation A1 (a)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Drittlinientherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie (Subpopulation A2)

Afatinib

siehe Subpopulation A1 (c)

Erlotinib

siehe Subpopulation A1 (c)

Docetaxel

siehe Subpopulation A1 (b)

Vinorelbin

siehe Subpopulation A1 (a)

Docetaxel + Ramucirumab

siehe Subpopulation A1 (b)

Docetaxel + Nintedanib

siehe Subpopulation A1 (b)

Pembrolizumab

siehe Subpopulation A1 (b)

Pemetrexed

siehe Subpopulation A1 (b)

Nivolumab

siehe Subpopulation A1 (b)

Atezolizumab

siehe Subpopulation A1 (b)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Selpercatinib	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach vorheriger Therapie	kontinuierlich (zweimal täglich)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Zweitlinientherapie - Subpopulation A1 (a)			
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>			
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	<u>Cisplatin:</u> 1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		<u>Vinorelbin:</u> 2 x pro 21-Tage-Zyklus	34,8
		<u>Cisplatin:</u> 1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		<u>Gemcitabin:</u> 2 x pro 21-Tage-Zyklus	34,8
		<u>Cisplatin + Docetaxel</u>	1 x pro 21-Tage-Zyklus
Cisplatin + Paclitaxel		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Cisplatin + Pemetrexed ^a		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>			
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	<u>Carboplatin:</u> 1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		<u>Vinorelbin:</u> 2 x pro 21-Tage-Zyklus	34,8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Carboplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	<u>Carboplatin:</u> 1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		<u>Gemcitabin:</u> 2 x pro 21-Tage-Zyklus	34,8
Carboplatin + Docetaxel		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Carboplatin + Paclitaxel		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Carboplatin + Pemetrexed ^a		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Carboplatin + nab-Paclitaxel		<u>Carboplatin:</u> 1 x pro 21-Tage - Zyklus	17,4
		<u>nab-Paclitaxel:</u> 3 x pro 21-Tage-Zyklus	52,2
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</i>			
Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	3 x pro 28-Tage-Zyklus	39
Vinorelbin		1 x pro 7-Tage-Zyklus	52,1
Zweitlinie - Subpopulation A1 (b)			
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit <u>Chemotherapie</u>	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Pemetrexed ^a		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Nivolumab		1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1
Pembrolizumab		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Atezolizumab		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Docetaxel + Nintedanib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit <u>Chemotherapie</u>	<u>Docetaxel</u> : 1 x pro 21-Tage - Zyklus	17,4
Docetaxel + Ramucirumab		<u>Nintedanib</u> : 20 x pro 21-Tage-Zyklus	348
Docetaxel + Nintedanib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie	1 x pro 21-Tage - Zyklus	17,4
Docetaxel + Ramucirumab		1 x pro 21-Tage - Zyklus	17,4
Docetaxel + Nintedanib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie	<u>Docetaxel</u> : 1 x pro 21-Tage - Zyklus	17,4
Vinorelbin		<u>Nintedanib</u> : 20 x pro 21-Tage-Zyklus	348
Afatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie	kontinuierlich 1 x täglich	365
Pemetrexed		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Erlotinib		kontinuierlich 1 x täglich	365
Docetaxel		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Docetaxel + Ramucirumab		1 x pro 21-Tage - Zyklus	17,4
Docetaxel + Nintedanib		<u>Docetaxel</u> : 1 x pro 21-Tage - Zyklus	17,4
Vinorelbin		1 x pro 7-Tage-Zyklus	52,1
Zweitlinie - Subpopulation A1 (c)			
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie</i>			
Drittlinie - Subpopulation A2			
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie und Gesundheitszustand</i>			
Afatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie	kontinuierlich 1 x täglich	365
Erlotinib		kontinuierlich 1 x täglich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Docetaxel		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie	1 x pro 7-Tage-Zyklus	52,1
Docetaxel + Ramucirumab		1 x pro 21-Tage - Zyklus	17,4
Docetaxel + Nintedanib		<u>Docetaxel:</u> 1 x pro 21-Tage - Zyklus	17,4
		<u>Nintedanib:</u> 20 x pro 21-Tage-Zyklus	348
Pembrolizumab		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Pemetrexed ^a		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Nivolumab		1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1
Atezolizumab		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
a: außer bei plattenepithelialer Histologie			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach vorheriger Therapie	365	<p><i>Unter 50 kg:</i> 120 mg pro Gabe (2 x 120 mg pro Tag)</p> <p>entsprechend: 2 x 40 mg 2 x 80 mg</p> <p><i>Ab 50 kg:</i> 320 mg pro Gabe (2 x 160 mg pro Tag)</p> <p>entsprechend: 4 x 80 mg</p>	<p><i>Unter 50 kg:</i> 730 x 40 mg + 730 x 80 mg</p> <p><i>Ab 50 kg:</i> 1.460 x 80 mg</p>
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Zweitlinie - Subpopulation A1 (a)				
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>				
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	<u>Cisplatin:</u> 17,4	<p><u>Cisplatin:</u> 75 bis 100 mg/m² x 1,90 m² = 142,5 - 190 mg</p> <p>entsprechend: 1 Dfl. 100 mg + 1 Dfl. 50 mg bzw.</p>	<p><u>Cisplatin:</u> 17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg bzw. 34,8 x 100 mg</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<u>Vinorelbin:</u> 34,8	2 Dfl. 100 mg <u>Vinorelbin:</u> 25 bis 30 mg/m ² x 1,90 m ² = 47,5 bis 57 mg entsprechend: 1 Dfl. 50 mg bzw. 1 Dfl. 50 mg + 1 Dfl. 10 mg	<u>Vinorelbin:</u> 34,8 x 50 mg bzw. 34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg
Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	<u>Cisplatin:</u> 17,4 <u>Gemcitabin:</u> 34,8	<u>Cisplatin:</u> 75 bis 100 mg/m ² x 1,90 m ² = 142,5 - 190 mg entsprechend: 1 Dfl. 100 mg + 1 Dfl. 50 mg bzw. 2 Dfl. 100 mg <u>Gemcitabin:</u> 1.250 mg/m ² x 1,90 m ² = 2.375 mg entsprechend: 1 Dfl. 2.000 mg + 2 Dfl. 200 mg	<u>Cisplatin:</u> 17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg bzw. 34,8 x 100 mg <u>Gemcitabin:</u> 34,8 x 2.000 mg + 69,6 x 200 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cisplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	17,4	<u>Cisplatin:</u> 75 mg/m ² x 1,90 m ² = 142,5 mg entsprechend: 1 Dfl. 100 mg + 1 Dfl. 50 mg <u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ² x 1,90 m ² = 142,5 mg entsprechend: 1 Dfl. 160 mg	<u>Cisplatin:</u> 17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg <u>Docetaxel:</u> 17,4 x 160 mg
Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	17,4	<u>Cisplatin:</u> 80 mg/m ² x 1,90 m ² = 152 mg entsprechend: 1 Dfl. 100 mg + 1 Dfl. 50 mg + 1 Dfl. 10 mg <u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m ² x 1,90 m ² = 332,5 mg entsprechend: 2 Dfl. 100 mg 1 Dfl. 150 mg	<u>Cisplatin:</u> 17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg <u>Paclitaxel:</u> 34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cisplatin + Pemetrexed ^a	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	17,4	<u>Cisplatin:</u> 75 mg/m ² x 1,90 m ² = 142,5 mg entsprechend: 1 Dfl. 100 mg + 1 Dfl. 50 mg <u>Pemetrexed:</u> 500 mg/m ² x 1,90 m ² = 950 mg entsprechend: 2 Dfl. 500 mg	<u>Cisplatin:</u> 17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg <u>Pemetrexed:</u> 34,8 x 500 mg
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	<u>Carboplatin:</u> 17,4 <u>Vinorelbin:</u> 34,8	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² x 1,90 m ² = 950 mg entsprechend: 1 Dfl. 600 mg + 1 Dfl. 450 mg <u>Vinorelbin:</u> 25 bis 30 mg/m ² x 1,90 m ² = 47,5 bis 57 mg entsprechend: 1 Dfl. 50 mg bzw.	<u>Carboplatin:</u> 17,4 x 600 mg + 17,4 x 450 mg <u>Vinorelbin:</u> 34,8 x 50 mg bzw. 34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			1 Dfl. 50 mg + 1 Dfl. 10 mg	
Carboplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	<u>Carboplatin:</u> 17,4 <u>Gemcitabin:</u> 34,8	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² x 1,90 m ² = 950 mg entsprechend: 1 Dfl. 600 mg + 1 Dfl. 450 mg <u>Gemcitabin:</u> 1.250 mg/m ² x 1,90 m ² = 2.375 mg entsprechend: 1 Dfl. 2.000 mg + 2 Dfl. 200 mg	<u>Carboplatin:</u> 17,4 x 600 mg + 17,4 x 450 mg <u>Gemcitabin:</u> 34,8 x 2.000 mg + 69,6 x 200 mg
Carboplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	17,4	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² x 1,90 m ² = 950 mg entsprechend: 1 Dfl. 600 mg + 1 Dfl. 450 mg <u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ² x 1,90 m ² = 142,5 mg entsprechend:	<u>Carboplatin:</u> 17,4 x 600 mg + 17,4 x 450 mg <u>Docetaxel:</u> 17,4 x 160 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			1 Dfl. 160 mg	
Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsener Patienten und fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	17,4	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² x 1,90 m ² = 950 mg entsprechend: 1 Dfl. 600 mg + 1 Dfl. 450 mg <u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m ² x 1,90 m ² = 332,5 mg entsprechend: 2 Dfl. 100 mg 1 Dfl. 150 mg	<u>Carboplatin:</u> 17,4 x 600 mg + 17,4 x 450 mg <u>Paclitaxel:</u> 34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg
Carboplatin + Pemetrexed ^a	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	17,4	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² x 1,90 m ² = 950 mg entsprechend: 1 Dfl. 600 mg + 1 Dfl. 450 mg <u>Pemetrexed:</u> 500 mg/m ² x 1,90 m ² = 950 mg entsprechend: 2 Dfl. 500 mg	<u>Carboplatin:</u> 17,4 x 600 mg + 17,4 x 450 mg <u>Pemetrexed:</u> 34,8 x 500 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin + nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	<u>Carboplatin:</u> 17,4 <u>nab-Paclitaxel:</u> 52,2	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² x 1,90 m ² = 950 mg entsprechend: 1 Dfl. 600 mg + 1 Dfl. 450 mg <u>nab-Paclitaxel:</u> 100 mg/m ² x 1,90 m ² = 190 mg entsprechend: 2 Dfl. 100 mg	<u>Carboplatin:</u> 17,4 x 600 mg + 17,4 x 450 mg <u>nab-Paclitaxel:</u> 104,4 x 100 mg
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</i>				
Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	39	1.000 mg/m ² x 1,90 m ² = 1.900 mg entsprechend: 1 Dfl. 2.000 mg	39 x 2.000 mg
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-</u>	52,1	25 bis 30 mg/m ² x 1,90 m ² = 47,5 bis 57 mg entsprechend: 1 Dfl. 50 mg bzw.	52,1 x 50 mg bzw. 52,1 x 50 mg + 52,1 x 10 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	<u>Antikörper als Monotherapie</u>		1 Dfl. 50 mg + 1 Dfl. 10 mg	
Zweitlinie - Subpopulation A1 (b)				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit <u>Chemotherapie</u>	17,4	75 mg/m ² x 1,90 m ² = 142,5 mg entsprechend: 1 Dfl. 160 mg	17,4 x 160 mg
Pemetrexed ^a		17,4	500 mg/m ² x 1,90 m ² = 950 mg entsprechend: 2 Dfl. 500 mg	34,8 x 500 mg
Nivolumab		26,1	240 mg entsprechend: 2 Dfl. 100 mg + 1 Dfl. 40 mg	52,2 x 100 mg + 26,1 x 40 mg
Pembrolizumab		17,4	200 mg entsprechend: 2 Dfl. 100 mg	34,8 x 100 mg
Atezolizumab		17,4	1.200 mg entsprechend: 1 Dfl. 1.200 mg	17,4 x 1.200 mg
Docetaxel + Nintedanib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem	<u>Docetaxel:</u> 17,4	<u>Docetaxel:</u>	<u>Docetaxel:</u> 17,4 x 160 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit <u>Chemotherapie</u>	<u>Nintedanib:</u> 348	75 mg/m ² x 1,90 m ² = 142,5 mg entsprechend: 1 Dfl. 160 mg <u>Nintedanib:</u> 400 mg (2 x täglich 200 mg) entsprechend: 4 x 100 mg	<u>Nintedanib:</u> 1.392 x 100 mg
Docetaxel + Ramucirumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit <u>Chemotherapie</u>	17,4	<u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ² x 1,90 m ² = 142,5 mg entsprechend: 1 Dfl. 160 mg <u>Ramucirumab:</u> 10 mg/kg x 77 kg = 770 mg entsprechend: 1 Dfl. 500 mg + 3 Dfl. 100 mg	<u>Docetaxel:</u> 17,4 x 160 mg <u>Ramucirumab:</u> 17,4 x 500 mg + 52,2 x 100 mg
Zweitlinie - Subpopulation A1 (c)				
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie</i>				
Afinatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach	365	40 mg	365 x 40 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie			
Pemetrexed ^a	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie	17,4	500 mg/m ² x 1,90 m ² = 950 mg entsprechend: 2 Dfl. 500 mg	34,8 x 500 mg
Erlotinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie	365	150 mg	365 x 150 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie	17,4	75 mg/m ² x 1,90 m ² = 142,5 mg entsprechend: 1 Dfl. 160 mg	17,4 x 160 mg
Docetaxel + Ramucirumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie	17,4	<u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ² x 1,90 m ² = 142,5 mg entsprechend: 1 Dfl. 160 mg <u>Ramucirumab:</u> 10 mg/kg x 77 kg = 770 mg entsprechend: 1 Dfl. 500 mg + 3 Dfl. 100 mg	<u>Docetaxel:</u> 17,4 x 160 mg <u>Ramucirumab:</u> 17,4 x 500 mg + 52,2 x 100 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Docetaxel + Nintedanib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie	<u>Docetaxel:</u> 17,4 <u>Nintedanib:</u> 348	<u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ² x 1,90 m ² = 142,5 mg entsprechend: 1 Dfl. 160 mg <u>Nintedanib:</u> 400 mg (2 x täglich 200 mg) entsprechend: 4 x 100 mg	<u>Docetaxel:</u> 17,4 x 160 mg <u>Nintedanib:</u> 1.392 x 100 mg
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie	52,1	25 bis 30 mg/m ² x 1,90 m ² = 47,5 bis 57 mg entsprechend: 1 Dfl. 50 mg bzw. 1 Dfl. 50 mg + 1 Dfl. 10 mg	52,1 x 50 mg bzw. 52,1 x 50 mg + 52,1 x 10 mg
Drittlinie - Subpopulation A2				
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie und Gesundheitszustand</i>				
Afatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie	365	40 mg	365 x 40 mg
Erlotinib		365	150 mg	365 x 150 mg
Docetaxel		17,4	75 mg/m ² x 1,90 m ² = 142,5 mg	17,4 x 160 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-stage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			entsprechend: 1 Dfl. 160 mg	
Vinorelbin	Erwachsene Patienten und fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie	52,1	25 bis 30 mg/m ² x 1,90 m ² = 47,5 bis 57 mg entsprechend: 1 Dfl. 50 mg bzw. 1 Dfl. 50 mg + 1 Dfl. 10 mg	52,1 x 50 mg bzw. 52,1 x 50 mg + 52,1 x 10 mg
Docetaxel + Ramucirumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie	17,4	<u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ² x 1,90 m ² = 142,5 mg entsprechend: 1 Dfl. 160 mg <u>Ramucirumab:</u> 10 mg/kg x 77 kg = 770 mg entsprechend: 1 Dfl. 500 mg + 3 Dfl. 100 mg	<u>Docetaxel:</u> 17,4 x 160 mg <u>Ramucirumab:</u> 17,4 x 500 mg + 52,2 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Docetaxel + Nintedanib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie	<u>Docetaxel:</u> 17,4 <u>Nintedanib:</u> 348	<u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ² x 1,90 m ² = 142,5 mg entsprechend: 1 Dfl. 160 mg <u>Nintedanib:</u> 400 mg (2 x täglich 200 mg) entsprechend: 4 x 100 mg	<u>Docetaxel:</u> 17,4 x 160 mg <u>Nintedanib:</u> 1.392 x 100 mg
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie	17,4	200 mg entsprechend: 2 Dfl. 100 mg	34,8 x 100 mg
Pemetrexed ^a	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie	17,4	500 mg/m ² x 1,90 m ² = 950 mg entsprechend: 2 Dfl. 500 mg	34,8 x 500 mg
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie	26,1	240 mg entsprechend: 2 Dfl. 100 mg + 1 Dfl. 40 mg	52,2 x 100 mg + 26,1 x 40 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie	17,4	1.200 mg entsprechend: 1 Dfl. 1.200 mg	17,4 x 1.200 mg
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: außer bei plattenepithelialer Histologie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Grundlagen der Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs pro Patient ergeben sich aus der eingesetzten Dosis des jeweiligen Arzneimittels, welche der aktuell gültigen Fachinformation entnommen wurde.

Zu bewertendes Arzneimittel

Selpercatinib

Die empfohlene Dosis von Selpercatinib unter 50 kg Körpergewicht beträgt 120 mg zweimal täglich, entsprechend 2 x 40 mg und 2 x 80 mg (87.600 mg pro Patient pro Jahr). Ab 50 kg Körpergewicht beträgt die empfohlene Dosierung 160 mg zweimal täglich, entsprechend 4 x 80 mg [1]. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 1.460 x 80 mg (116.800 mg pro Patient pro Jahr).

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zweitlinientherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie (Subpopulation A1 (a))

Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

Laut Fachinformation wird Cisplatin je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Gemcitabin 75 bis 100 mg/m² KOF [3, 4] in Kombination mit Docetaxel oder Pemetrexed 75 mg/m² KOF [5, 18] und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m² KOF [6].

Die KOF wird mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,0 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2017 = 1,90 m² berechnet [19]. Unterschiede zwischen Frauen und Männern werden nicht berücksichtigt.

Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Cisplatin-Verbrauch von 142,5 bis 190,0 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 100 mg Cisplatin und einer Durchstechflasche mit 50 mg bzw. zwei Durchstechflaschen mit 100 mg Cisplatin. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 17,4 Durchstechflaschen mit je 100 mg Cisplatin und 17,4 Durchstechflaschen mit je 50 mg bis 34,8 Durchstechflaschen mit je 100 mg Cisplatin.

Für die Kombination von Cisplatin mit Paclitaxel (80 mg/m² KOF = 152 mg Cisplatin) werden 17,4 Durchstechflaschen mit je 100 mg, zusätzlich 17,4 Durchstechflaschen mit je 50 mg und 17,4 Durchstechflaschen mit je 10 mg Cisplatin berechnet.

Vinorelbin (+ Cisplatin)

Vinorelbin wird laut Fachinformation in einer Dosierung von 25 bis 30 mg/m² KOF verabreicht [3]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Vinorelbin-Verbrauch von 47,5 bis 57,0 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 50 mg Vinorelbin oder einer Durchstechflasche mit 50 mg und einer Durchstechflasche mit 10 mg Vinorelbin. Demzufolge liegt bei 34,8 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34,8 Durchstechflaschen mit je 50 mg Vinorelbin bis 34,8 Durchstechflaschen mit je 50 mg und 34,8 Durchstechflaschen mit je 10 mg Vinorelbin.

Gemcitabin (+ Cisplatin)

Gemcitabin wird in der Kombination mit Cisplatin laut Fachinformation in einer Dosierung von 1.250 mg/m² KOF verabreicht [4]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Gemcitabin-Verbrauch von 2.375 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 2.000 mg Gemcitabin und zwei Durchstechflaschen mit 200 mg. Demzufolge liegt bei 34,8 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34,8 Durchstechflaschen mit je 2.000 mg und 69,6 Durchstechflaschen mit je 200 mg Gemcitabin.

Docetaxel (+ Cisplatin)

Bei chemotherapeutisch nicht vorbehandelten Patienten mit NSCLC beträgt die empfohlene Dosierung 75 mg/m² Docetaxel, gefolgt von 75 mg/m² Cisplatin [5]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Docetaxel-Verbrauch von 142,5 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 160 mg Docetaxel. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 17,4 Durchstechflaschen mit je 160 mg Docetaxel.

Paclitaxel (+ Cisplatin)

Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in Kombination mit Cisplatin ist die empfohlene Dosierung 175 mg/m² KOF, gefolgt von Cisplatin 80 mg/m² KOF [6]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Paclitaxel-Verbrauch von 332,5 mg pro Verabreichung, entsprechend zwei Durchstechflaschen mit 100 mg Paclitaxel und einer Durchstechflasche mit 150 mg Paclitaxel. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34,8 Durchstechflaschen mit je 100 mg Paclitaxel und 17,4 Durchstechflaschen mit je 150 mg Paclitaxel.

Pemetrexed (+ Cisplatin)

In Kombination mit Cisplatin beträgt die empfohlene Dosis Pemetrexed 500 mg/m² KOF [7]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Pemetrexed-Verbrauch von 950 mg pro Verabreichung, entsprechend zwei Durchstechflaschen mit 500 mg Pemetrexed. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34,8 Durchstechflaschen mit je 500 mg Pemetrexed.

Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel

Carboplatin als Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum stellt eine Off-Label-Therapie dar. In den jeweiligen Fachinformationen sind daher keine Angaben zu den Dosierungen von Carboplatin bzw. den Kombinationspartnern enthalten. Für die Kombinationspartner wird entsprechend den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Ramucirumab die gleiche Dosierung wie für eine Kombination mit Cisplatin angenommen [2].

Die Dosierung für Carboplatin wurde der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA entnommen und beträgt unabhängig vom Drittgenerationszytostatikum 500 mg/m² in einem drei- bis vierwöchentlichen Zyklus [8]. Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Ramucirumab wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt [2]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Carboplatin-Verbrauch von 950 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 600 mg und einer Durchstechflasche mit 450 mg Carboplatin. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 17,4 Durchstechflaschen mit je 600 mg und 17,4 Durchstechflaschen mit je 450 mg Carboplatin.

Vinorelbin (+ Carboplatin)

Vinorelbin wird in einer Dosierung von 25 bis 30 mg/m² KOF verabreicht [3]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Vinorelbin-Verbrauch von 47,5 bis 57,0 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 50 mg Vinorelbin oder einer Durchstechflasche mit 50 mg und einer Durchstechflasche mit 10 mg Vinorelbin. Demzufolge

liegt bei 34,8 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34,8 Durchstechflaschen mit je 50 mg Vinorelbin bis 34,8 Durchstechflaschen mit je 50 mg und 34,8 Durchstechflaschen mit je 10 mg Vinorelbin.

Gemcitabin (+ Carboplatin)

Gemcitabin wird in einer Dosierung von 1.250 mg/m² KOF verabreicht [4]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Gemcitabin-Verbrauch von 2.375 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 2.000 mg Gemcitabin und zwei Durchstechflaschen mit 200 mg. Demzufolge liegt bei 34,8 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34,8 Durchstechflaschen mit je 2.000 mg und 69,6 Durchstechflaschen mit je 200 mg Gemcitabin.

Docetaxel (+ Carboplatin)

Docetaxel wird in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF verabreicht [5]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Docetaxel-Verbrauch von 142,5 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 160 mg Docetaxel. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 17,4 Durchstechflaschen mit je 160 mg Docetaxel.

Paclitaxel (+ Carboplatin)

Paclitaxel wird in einer Dosierung von 175 mg/m² KOF verabreicht [6]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Paclitaxel-Verbrauch von 332,5 mg pro Verabreichung, entsprechend zwei Durchstechflaschen mit 100 mg Paclitaxel und einer Durchstechflasche mit 150 mg Paclitaxel. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34,8 Durchstechflaschen mit je 100 mg Paclitaxel und 17,4 Durchstechflaschen mit je 150 mg Paclitaxel.

Pemetrexed (+ Carboplatin)

Pemetrexed wird in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF verabreicht [7]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Pemetrexed-Verbrauch von 950 mg pro Verabreichung, entsprechend zwei Durchstechflaschen mit 500 mg Pemetrexed. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34,8 Durchstechflaschen mit je 500 mg Pemetrexed.

nab-Paclitaxel (+ Carboplatin)

Die empfohlene Dosis von nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin beträgt 100 mg/m² [9]. Die empfohlene Dosis von Carboplatin beträgt 500 mg/m² KOF. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein nab-Paclitaxel-Verbrauch von 190 mg pro Verabreichung, entsprechend zwei Durchstechflaschen mit 100 mg nab-Paclitaxel. Demzufolge liegt bei 52,2 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 104,4 Durchstechflaschen mit je 100 mg nab-Paclitaxel.

Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Gemcitabin

Gemcitabin wird als Monotherapie in einer Dosierung von 1.000 mg/m² KOF verabreicht [4]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Gemcitabin-Verbrauch von

1.900 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 2.000 mg Gemcitabin. Demzufolge liegt bei 39 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 39 Durchstechflaschen mit je 2.000 mg Gemcitabin

Vinorelbin

Vinorelbin wird als Monotherapie wöchentlich in einer Dosierung von 25 bis 30 mg/m² KOF verabreicht [3]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Vinorelbin Verbrauch von 47,5 bis 57,0 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 50 mg Vinorelbin oder einer Durchstechflasche mit 50 mg und einer Durchstechflasche mit 10 mg Vinorelbin. Demzufolge liegt bei 52,1 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 52,1 Durchstechflaschen mit je 50 mg Vinorelbin bis 52,1 Durchstechflaschen mit je 50 mg und 52,1 Durchstechflaschen mit je 10 mg Vinorelbin.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zweitlinientherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit Chemotherapie (Subpopulation A1 (b))

Docetaxel

Docetaxel wird in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF verabreicht [5]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Docetaxel-Verbrauch von 142,5 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 160 mg Docetaxel. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 17,4 Durchstechflaschen mit je 160 mg Docetaxel.

Pemetrexed

Pemetrexed wird in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF verabreicht [7]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Pemetrexed-Verbrauch von 950 mg pro Verabreichung, entsprechend zwei Durchstechflaschen mit 500 mg Pemetrexed. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34,8 Durchstechflaschen mit je 500 mg Pemetrexed.

Nivolumab

Die empfohlene Dosis von Nivolumab als Monotherapie beim NSCLC beträgt 240 mg alle 2 Wochen [10]. Bei einem Nivolumab-Verbrauch von 240 mg pro Verabreichung werden je zwei Durchstechflaschen mit 100 mg Nivolumab und eine Durchstechflasche mit 40 mg Nivolumab benötigt. Demzufolge liegt bei 26,1 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 52,2 Durchstechflaschen mit je 100 mg Nivolumab und 26,1 Durchstechflaschen mit 40 mg Nivolumab.

Pembrolizumab

Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab als Monotherapie beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen [11]. Für die nachfolgenden Berechnungen wird eine dreiwöchige Zyklusdauer angenommen. Bei einem Pembrolizumab-Verbrauch von 200 mg pro Verabreichung werden zwei Durchstechflaschen mit je 100 mg Pembrolizumab benötigt.

Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34,8 Durchstechflaschen mit je 100 mg Pembrolizumab.

Atezolizumab

Die empfohlene Dosis von Atezolizumab in der Monotherapie beträgt 1.200 mg alle 3 Wochen [13]. Bei einem Atezolizumab-Verbrauch von 1.200 mg pro Verabreichung wird eine Durchstechflasche mit 1.200 mg Atezolizumab benötigt. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 17,4 Durchstechflaschen mit je 1.200 mg Atezolizumab.

Docetaxel + Nintedanib

Docetaxel wird in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF verabreicht [5]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Docetaxel-Verbrauch von 142,5 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 160 mg Docetaxel. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 17,4 Durchstechflaschen mit je 160 mg Docetaxel.

Die empfohlene Dosis von Nintedanib in Kombination mit Docetaxel beträgt 200 mg zweimal täglich, die im Abstand von ca. 12 Stunden an den Tagen 2 bis 21 eines 21-tägigen Standardbehandlungszyklus mit Docetaxel eingenommen wird [14]. Daraus ergeben sich 348 Behandlungstage mit jeweils zweimal täglich 200 mg Nintedanib (entsprechend 2 x 100 mg Nintedanib). Demzufolge liegt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 1.392 Tabletten Nintedanib je 100 mg.

Docetaxel + Ramucirumab

Docetaxel wird in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF verabreicht [5]. Für einen Standardpatienten (1,90 m² KOF) ergibt sich somit ein Docetaxel-Verbrauch von 142,5 mg pro Verabreichung, entsprechend einer Durchstechflasche mit 160 mg Docetaxel. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 17,4 Durchstechflaschen mit je 160 mg Docetaxel.

Die empfohlene Dosis von Ramucirumab (in der Kombination mit Docetaxel) für NSCLC in beträgt 10 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen als intravenöse Infusion in physiologischer Kochsalzlösung über ca. 60 Minuten [15]. Basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,0 kg über beide Geschlechter [19] ergibt sich ein Verbrauch von 770 mg pro Gabe, entsprechend einer Durchstechflasche mit 500 mg Ramucirumab und 3 Durchstechflaschen mit 100 mg Ramucirumab. Dementsprechend ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 17,4 Durchstechflaschen je 500 mg und 52,2 Durchstechflaschen je 100 mg Ramucirumab.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zweitlinientherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie (Subpopulation A1 (c))

Afatinib

Die empfohlene Dosis für Afatinib beträgt 40 mg einmal täglich [16]. Bei 365 Behandlungstagen im Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 365 Tabletten je 40 mg Afatinib pro Patient pro Jahr.

Pemetrexed

siehe Subpopulation A1 (b)

Erlotinib

Die empfohlene Dosis für Erlotinib beträgt 150 mg einmal täglich [17]. Bei 365 Behandlungstagen im Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 365 Tabletten je 150 mg Erlotinib pro Patient pro Jahr.

Docetaxel

siehe Subpopulation A1 (b)

Docetaxel + Ramucirumab

siehe Subpopulation A1 (b)

Docetaxel + Nintedanib

siehe Subpopulation A1 (b)

Vinorelbin

siehe Subpopulation A1 (a)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Drittlinietherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie (Subpopulation A2)***Afatinib***

siehe Subpopulation A1 (c)

Erlotinib

siehe Subpopulation A1 (c)

Docetaxel

siehe Subpopulation A1 (b)

Vinorelbin

siehe Subpopulation A1 (a)

Docetaxel + Ramucirumab

siehe Subpopulation A1 (b)

Docetaxel + Nintedanib

siehe Subpopulation A1 (b)

Pembrolizumab

siehe Subpopulation A1 (b)

Pemetrexed

siehe Subpopulation A1 (b)

Nivolumab

siehe Subpopulation A1 (b)

Atezolizumab

siehe Subpopulation A1 (b)

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Selpercatinib	Retsevmo (PZN 16929933) 60 Hartkapseln à 40 mg 3.719,15 €	3.508,26 € (209,13 €; 1,77 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	Retsevmo (PZN 16929910) 60 Hartkapseln à 80 mg 7.380,94 €	6.960,92 € (418,25 €; 1,77 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Subpopulation A1 (a)		
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>		
Cisplatin	CISPLATIN Accord (PZN 00370955) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 76,31 € CISPLATIN Accord (PZN 00368697) 50 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 47,43 € CISPLATIN Accord (PZN 00368668) 10 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 17,26 €	71,44 € (3,10 €; 1,77 €) 43,93 € (1,73 €; 1,77 €) 15,19 € (0,30 €; 1,77 €)
Vinorelbin	VINOURELBIN axios (AxioNovo) (PZN 10837615) 50 mg, 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung 1.424,29 € VINOURELBIN axios (PZN 10837590) 10 mg, 10 Konzentrate zur Herstellung einer Infusionslösung 293,74 €	1.355,45 € (67,07 €; 1,77 €) 278,55 € (13,42 €; 1,77 €)
Gemcitabin	GEMCITABIN HEXAL (PZN 07395668) 2000 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 193,96 € GEMCITABIN HEXAL (PZN 07395467) 200 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 28,57 €	183,51 € (8,68 €; 1,77 €) 25,97 € (0,83 €; 1,77 €)
Docetaxel	DOCETAXEL axios (PZN 11524054) 160 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1397,36 €	1.220,15 € (175,44 €; 1,77 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Paclitaxel	PACLITAXEL Kabi (PZN 07752275) 150 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 450,59 €	427,96 € (20,86 €; 1,77 €)
	PACLITAXEL Kabi (PZN 05497502) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 303,80 €	288,14 € (13,89 €; 1,77 €)
Pemetrexed	ALIMTA (PZN 03753361) 500 mg, 1 Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates 2533,30 €	2.152,12 € (379,41 €; 1,77 €)
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>		
Carboplatin	CARBOPLATIN Kabi (PZN 00877418) 600 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 300,57 €	285,06 € (13,74 €; 1,77 €)
	CARBOPLATIN Kabi (PZN 00877393) 450 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 227,97 €	215,91 € (10,29 €; 1,77 €)
Vinorelbin	<i>siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>	
Gemcitabin		
Docetaxel		
Paclitaxel		
Pemetrexed		
nab-Paclitaxel	ABRAXANE (PZN 00672656) 100 mg, 1 Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension 429,09 €	374,41 € (52,91 €; 1,77 €)
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</i>		
Gemcitabin	<i>siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>	
Vinorelbin		
Subpopulation A1 (b)		
Docetaxel	<i>siehe Subpopulation A1 (a)</i>	
Pemetrexed		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Nivolumab	OPDIVO (PZN 11024618) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1.344,24 €	1.268,66 € (73,81 €; 1,77 €)
	OPDIVO (BMS) (PZN 11024601) 40 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 544,32 €	513,02 € (29,53 €; 1,77 €)
Pembrolizumab	KEYTRUDA (PZN 10749897) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 3037,06 €	2.865,12 € (170,17 €; 1,77 €)
Atezolizumab	TECENTRIQ (PZN 11306050) 1.200 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 4128,95 €	3.894,65 € (232,53 €; 1,77 €)
Nintedanib	VARGATEF (PZN 14323391) 120 Weichkapseln à 100 mg 2.761,03 €	2.759,26 € (0,00 €; 1,77 €)
Ramucirumab	CYRAMZA (PZN 10852282) 100 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 440,91 €	415,34 € (23,80 €; 1,77 €)
	CYRAMZA (PZN 10852299) 500 mg, 1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2.141,07 €	2.020,30 € (119,00 €; 1,77 €)
Subpopulation A1 (c)		
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie</i>		
Afatinib	GIOTRIF (PZN 02484367) 28 Filmtabletten à 40 mg 2.514,99 €	2.372,87 € (140,35 €; 1,77 €)
Pemetrexed	<i>siehe Subpopulation A1 (a)</i>	
Erlotinib	ERLOTEV (PZN 16205939) 30 Filmtabletten à 150 mg 937,27 €	891,54 € (43,96 €; 1,77 €)
Docetaxel	<i>siehe Subpopulation A1 (a)</i>	
Ramucirumab	<i>siehe Subpopulation A1 (b)</i>	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Nintedanib	<i>siehe Subpopulation A1 (b)</i>	
Vinorelbin	<i>siehe Subpopulation A1 (a)</i>	
Subpopulation A2		
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie und Gesundheitszustand</i>		
Afatinib	<i>siehe Subpopulation A1 (c)</i>	
Erlotinib		
Docetaxel	<i>siehe Subpopulation A1 (a)</i>	
Vinorelbin		
Ramucirumab	<i>siehe Subpopulation A1 (b)</i>	
Nintedanib		
Pembrolizumab		
Pemetrexed	<i>siehe Subpopulation A1 (a)</i>	
Nivolumab	<i>siehe Subpopulation A1 (b)</i>	
Atezolizumab		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die angenommene Behandlungsdauer von einem Jahr wird grundsätzlich das wirtschaftlichste Arzneimittel in der entsprechenden Packungsgröße ausgewählt. Für alle nicht oral eingenommenen Arzneimittel wird pro Gabe ein Verwurf berücksichtigt. Für die oral verabreichten Arzneimittel, für die keine maximal vorgegebene Behandlungsdauer vorliegt, erfolgt die Berechnung der Jahrestherapiekosten tablettengenau, und es wird kein Verwurf berücksichtigt.

Der Apothekenverkaufspreis (AVP) sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, wie der Herstellerrabatt (§ 130a Sozialgesetzbuch V [SGB V]), wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.01.2021) [20] entnommen. Vom AVP wurden anschließend die vom Hersteller zu gewährenden Rabatte (§ 130a SGB V, Abs. 1 und Abs. 1a) sowie der Apothekenabschlag für verschreibungspflichtige Arzneimittel in Höhe von derzeit 1,77 € (§ 130 Abs. 1 SGB V) abgezogen [18].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie))	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach vorheriger Therapie	keine		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Zweitlinie - Subpopulation A1 (a)				
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>				
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-	Forcierte Diurese mit Mannitol 10% Inf. Lsg., 37,5 g/Tag	1	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie))	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3-4,4 l/Tag	1	17,4
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1	17,4
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2	34,8
Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2	34,8
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie	Prämedikation: Dexamethason 2x20 mg/Tag, oral	1	17,4
		Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.	1	17,4

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	Ranitidin: 50 mg/Tag i.v	1	17,4
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
Pemetrexed ^a	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	Prämedikation: Dexamethason 2x4 mg/Tag, oral	3	52,2
		Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag	kontinuierlich	365
		Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	6
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17,4
Vinorelbin		siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum		
Gemcitabin		siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum		
Docetaxel		siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum		
Paclitaxel		siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum		
Pemetrexed ^a		siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum		
nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer	3	52,2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie))	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)		
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</i>				
Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3	39
Vinorelbin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	52,1
Zweitlinie - Subpopulation A1 (b)				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit <u>Chemotherapie</u>	siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerations-zytostatikum		
Pemetrexed ^a		siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerations-zytostatikum		
Nivolumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	26,1
Pembrolizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
Atezolizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit	1	17,4

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie))	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Fusion nach Erstlinientherapie mit <u>Chemotherapie</u>	monoklonalen Antikörpern		
Docetaxel		siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum		
Nintedanib		keine		
Ramuciumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
Zweitlinie - Subpopulation A1 (c)				
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie</i>				
Afatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie	keine		
Pemetrexed ^a		siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum		
Erlotinib		keine		
Docetaxel		siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum		
Ramucirumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
Nintedanib		keine		
Vinorelbin	siehe Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (Subpopulation A1 (a))			
Drittlinie - Subpopulation A2				

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie))	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie und Gesundheitszustand</i>				
Afatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie	keine		
Erlotinib		keine		
Docetaxel		siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum		
Vinorelbin		siehe Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (Subpopulation A1 (a))		
Ramucirumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
Nintedanib		keine		
Pembrolizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
Pemetrexed ^a		siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum		
Nivolumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	26,1
Atezolizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie))	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
a: außer bei plattenepithelialer Histologie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden anhand der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen ermittelt. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels im Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt und das nur, sofern regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. 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.

Testung auf eine RET-Fusion

Die Testung des Mutationsstatus stellt eine generelle Voraussetzung für die Einleitung einer Therapie beim lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC dar. Entsprechend der deutschen S3-Leitlinie [21] sollen anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes/der Tumorzellen von allen nicht kurativ behandelbaren nicht-plattenepithelialen NSCLC-Patienten molekulare pathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanter molekularer Veränderungen eingeleitet werden. Auch in der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wird die Testung auf das Vorliegen von Mutationen als Basis für die weitere Behandlungsentscheidung empfohlen [22]. Von der ESMO sind kürzlich detaillierte Empfehlungen für den routinemäßigen klinischen Nachweis von Alterationen des RET-Gens publiziert worden [23]. Die Testung des Mutationsstatus kann somit als Routineuntersuchung vor Beginn jedweder Therapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC angesehen werden, die dafür zusätzlich notwendigen GKV-Kosten werden im nachfolgenden nicht aufgeführt.

Selpercatinib

Für Selpercatinib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Für die oral verabreichten Wirkstoffe entstehen keine zusätzlichen GKV-Leistungen. Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien, die nicht eingenommen, sondern parenteral appliziert werden, wurde gemäß der Hilfstaxe über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Anlage 3) ein Zuschlag von 81,00 € für die Herstellung Zytostatika-haltiger, parenteraler Zubereitungen bzw. 71,00 € für die Herstellung parenteraler Lösungen mit

monoklonalen Antikörpern berechnet [24]. Zudem wurden die Kosten für die nach der Fachinformation vorgesehene Begleitmedikation der jeweiligen ZVT entsprechend berücksichtigt. Der Behandlungsmodus, die sich daraus ergebende Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr sowie die Kosten der Begleitmedikation sind im folgenden Abschnitt beschrieben [18].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Selpercatinib	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Forcierte Diurese mit Mannitol 10% Inf. Lsg., 37,5 g/Tag	9,11 €
Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3-4,4 l/Tag	9,77 € - 15,12 €
Prämedikation: Dexamethason 2x20 mg/Tag, oral	4,33 €
Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.	5,97 €
Ranitidin: 50 mg/Tag i.v	2,62 €
Prämedikation: Dexamethason 2x4 mg/Tag, oral	1,44 €
Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag	0,13 € - 0,26 €
Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m	0,67 €
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	81,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Für das zu bewertende Arzneimittel Selpercatinib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zweitlinientherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie (Subpopulation A1 (a))

Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

Für alle ZVT der Subpopulation A1 (a) ergeben sich für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Lösung Kosten gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit von 81,00 € [24].

Begleitmedikation für die Therapie mit Cisplatin

Gemäß der Fachinformation für Cisplatin ist bei allen Cisplatin-Kombinationstherapien eine forcierte Diurese ab Dosierungen über 60 mg/m² KOF Cisplatin obligat [25]. Einmal pro Zyklus werden 375 ml einer 10%-igen Mannitol-Infusionslösung verabreicht. Demzufolge ergibt sich bei 17,4 Behandlungstagen ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 17,4 Infusionsflaschen mit je 500 ml Mannitol-Infusionslösung.

Tabelle 3-23 Kosten pro Einheit - Diurese mit Mannitol (37,5 g/Tag)

Mannitol Inf.-Lsg. 10 (PZN 07511100)	
Inhalt der Packung	10 x 500 ml (N2)
Herstellerabgabepreis	61,30 €
Apothekenverkaufspreis	106,22 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	5,31 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	3,68 €
Abzgl. Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	6,13 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	91,10 €
Kosten je Flasche	9,11 €
Kosten pro Leistung	9,11 €
Quelle: [20]	

Neben der Diurese mit Mannitol muss gemäß der Fachinformation für Cisplatin eine Hydrierung mit 3 bis 4,4 Liter Flüssigkeit (Natriumchlorid 0,9%) erfolgen [25]. Die Hydrierung ist in eine Infusion vor Behandlungsbeginn und eine Infusion im Anschluss an die Behandlung aufgeteilt. Dies entspricht 3 Durchstechflaschen mit 1.000 mg Natriumchlorid-Lösung oder 4 Infusionsflaschen mit je 1.000 ml und 1 Infusionsflasche mit 500 ml Natriumchlorid-Lösung. Demzufolge ergibt sich bei 17,4 Behandlungstagen ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 52,2 Infusionsflaschen mit je 1.000 ml Natriumchlorid-Lösung bis 69,6 Infusionsflaschen mit je 1.000 ml und 17,4 Infusionsflaschen mit je 500 ml Natriumchlorid-Lösung.

Tabelle 3-24 Kosten pro Einheit – Hydrierung: Natriumchlorid (3 bis 4,4 l/Tag)

ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lösung Inf.-Lsg. DEMO (PZN 10275241 und 10275258)		
Inhalt der Packung	10 x 500ml	10 x 1000 ml
Herstellerabgabepreis	11,53 €	18,66 €
Apothekenverkaufspreis	22,72 €	35,47 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	1,14 €	1,77 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	0,69 €	1,12 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	20,89 €	32,58 €
Kosten je Flasche	2,09 €	3,26 €
Kosten pro Leistung	9,77 € - 15,12 €	
Quelle: [20]		

Begleitmedikation für die Therapie mit Paclitaxel

Gemäß der Fachinformation für Paclitaxel ist eine Begleitmedikation mit Dexamethason, Diphenhydramin und Ranitidin angezeigt. Dexamethason wird als Begleitmedikation zweimal täglich oral à 20 mg verabreicht [6]. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34,8 Tabletten mit je 20 mg Dexamethason.

Tabelle 3-25 Kosten pro Einheit – Dexamethason (40 mg/Tag)

DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten (PZN 13721936)	
Inhalt der Packung	50 Tabletten à 20 mg (N2)
Festbetrag	118,61 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	1,77 €
Abzgl. Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V] ^a	8,51 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	108,33 €
Kosten je Tablette	2,17 €
Kosten pro Leistung	4,33 €
Quelle: [20]	
a. Theoretischer Rabatt auf Basis des theoretischen Herstellerabgabepreises basierend auf dem Festbetrag.	

Neben Dexamethason wird bei der Therapie mit Paclitaxel Diphenhydramin oder ein vergleichbares Antihistaminikum als Begleitmedikation einmal pro Zyklus intravenös verabreicht. Dimetindenmaleat wird in einer Dosierung von 1 mg pro 10 kg Körpergewicht verabreicht [26]. Für einen Standardpatienten (77,0 kg) ergibt sich somit ein Verbrauch von 7,7 mg pro Verabreichung, entsprechend zwei Ampullen mit je 4 mg Dimetindenmaleat. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 34,8 Ampullen mit je 4 mg Dimetindenmaleat.

Tabelle 3-26 Kosten pro Einheit – Dimetindenmaleat (8 mg/Tag)

HISTAKUT Dimetindenmaleat (PZN 14039916)	
Inhalt der Packung	5 x 4 mg Ampullen
Herstellerabgabepreis	5,99 €
Apothekenverkaufspreis	18,62 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	1,77 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	0,42 €
Abzgl. Rabatt aufgrund Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	1,50 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	14,93 €
Kosten je Ampulle	2,99 €
Kosten pro Leistung	5,97 €
Quelle: [20]	

Für die Therapie mit Paclitaxel werden zusätzlich 50 mg Ranitidin als Begleitmedikation einmal täglich intravenös verabreicht [6]. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungstagen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 17,4 Ampullen mit je 50 mg Ranitidin.

Tabelle 3-27 Kosten pro Einheit – Ranitidin (50 mg/Tag)

RANITIC Injekt Infusionslösungskonzentrat (PZN 07581514)	
Inhalt der Packung	5 x 5 ml Ampullen
Herstellerabgabepreis	3,19 €
Apothekenverkaufspreis	15,08 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	1,77 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	0,19 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	13,12 €

Kosten je Ampulle	2,62 €
Kosten pro Leistung	2,62 €
Quelle: [20]	

Begleitmedikation für die Therapie mit Pemetrexed

Gemäß der Fachinformation für Pemetrexed ist eine Begleitmedikation mit Dexamethason, Vitamin B12 und Folsäure angezeigt. Dexamethason wird als Begleitmedikation zweimal täglich oral à 4 mg am Tag vor der Therapie, am Tag der Behandlung sowie einen Tag danach verabreicht [7]. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungszyklen der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 104,4 Tabletten mit je 4 mg Dexamethason.

Tabelle 3-28 Kosten pro Einheit – Dexamethason (8 mg/Tag)

DEXAMETHASON Galen 4 mg Tabletten (PZN 00745645)	
Inhalt der Packung	100 Tabletten à 4 mg (N3)
Festbetrag	79,27 €
Abzgl. Rabatte [§ 130 Abs.1 SGB V und § 130a SGB V]	1,77 €
Abzgl. Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V] ^a	5,40 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	72,10 €
Kosten je Tablette	0,72 €
Kosten pro Leistung	1,44 €
Quelle: [20]	
a. Theoretischer Rabatt auf Basis des theoretischen Herstellerabgabepreises basierend auf dem Festbetrag.	

Neben der Begleitmedikation mit Dexamethason muss gemäß Fachinformation Folsäure (350 – 1.000 µg) eingenommen werden [7]. Die Folsäuresupplementierung erfolgt kontinuierlich. Die handelsübliche Wirkstoffmenge für apothekenpflichtige Folsäurepräparate ist 400 µg bzw. 0,4 mg je Tablette. Es wird deshalb mit einer Dosisspanne von 1-2 Tabletten à 400 µg täglich an 365 Tagen gerechnet.

Tabelle 3-29 Kosten pro Einheit – Folsäure (400 bis 800 µg/Tag)

FOLVERLAN 0,4 mg Tabletten (PZN 01032982)	
Inhalt der Packung	100 Tabletten à 0,4 mg (N3)
Herstellerabgabepreis	7,80 €
Apothekenverkaufspreis	16,21 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	0,81 €

Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	0,47 €
Abzgl. Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	0,78 €
Abzgl. Rabatt aufgrund Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	1,13 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	13,02 €
Kosten je Tablette	0,13 €
Kosten pro Leistung	0,13 – 0,26 €
Quelle: [20]	

Für die Therapie mit Pemetrexed müssen Patienten außerdem eine intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 µg) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis erhalten sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus. Die weiteren Vitamin B12-Injektionen können am selben Tag wie Pemetrexed gegeben werden [7]. Demzufolge liegt bei 17,4 Behandlungszyklen mit Pemetrexed der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 6 Ampullen mit je 1.000 µg Vitamin B12.

Tabelle 3-30 Kosten pro Einheit – Vitamin B12 (1.000 µg/Tag)

B12 ASMEDIC Ampullen (PZN 01888022)	
Inhalt der Packung	10 x 1 ml/1.000 µg
Herstellerabgabepreis	3,24 €
Festbetrag	7,40 €
Abzgl. Apothekenrabatt [§ 130 Abs.1 SGB V]	0,37 €
Abzgl. Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§ 130a Abs.1 SGB V]	0,32 €
Kosten je Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	6,71€
Kosten je Ampulle	0,67 €
Kosten pro Leistung	0,67 €
Quelle: [20]	

Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel

Es ergeben sich für alle ZVT für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Lösung Kosten gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit von 81,00 € [24]. Für die Begleitmedikation für Paclitaxel und Pemetrexed siehe Abschnitt Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum.

Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Für Gemcitabin und Vinorelbin ergeben sich für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Lösung Kosten gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit von 81,00 € [24].

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zweitlinientherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit Chemotherapie (Subpopulation A1 (b))

Docetaxel

Für Docetaxel ergeben sich für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Lösung Kosten gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit von 81,00 € [24].

Pemetrexed

Für Pemetrexed ergeben sich für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Lösung Kosten gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit von 81,00 € [24]. Für die Begleitmedikation von Pemetrexed siehe Abschnitt Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum.

Nivolumab

Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern wie Nivolumab ergeben sich Kosten gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit von 71,00 € [24].

Pembrolizumab

Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern wie Pembrolizumab ergeben sich Kosten gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit von 71,00 € [24].

Atezolizumab

Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern wie Atezolizumab ergeben sich Kosten gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit von 71,00 € [24].

Docetaxel + Nintedanib

Für Docetaxel ergeben sich für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Lösung Kosten gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit von 81,00 € [24]. Für Nintedanib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Docetaxel + Ramucirumab

Für Docetaxel ergeben sich für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Lösung Kosten gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit von 81,00 € [24]. Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern wie Ramucirumab ergeben sich Kosten gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit von 71,00 € [24].

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zweitlinientherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-

L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie (Subpopulation A1 (c))***Afatinib***

Für Afatinib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Pemetrexed

siehe Subpopulation A1 (b)

Erlotinib

Für Erlotinib fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Docetaxel

siehe Subpopulation A1 (b)

Docetaxel + Ramucirumab

siehe Subpopulation A1 (b)

Docetaxel + Nintedanib

siehe Subpopulation A1 (b)

Vinorelbin

siehe Subpopulation A1 (a)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Drittlinietherapie erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie (Subpopulation A2)***Afatinib***

siehe Subpopulation A1 (c)

Erlotinib

siehe Subpopulation A1 (c)

Docetaxel

siehe Subpopulation A1 (b)

Vinorelbin

siehe Subpopulation A1 (a)

Docetaxel + Ramucirumab

siehe Subpopulation A1 (c)

Docetaxel + Nintedanib

siehe Subpopulation A1 (b)

Pembrolizumab

siehe Subpopulation A1 (b)

Pemetrexed

siehe Subpopulation A1 (b)

Nivolumab

siehe Subpopulation A1 (b)

Atezolizumab

siehe Subpopulation A1 (b)

Geben Sie in Tabelle 3-31 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Selpercatinib	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach vorheriger Therapie	keine	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Zweitlinie - Subpopulation A1 (a)			
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>			
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	Forcierte Diurese mit Mannitol 10% Inf. Lsg., 37,5 g/Tag	158,51 €
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3-4,4 l/Tag	170,07 € - 263,11 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
Vinorelbin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2.818,80 €	
Gemcitabin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2.818,80 €	
Docetaxel		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €	
Paclitaxel		Prämedikation: Dexamethason 2x20 mg/Tag, oral	75,40 €	
		Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.	103,91 €	
		Ranitidin: 50 mg/Tag i.v.	45,66 €	
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €	
Pemetrexed ^a		Prämedikation: Dexamethason 2x4 mg/Tag, oral	75,27 €	
		Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag	47,52 € - 95,05 €	
		Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	4,03 €	
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €	
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin		Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.409,40 €
Vinorelbin		Erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC	<i>siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Gemcitabin	und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	<i>siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>	
Docetaxel		<i>siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>	
Paclitaxel		<i>siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>	
Pemetrexed ^a		<i>siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>	
nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	4.228,20 €
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</i>			
Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3.159,00 €
Vinorelbin		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	4.220,10 €
Zweitlinie - Subpopulation A1 (b)			
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit <u>Chemotherapie</u>	<i>siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>	
Pemetrexed ^a		<i>siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>	
Nivolumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1.853,10 €
Pembrolizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1.235,40€
Atezolizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1.235,40 €
Docetaxel		<i>siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>	
Nintedanib		keine	

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Ramucirumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (gemäß Hilfstaxe)	1.235,40 €
Zweitlinie - Subpopulation A1 (c)			
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie</i>			
Afatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie	keine	
Pemetrexed ^a		<i>siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>	
Erlotinib		keine	
Docetaxel		<i>siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerations-zytostatikum</i>	
Ramucirumab		<i>siehe Subpopulation A1 (b)</i>	
Nintedanib		keine	
Vinorelbin		<i>siehe Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (Subpopulation A1 (a))</i>	
Drittlinie - Subpopulation A2			
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie und Gesundheitszustand</i>			
Afatinib	Erwachsene Patienten und fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie	keine	
Erlotinib		keine	
Docetaxel		<i>siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerations-zytostatikum</i>	
Vinorelbin		<i>siehe Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (Subpopulation A1 (a))</i>	
Ramucirumab		<i>siehe Subpopulation A1 (b)</i>	
Nintedanib		keine	
Pembrolizumab		<i>siehe Subpopulation A1 (b)</i>	
Pemetrexed ^a		<i>siehe Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>	
Nivolumab		<i>siehe Subpopulation A1 (b)</i>	
Atezolizumab		<i>siehe Subpopulation A1 (b)</i>	
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl</i>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<p><i>für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: außer bei plattenepithelialer Histologie</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-32 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-32: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €)	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach vorheriger Therapie	<i>Unter 50 kg:</i> 127.374,96 € <i>Ab 50 kg:</i> 169.382,39 €	-	-	<i>Unter 50 kg:</i> 127.374,96 € <i>Ab 50 kg:</i> 169.382,39 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Zweitlinie - Subpopulation A1 (a)					
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>					
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	2.007,44 € - 2.486,11 €	328,58 € - 421,62 €	1.409,40 €	3.745,42 € - 4.317,13 €
+ Vinorelbin		4.716,97 € - 5.686,32 €	-	2.818,80 €	7.535,77 € - 8.505,12 €
Gesamt		6.724,40 € - 8.172,43 €	328,58 € - 421,62 €	4.228,20 €	11.281,19 € - 12.822,25 €
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	2.007,44 € - 2.486,11 €	328,58 € - 421,62 €	1.409,40 €	3.745,42 € - 4.317,13 €
+ Gemcitabin		8.193,66 € €	-	2.818,80 €	11.012,46 €
Gesamt		10.201,10 € - 10.679,77 €	328,58 € - 421,62 €	4.228,20 €	14.757,88 € - 15.329,59 €
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	2.007,44 €	328,58 € - 421,62 €	1.409,40 €	3.745,42 € - 3.838,46 €
+ Docetaxel		21.230,61 €	-	1.409,40 €	22.640,01 €
Gesamt		23.238,05 €	328,58 € - 421,62 €	2.818,80 €	26.385,43 € - 26.478,47 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €)	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	2.271,74 €	328,58 € - 421,62 €	1.409,40 €	4.009,73 € - 4.102,76 €
+ Paclitaxel		17.473,78 €	224,97 €	1.409,40 €	19.108,14 €
Gesamt		19.745,52 €	553,55 € - 646,59 €	2.818,80 €	23.117,87 € - 23.210,91 €
Cisplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	2.007,44 €	328,58 € - 421,62 €	1.409,40 €	3.745,42 € - 3.838,46 €
+ Pemetrexed ^a		74.893,78 €	126,82 € - 174,34 €	1.409,40 €	76.430,00 € - 76.477,52 €
Gesamt		76.901,21 €	455,40 € - 595,96 €	2.818,80 €	80.175,42 € - 80.315,98 €
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder nab-Paclitaxel</i>					
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	8.716,88 €	-	1.409,40 €	10.126,28 €
+ Vinorelbin		4.716,97 € - 5.686,32 €	-	2.818,80 €	7.535,77 € - 8.505,12 €
Gesamt		13.433,84 € - 14.403,20 €	-	4.228,20 €	17.662,04 € - 18.631,40 €
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	8.716,88 €	-	1.409,40 €	10.126,28 €
+ Gemcitabin		8.193,66 €	-	2.818,80 €	11.012,46 €
Gesamt		16.910,54 €	-	4.228,20 €	21.138,74 €
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-	8.716,88 €	-	1.409,40 €	10.126,28 €
+ Docetaxel		21.230,61 €	-	1.409,40 €	22.640,01 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €)	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Gesamt	Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	29.947,49 €	-	2.818,80 €	32.766,29 €
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	8.716,88 €	-	1.409,40 €	10.126,28 €
+ Paclitaxel		17.473,78 €	224,97 €	1.409,40 €	19.108,14 €
Gesamt		26.190,65 €	224,97 €	2.818,80 €	29.234,42 €
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	8.716,88 €	-	1.409,40 €	10.126,28 €
+ Pemetrexed ^a		74.893,78 €	126,82 € - 174,34 €	1.409,40 €	76.430,00 € - 76.477,52 €
Gesamt		83.610,65 €	126,82 € - 174,34 €	2.818,80 €	86.556,28 € - 86.603,80 €
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	8.716,88 €	-	1.409,40 €	10.126,28 €
+ nab-Paclitaxel		39.088,40 €	-	4.228,20 €	43.316,60 €
Gesamt		47.805,28 €	-	5.637,60 €	53.442,88 €
<i>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin</i>					
Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-</u>	7.156,89 €	-	3.159,00 €	10.315,89 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €)	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	<u>Antikörper als Monotherapie</u>				
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <u>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie</u>	7.061,89 € - 8.513,14 €	-	4.220,10 €	11.281,99 € - 12.733,24 €
Subpopulation A1 (b)					
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit <u>Chemotherapie</u>	21.230,61 €	-	1.409,40 €	22.640,01 €
Pemetrexed ^a	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit <u>Chemotherapie</u>	74.893,78 €	126,82 € - 174,34 €	1.409,40 €	76.430,00 € - 76.477,52 €
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit <u>Chemotherapie</u>	79.613,87 €	-	1.853,10 €	81.466,97 €
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit <u>Chemotherapie</u>	99.706,18 €	-	1.235,40 €	100.941,58 €
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-	67.766,91 €	-	1.235,40 €	69.002,31 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	Fusion nach Erstlinientherapie mit <u>Chemotherapie</u>				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit <u>Chemotherapie</u>	21.230,61 €	-	1.409,40 €	22.640,01 €
+ Nintedanib		32.007,42 €	-	-	32.007,42 €
Gesamt		53.238,03 €	-	1.409,40 €	54.647,43 €
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit <u>Chemotherapie</u>	21.230,61 €	-	1.409,40 €	22.640,01 €
+ Ramucirumab		56.833,97 €	-	1.235,40 €	58.069,37 €
Gesamt		78.064,58 €	-	2.644,80 €	80.709,38 €
Zweitlinie - Subpopulation A1 (c)					
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie</i>					
Afatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie	30.932,06 €	-	-	30.932,06 €
Pemetrexed ^a	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie	74.893,78 €	126,82 € - 174,34 €	1.409,40 €	76.430,00 € - 76.477,52 €
Erlotinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-	10.847,07 €	-	-	10.847,07 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €)	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €)	Jahrestherapeutiekosten pro Patient in Euro
	Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie	21.230,61 €	-	1.409,40 €	22.640,01 €
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie	21.230,61 €	-	1.409,40 €	22.640,01 €
+ Ramucirumab		56.833,97 €	-	1.235,40 €	58.069,37 €
Gesamt		78.064,58 €	-	2.644,80 €	80.709,38 €
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie	21.230,61 €	-	1.409,40 €	22.640,01 €
+ Nintedanib		32.007,42 €	-	-	32.007,42 €
Gesamt		53.238,03 €	-	1.409,40 €	54.647,43 €
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-	7.061,89 € - 8.513,14 €	-	4.220,10 €	11.281,99 € - 12.733,24 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €)	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	1/PD-L1 Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie				
Drittlinie - Subpopulation A2					
<i>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie und Gesundheitszustand</i>					
Afatinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie	30.932,06 €	-	-	30.932,06 €
Erlotinib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie	10.847,07 €	-	-	10.847,07 €
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie	21.230,61 €	-	1.409,40 €	22.640,01 €
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie	7.061,89 € - 8.513,14 €	-	4.220,10 €	11.281,99 € - 12.733,24 €
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie	21.230,61 €	-	1.409,40 €	22.640,01 €
+ Ramucirumab		56.833,97 €	-	1.235,40 €	58.069,37 €
Gesamt		78.064,58 €	-	2.644,80 €	80.709,38 €
Docetaxel		21.230,61 €	-	1.409,40 €	22.640,01 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €)	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
+ Nintedanib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie	32.007,42 €	-	-	32.007,42 €
Gesamt		53.238,03 €	-	1.409,40 €	54.647,43 €
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie	99.706,18 €	-	1.235,40 €	100.941,58 €
Pemetrexed ^a	Erwachsener Patient mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie	74.893,78 €	126,82 € - 174,34 €	1.409,40 €	76.430,00 € - 76.477,52 €
Nivolumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie	79.613,87 €	-	1.853,10 €	81.466,97 €
Atezolizumab	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion nach Zweit- oder Mehrlinientherapie	67.766,91 €	-	1.235,40 €	69.002,31 €
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: außer bei plattenepithelialer Histologie</p>					

Die in Tabelle 3-32 dargestellten Jahrestherapiekosten für die GKV basieren auf der Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten [18].

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation

Die Zielpopulation von Selpercatinib umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und RET-Fusion, die eine systemische Therapie nach platinbasierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen. Aufgrund verschiedener Therapieoptionen in der Zweitlinien- und Drittlinientherapie (siehe Abschnitt 3.2) sind derzeit die zu erwartenden Marktanteile von Selpercatinib nicht zuverlässig abzuschätzen. Bei der Herleitung der Patientenzahlen wurde darüber hinaus nicht berücksichtigt, dass nicht alle NSCLC-Patienten vor Beginn einer systemischen Therapie auf den RET-Fusions-Status ihres Tumorgewebes getestet werden.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Selpercatinib nicht angezeigt, wenn eine Überempfindlichkeit gegen Selpercatinib oder eines der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels besteht. Die Behandlung mit Selpercatinib wird während einer Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne effektive Maßnahmen zur Kontrazeption nicht empfohlen [1]. Die Rate an Therapieabbrüchen in der Versorgungsrealität ist zum jetzigen Zeitpunkt schwierig einzuschätzen. In der zulassungsrelevanten Studie LIBRETTO-001 brachen 2% der Patienten die Therapie aufgrund von UE im Zusammenhang mit der Studienmedikation ab [27].

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Es ist zu erwarten, dass die Patienten in der Zielpopulation sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich mit Selpercatinib behandelt werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da zum aktuellen Zeitpunkt eine zuverlässige Schätzung zu den zu erwartenden Versorgungsanteilen nicht möglich ist, können auch keine Änderungen von Jahrestherapiekosten plausibel dargelegt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationen bezüglich des Anwendungsmodus und der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen. Für Informationen zu Preisen wurden die Lauer-Taxe (Stand: 15.01.2021) [20] und die Hilfstaxe des GKV Spitzenverbands [24] herangezogen. Die Berechnungen wurden in Excel mit nicht gerundeten Zahlen durchgeführt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland, B. V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Februar 2021.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, 1. Linie, EGFR-Mutation, Kombination mit Erlotinib). 2020. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6787/2020-08-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-515_TrG.pdf. Abgerufen am 15.12.2020.

3. onkovis GmbH Fachinformation Vinorelbin onkovis 10 mg/ml (Vinorelbin). Stand: März 2020.
4. onkovis GmbH Fachinformation Gemcitabin onkovis 40 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Gemcitabin). Stand: März 2019.
5. ratiopharm GmbH Fachinformation Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Docetaxel). Stand: November 2020.
6. Hikma Farmacêutica (Portugal), S. A. Fachinformation Paclitaxel Ribosepharm (Paclitaxel). Stand: November 2019.
7. Eli Lilly Nederland B.V Fachinformation ALIMTA® (Pemetrexed). Stand der Information: April 2020.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2021. <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-632/AM-RL-VI-Off-label-2021-01-15.pdf>. Abgerufen am 23.01.2021.
9. Celgene Europe B.V. Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml. Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension (nab-Paclitaxel). Stand: Oktober 2020.
10. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml (Nivolumab). Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2020.
11. Merck Sharp & Dohme Fachinformation KEYTRUDA® 50 mg (Pembrolizumab). Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2020.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach vorheriger Chemotherapie). 2017. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4190/2017-02-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-251_TrG.pdf. Abgerufen am 15.12.2020.
13. Roche Pharma GmbH Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg (Atezolizumab). Stand: Dezember 2020.

14. Boehringer Ingelheim International GmbH Fachinformation Vargatef® Weichkapseln (Nintedanib). Stand: Juli 2020.

15. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Cyramza® 10 mg/ml (Ramucirumab). Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2020.

16. Boehringer Ingelheim International GmbH Fachinformation GIOTRIF® Filmtabletten (Afatinib). Stand: November 2019.

17. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generika KG Fachinformation Erlotinib Heumann 25 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten (Erlotinib). Stand: März 2020.

18. Lilly Deutschland GmbH. Herleitungsschritte der Angaben im Abschnitt 3.3. des Moduls 3A im Rahmen der Nutzenbewertung von Selpercatinib. 2021.

19. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2017. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile. Abgerufen am 12.01.2021.2018.

20. WEBAPO Infosystem - Lauer - Fischer Auszüge aus der Lauer-Taxe für das Nutzendossier Selpercatinib. <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>. Abgerufen zum Stand vom 15.01.2021.

21. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 1.0. Februar 2018. AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf. Abgerufen am 23.01.2021.

22. Ettinger, D. S., Wood, D. E., Aggarwal, C., Aisner, D. L., Akerley, W. et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2020. J Natl Compr Canc Netw 2019; 17(12): 1464-1472.

23. Belli, C., Penault-Llorca, F., Ladanyi, M., Normanno N, Scoazec J-Y et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. Ann Oncol 2021; article in press.

24. GKV-Spitzenverband Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 1. März 2020. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/AM_20200301_Gesamtversion_Anlage_3_idF_der_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf. Abgerufen am 15.12.2020.

25. Hikma Farmacêutica (Portugal), S. A. Fachinformation Cisplatin-Lösung Ribosepharm (Cisplatin). Stand: Dezember 2018.

26. Gebro Pharma GmbH Fachinformation Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml (Dimetindenmaleat). Stand: Februar 2018.

27. Drilon, A., Oxnard, G. R., Tan, D. S. W., Loong, H. H. F., Johnson, M. et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2020; 383(9): 813-824.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Selpercatinib wurden der Fachinformation entnommen ([1], Stand: Februar 2021).

Diagnostik

Das Vorhandensein einer RET-Gen Fusion (NSCLC und nicht-medulläres Schilddrüsenkarzinom) oder Mutation (MTC) sollte vor Beginn der Behandlung mit Selpercatinib durch einen validierten Test bestätigt werden.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Infrastruktur

Dieses Arzneimittel bedarf keiner besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung. Es bestehen keine weiteren Anforderungen an die Infrastruktur.

Dosierung und Art der Anwendung

Selpercatinib ist zur oralen Einnahme bestimmt.

Die empfohlene, gewichtsabhängige Dosis von Selpercatinib ist:

- weniger als 50 kg: 120 mg zweimal täglich.
- 50 kg oder mehr: 160 mg zweimal täglich.

Behandlungsdauer

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

Verspätete oder versäumte Dosen

Wenn der Patient sich erbricht oder eine Dosis auslässt, sollte er angewiesen werden, die nächste Dosis wie ursprünglich geplant einzunehmen; eine zusätzliche Dosis sollte nicht eingenommen werden.

Überdosierung

Symptome einer Überdosierung wurden nicht festgestellt. Im Falle einer vermuteten Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung durchgeführt werden.

Dosisanpassungen

Die jeweils vorgesehene Selpercatinib Dosis sollte um 50 % reduziert werden, wenn sie parallel mit einem starken CYP3A-Inhibitor verabreicht wird. Wenn der CYP3A-Inhibitor abgesetzt wird, sollte Selpercatinib auf die Dosis erhöht werden, die vor Einnahme des Inhibitors verwendet wurde (nach 3-5 Halbwertszeiten des CYP3A-Inhibitors).

Bestimmte unerwünschte Ereignisse können eine Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion erforderlich machen. Die Dosisanpassungen sind in Tabelle 3-33 und in Tabelle 3-34 zusammengefasst.

Tabelle 3-33: Empfehlungen zur gewichtsabhängigen Dosisanpassung bei unerwünschten Ereignissen [1]

Dosisanpassung	Erwachsene und Jugendliche ≥ 50 kg	Erwachsene und Jugendliche < 50 kg
Startdosis	160 mg zweimal täglich oral	120 mg zweimal täglich oral
Erste Dosisreduktion	120 mg zweimal täglich oral	80 mg zweimal täglich oral
Zweite Dosisreduktion	80 mg zweimal täglich oral	40 mg zweimal täglich oral
Dritte Dosisreduktion	40 mg zweimal täglich oral	nicht zutreffend

kg: Kilogramm; mg: Milligramm.

Tabelle 3-34: Empfohlene Dosisanpassungen bei unerwünschten Ereignissen [1]

Unerwünschte Arzneimittelwirkung		Dosisanpassung
Erhöhung von ALT oder AST	Grad 3 oder Grad 4	<p>Behandlung unterbrechen bis zum Rückgang der Toxizität auf den Ausgangswert. Wiedereinnahme mit einer um 2 Stufen reduzierten Dosis.</p> <p>Wenn Selpercatinib mindestens 2 Wochen ohne wiederkehrende Erhöhung von ALT oder AST vertragen wurde, Erhöhung der Dosis um 1 Stufe.</p> <p>Wenn Selpercatinib mindestens 4 Wochen ohne wiederkehrende Erhöhung vertragen wurde, Erhöhung der Dosis auf die Dosis, die vor dem Auftreten der Grad 3 oder Grad 4 AST- oder ALT-Erhöhung eingenommen wurde.</p> <p>Dauerhaftes Absetzen von Selpercatinib, wenn ALT oder AST Erhöhung Grad 3 oder 4 wiederholt auftritt trotz Dosisanpassungen.</p>
Überempfindlichkeit	Alle Grade	<p>Behandlung unterbrechen und Beginn einer Corticosteroid-Gabe von 1 mg/kg bis zum Rückgang der Toxizität. Neustart der Selpercatinib-Gabe mit 40 mg zweimal täglich unter Weiterführung der begleitenden Steroid-Behandlung. Abbruch der Selpercatinib-Einnahme bei wiederkehrender Überempfindlichkeit.</p> <p>Wenn Selpercatinib nach mindestens 7 Tagen ohne wiederkehrende Überempfindlichkeit vertragen wird, wird die Selpercatinib Dosis jede Woche schrittweise um 1 Dosis-Level erhöht, bis die Dosis erreicht ist, die vor Auftreten der Überempfindlichkeit eingenommen wurde. Ausschleichen der Steroid-Dosis, nachdem die Selpercatinib Ziel-Dosis für mindestens 7 Tage vertragen wurde.</p>

Unerwünschte Arzneimittelwirkung		Dosisanpassung
QT-Intervall-Verlängerung	Grad 3	Bei einem QTcF-Intervall von > 500 ms wird die Behandlung unterbrochen, bis das QTcF-Intervall < 470 ms ist oder zum Ausgangswert zurückkehrt. Fortsetzen der Selpercatinib Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosis.
	Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von Selpercatinib, wenn die QT-Verlängerung nach zwei Dosisreduktionen inakzeptabel bleibt oder der Patient Anzeichen oder Symptome einer schweren Arrhythmie zeigt.
Hypertonie	Grad 3	Vor Beginn der Behandlung sollte der Blutdruck des Patienten kontrolliert sein. Selpercatinib sollte bei klinisch relevanter Hypertonie vorübergehend abgesetzt werden, bis diese mit einer antihypertensiven Therapie kontrolliert ist. Wenn klinisch indiziert, kann die Selpercatinib-Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosis wiederaufgenommen werden.
	Grad 4	Selpercatinib sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn der klinisch signifikante Bluthochdruck nicht kontrolliert werden kann.
Hämorrhagische Ereignisse	Grad 3 oder Grad 4	Bis zur Wiederherstellung sollte die Selpercatinib-Behandlung unterbrochen werden. Abbruch von Selpercatinib bei schweren oder lebensbedrohlichen hämorrhagischen Ereignissen.
Andere unerwünschte Ereignisse	Grad 3 oder Grad 4	Bis zur Wiederherstellung sollte die Selpercatinib-Behandlung unterbrochen werden. Abbruch von Selpercatinib bei schweren oder lebensbedrohlichen Ereignissen.
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; ms: Millisekunde; QTcF: QT interval corrected according to Fridericia's formula.		

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Dosisanpassungen aufgrund des Alters sind nicht erforderlich.

Es wurden keine relevanten Unterschiede bei den unerwünschten Ereignissen oder der Wirksamkeit von Selpercatinib zwischen ≥ 65 -jährigen und jüngeren Patienten beobachtet. Bei den ≥ 75 -jährigen Patienten sind nur begrenzt Daten verfügbar.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionseinschränkung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder für dialysepflichtige Patienten liegen keine Daten vor.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung für Patienten mit leichter (Child-Pugh Klasse A) oder moderater (Child-Pugh Klasse B) Leberfunktionseinschränkung erforderlich. Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh Klasse C) sollten mit 80 mg Selpercatinib zweimal täglich behandelt werden.

Kinder und Jugendliche

Selpercatinib sollte bei Kindern unter 12 Jahren nicht verwendet werden.

Es sind keine Daten zu Kindern oder Jugendlichen mit RET-Fusions-positivem NSCLC oder Schilddrüsenkarzinom verfügbar.

Selpercatinib ist für eine Behandlung von RET-mutiertem MTC bei Patienten ab 12 Jahren vorgesehen. Zu RET-mutiertem MTC sind bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nur sehr begrenzt Daten verfügbar. Patienten sollten gewichtsabhängig behandelt werden.

Überwachungsmaßnahmen

Die engmaschige Überwachung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist wichtig. ALT und AST sollten vor Beginn der Selpercatinib-Therapie überprüft werden, alle 2 Wochen während der ersten 3 Monate der Behandlung, monatlich für die nächsten 3 Monate der Behandlung und ansonsten wenn klinisch indiziert.

Der Blutdruck der Patienten sollte vor und während der Selpercatinib-Behandlung überwacht und je nach Notwendigkeit mit einer antihypertensiven Standardtherapie behandelt werden.

Bevor eine Selpercatinib-Therapie begonnen wird, sollten Patienten ein QTcF-Intervall von ≤ 470 ms und Serum-Elektrolyte im Normbereich aufweisen. Elektrokardiogramme und Serum-Elektrolyte sollten bei allen Patienten überwacht werden: nach 1 Woche Selpercatinib-Therapie, mindestens monatlich für die ersten 6 Monate und anderenfalls, wie klinisch indiziert, angepasst an die Häufigkeit von Risikofaktoren wie Durchfall, Erbrechen und/oder Übelkeit. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalzämie sollten vor der Einleitung und während der Behandlung von Selpercatinib korrigiert werden. Das QT-Intervall sollte mit Hilfe von EKGs häufiger bei Patienten überwacht werden, die eine Behandlung mit Begleitmedikamenten benötigen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern.

Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Nicht zutreffend.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Selpercatinib wird vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren sollte aufgrund des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Selpercatinib vermieden werden. Eine parallele Verabreichung mit empfindlichen CYP2C8- und CYP3A4-Substraten sollte vermieden werden.

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

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

Selpercatinib inhibiert den renalen Transporter MATE1 (multidrug and toxin extrusion protein 1). *In vivo* können Selpercatinib-Interaktionen mit klinisch relevanten MATE1-Substraten auftreten.

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens eine Woche nach der letzten Selpercatinib-Dosis eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollen eine effektive Kontrazeption während der Behandlung und für mindestens eine Woche nach der letzten Selpercatinib-Dosis anwenden.

Der Einsatz von Selpercatinib in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne Anwendung eines Verhütungsmittels wird nicht empfohlen. Es darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Ein Risiko für gestillte Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Selpercatinib und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis eingestellt werden.

Sowohl Männer als auch Frauen sollten sich vor der Behandlung Rat über den Erhalt der Fertilität einholen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patientengruppe liegen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Selpercatinib ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (Summary of Product Characteristics, SmPC, Anhang IIB [2]).

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (Periodic Safety Update Report, PSUR) für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG (Europäische Gemeinschaft) vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates; EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt (SmPC, Anhang IIC [2]).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patientengruppe liegen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risk-Management-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (SmPC, Annex IID [2]).

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patientengruppe liegen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der RMP ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen [3]. Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Selpercatinib sieht der RMP routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung vor sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der SmPC [2], siehe Tabelle 3-35.

Tabelle 3-35: Zusammenfassung der routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung sowie Kennzeichnung in der SmPC

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Keine	
Wichtige potentielle Risiken	
Leberschädigung	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Empfehlungen zu spezifischen klinischen Maßnahmen, um das Risiko zu beherrschen: <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zur Überwachung der Leberfunktion (Abschnitt 4.3 der Fachinformation) • Empfehlungen zum Management von erhöhten Transaminasen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Herzrhythmusstörung aufgrund einer Verlängerung des QT-Intervalls	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Empfehlungen zu spezifischen klinischen Maßnahmen, um das Risiko zu beherrschen: <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zur Überwachung des Elektrokardiogramms (Abschnitt 4.3 der Fachinformation) • Empfehlungen zum Management einer Verlängerung des QT-Intervalls (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung in Form von Empfehlungen zu spezifischen klinischen Maßnahmen, um das Risiko zu beherrschen: <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zur Kontrazeption (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)
Fehlende Information	
Exposition und Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung	Routinemäßige Kommunikation zum Risiko: Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation
Quelle: [3].	

Es sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung geplant [3].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für diese Patientengruppe liegen keine abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

Weitere Maßnahmen

Da es sich um eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ handelt, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 14a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen (SmPC, Anhang IIE [2]), siehe Tabelle 3-36.

Tabelle 3-36: Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ [2]

Beschreibung	Fällig am
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib bei der Behandlung von Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC, RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom und RET-mutiertem MTC weiter zu bestätigen, hat der MAH die finalen Daten der zentralen Studie LIBRETTO-001 vorzulegen bis zum	31. Dezember 2023
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib bei der Behandlung von Patienten mit RET-Fusions-positivem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom weiter zu bestätigen, hat der MAH den klinischen Studienbericht der Phase 3-Studie J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431) von Selpercatinib verglichen mit einer Platin-basierten- und einer Pemetrexed-Therapie mit oder ohne Pembrolizumab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem <i>RET</i> -Fusions-positivem nicht-platteneitheliales NSCLC vorzulegen. Der CSR ist einzureichen bis zum	31. Oktober 2023
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib bei der Behandlung von Patienten mit RET-mutiertem medulläres Schilddrüsenkarzinom weiter zu bestätigen, hat der MAH den klinischen Studienbericht der Phase 3-Studie J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531) von Selpercatinib verglichen mit der ärztlichen Wahl von Cabozantinib oder Vandetanib bei Patienten mit progressivem, fortgeschrittenem, Kinaseinhibitor-naivem <i>RET</i> -mutierten MTC vorzulegen. Der CSR ist einzureichen bis zum	28. Februar 2025
CSR: Clinical Study Report; MAH: Marketing Authorisation Holder; MTC: Medullary Thyroid Cancer; NSCLC: Non-small Cell Lung Cancer; RET: Rearranged during Transfection.	

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen als die in Abschnitt 3.4.1 genannten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen als die in Abschnitt 3.4.1 genannten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben wurden der Fachinformation, der SmPC und dem RMP zu Selpercatinib entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland, B. V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Februar 2021.
2. Eli Lilly Nederland B.V. EPAR Product Information Selpercatinib. 2021.
3. Eli Lilly and Company. EU Risk Management Plan (Version 1.0). 2021.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-37 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-37 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-37: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Gezielte Untersuchung einer/eines krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden Translokation/Fusionsgens z.B. GOP 19452 (weitere GOP-Ziffern vorhanden)	Das Vorhandensein einer <i>RET</i> -Gen Fusion (NSCLC und nicht-medulläres Schilddrüsenkarzinom) oder Mutation (MTC) sollte vor Beginn der Behandlung mit Retsevmo durch einen validierten Test bestätigt werden. <i>Seite 3, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</i>	ja
2	Messen des Blutdrucks (enthalten in Versichertenpauschale)	Der Blutdruck des Patienten sollte vor und während der Selpercatinib-Behandlung überwacht [werden]. <i>Seite 7, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i>	ja
3	Überprüfung Blutbild und Gerinnungsparameter <ul style="list-style-type: none"> • GPT (=ALT) (GOP 32070) • GOT (=AST) (GOP 32069) 	ALT und AST sollten vor Beginn der Selpercatinib-Therapie überprüft werden, alle 2 Wochen während der ersten 3 Monate der Behandlung, monatlich für die nächsten 3 Monate der Behandlung und ansonsten wenn klinisch indiziert <i>Seite 6, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i>	ja
4	EKG-Monitoring (enthalten in Versichertenpauschale)	Elektrokardiogramme und Serum-Elektrolyte sollten bei allen Patienten überwacht werden: nach 1 Woche Selpercatinib-Therapie, mindestens	ja

	Quantitative Bestimmung von Elektrolyten <ul style="list-style-type: none"> • Kalium (GOP 32081) • Calcium (GOP 32082) • Natrium (GOP 32083) • Eisen (GOP 32085) • Magnesium (GOP 32248) • Chlorid (GOP 32084) • Phosphat (GOP 32086) 	monatlich für die ersten 6 Monate und anderenfalls, wie klinisch indiziert, angepasst an die Häufigkeit von Risikofaktoren wie Durchfall, Erbrechen und/oder Übelkeit. [...]Überwachen Sie das QT-Intervall mit Hilfe von EKGs häufiger bei Patienten, die eine Behandlung mit Begleitmedikamenten benötigen, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern. <i>Seite 7, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i>	
ALT: Alaninaminotransferasen (ALT); AST: Aspartataminotransferasen; EKG: Elektrokardiogramm; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand: Februar 2021 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-37 sind bereits vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2021 [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt,

so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Eli Lilly Nederland, B. V. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Februar 2021.

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 1. Quartal 2021. https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2021.pdf. Abgerufen am 23.01.2021.